



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO FIN DE GRADO

POLIMORFISMOS GÉNICOS QUE AFECTAN A LA BIODISPONIBILIDAD DE MICRONUTRIENTES DE LA DIETA; DISEÑO DE UN TEST NUTRIGENÉTICO ESPECÍFICO

David Segura Bellido

Grado de Biología

Facultad de Ciencias

Año Académico 2019-20

POLIMORFISMOS GÉNICOS QUE AFECTAN A LA BIODISPONIBILIDAD DE MICRONUTRIENTES DE LA DIETA; DISEÑO DE UN TEST NUTRIGENÉTICO ESPECÍFICO

David Segura Belldio

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Ciencias Biología

Universidad de las Illes Balears

Año Académico 2019-20

Palabras clave del trabajo:

Micronutrientes, polimorfismo, biodisponibilidad, vitamina A, Vitamina B12, Vitamina D, Vitamina E, nutrigenética, SNP, dieta, gen.

Nombre Tutor/Tutora del Trabajo María Luisa Bonet Piña

Nombre Tutor/Tutora (si procede)

Se autoriza la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

| Autor | | Tutor | |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Sí | No | Sí | No |
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Índice

| | |
|---------------------------------------------------------|----|
| Resumen..... | 6 |
| Introducción | 7 |
| Micronutrientes | 7 |
| Biodisponibilidad..... | 7 |
| Polimorfismos..... | 7 |
| Aspectos generales de las vitaminas seleccionadas | 8 |
| Objetivos..... | 13 |
| Material y métodos | 13 |
| Búsqueda bibliográfica | 13 |
| Ficha técnica | 14 |
| Diseño del test nutrigenético..... | 14 |
| Resultados..... | 14 |
| Vitamina A..... | 14 |
| Vitamina B ₁₂ | 15 |
| Vitamina D..... | 17 |
| Vitamina E | 18 |
| Discusión | 25 |
| Diseño del test ABDE..... | 25 |
| Consejo nutrigenético tentativo | 26 |
| Futuras aplicaciones..... | 28 |
| Marketing y Comercialización..... | 28 |
| Conclusión | 30 |
| Bibliografía | 30 |

Resumen

Las vitaminas son una parte esencial de nuestra dieta. Presentar carencias o excesos en los niveles de estas puede ser perjudicial para la salud. Los desequilibrios en los niveles vitamínicos pueden darse debido a variaciones genéticas que conocemos como polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). Estos SNP pueden afectar a la absorción y metabolismo de las vitaminas, desencadenando una disminución de la biodisponibilidad. El principal objetivo de este estudio ha sido trabajar en el diseño de un test nutrigenético a partir de una revisión bibliográfica de los diferentes SNP que afectan a la biodisponibilidad de ciertas vitaminas. El test se ha centrado en las vitaminas A, B12, D y E. Finalmente, se ha propuesto un marketing apropiado para dicho test y se han especificado sus futuras aplicaciones.

Abstract

Vitamins are an essential part of our diet. Deficiencies or excesses in their levels can be detrimental to health. Imbalances in vitamin levels can occur due to genetic variations known as single nucleotide polymorphism (SNP). These SNPs can affect the absorption and metabolism of vitamins and trigger a decrease in bioavailability. The main objective of this study has been to prepare a nutrigenetic test from a bibliographic review of SNP that may affect the bioavailability of certain vitamins. The test has been focused on vitamins A, B₁₂, D and E. Finally, appropriate marketing has been proposed for this test and its future applications specified.

Resum

Les vitamines són una part essencial de la nostra dieta. Presentar mancances o excessos en els nivells d'aquestes pot ser perjudicial per a la salut. Els desequilibris en els nivells vitamínics poden donar-se a causa de variacions genètiques que coneixem com polimorfismes d'un sol nucleòtid (SNP). Aquests SNP poden afectar l'absorció i metabolisme de les vitamines desencadenant una disminució de la biodisponibilitat. El principal objectiu d'aquest estudi ha estat treballar en un test nutrigenètic a partir d'una revisió bibliogràfica dels SNP que poden afectar la biodisponibilitat de certes vitamines. Els test s'ha centrat en las vitamines A, B₁₂, D i E. Finalment, s'ha proposat un màrqueting apropiat per aquest test i s'han especificat les seves futures aplicacions.

Introducción

Los **micronutrientes** son una parte muy importante de la dieta. Aunque los necesitemos en concentraciones mucho más bajas que los macronutrientes, son esenciales para el crecimiento y el normal mantenimiento de nuestro cuerpo y sus funciones (Borel & Desmarchelier, 2018). Los micronutrientes se dividen clásicamente en vitaminas, en las que nos centraremos en este TFG, y minerales.

Las vitaminas son micronutrientes orgánicos esenciales para la salud humana ya que realizan diversas funciones como cofactor, antioxidante, reguladora de genes, crecimiento y mantenimiento de tejidos corporales y obtención de energía a partir de macronutrientes. La mayoría de las vitaminas provienen de la dieta ya que el cuerpo humano no es capaz de sintetizarlas en cantidades suficientes. Las carencias o excesos de micronutrientes y en concreto vitaminas pueden suponer un problema de salud, desencadenando enfermedades o favoreciendo factores de riesgo de enfermedades. Estas alteraciones pueden estar relacionadas con alteraciones de la biodisponibilidad de los micronutrientes implicados.

La **biodisponibilidad** cuantifica la cantidad de una sustancia que se absorbe y está disponible para producir efectos sistémicos, se define como la velocidad y la medida en la que la sustancia activa o la parte activa de esta es absorbida y queda disponible en el lugar de acción o en la circulación general (Toutain & Bousquet-Mélou, 2004). La biodisponibilidad de los micronutrientes es una propiedad importante, siendo la cantidad del nutriente ingerido que es digerido (si es el caso), absorbido y está disponible para las funciones corporales. La biodisponibilidad de un micronutriente depende de diversos factores, pudiendo verse modificada por la matriz alimentaria, la forma de cocinado, y por variaciones genéticas del “hospedador” que pueden afectar los niveles en sangre, entre otros.

Los **polimorfismos** son variaciones estables en la secuencia del ADN que están presentes en más del 1% de la población. Cuando el cambio implica un solo nucleótido se denomina polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés). Los SNPs son las variaciones genéticas más frecuentes en humanos y pueden tener consecuencias biológicas, afectando por ejemplo propiedades de proteínas, o no (Shaw, 2013). SNPs en genes para proteínas implicadas en la absorción, transporte y metabolismo de una determinada vitamina pueden afectar su estatus en el individuo y contribuir a la variabilidad interindividual (Borel & Desmarchelier, 2018). Aunque el efecto fenotípico de un polimorfismo puede ser relativamente pequeño, el conjunto de una serie de polimorfismos puede tener un efecto significativo sobre la biodisponibilidad y el estatus de un micronutriente (Borel & Desmarchelier, 2016).

En este TFG nos planteamos revisar información sobre polimorfismos génicos que pueden afectar la biodisponibilidad o los niveles circulantes de micronutrientes. Tras una búsqueda bibliográfica inicial, el análisis más en profundidad se ha limitado a las vitaminas y en particular a las vitaminas A, B₁₂, D y E, ya que fueron estas para las que se encontró más información y más contrastada, en diversos estudios y tipos de estudios.

A continuación, se introducen de manera sucinta **aspectos generales** de estas vitaminas.

Vitamina A

Naturaleza química

La vitamina A es una vitamina liposoluble cuyas formas principales son los retinoides naturales: retinol (que es la vitamina A propiamente dicha), ácido retinoico y retinaldehído (Figura 1). Algunos carotenoides son convertidos en retinol y por tanto se refieren como carotenoides provitamina A. Los carotenoides son pigmentos isoprenoides producidos por plantas, bacterias y hongos. En la dieta humana se encuentran 50 pero solo 10 están presentes en la sangre en cantidades significantes (von Lintig & Babino, 2019). El principal carotenoide provitamina A en humanos es el β -caroteno (Figura 2).

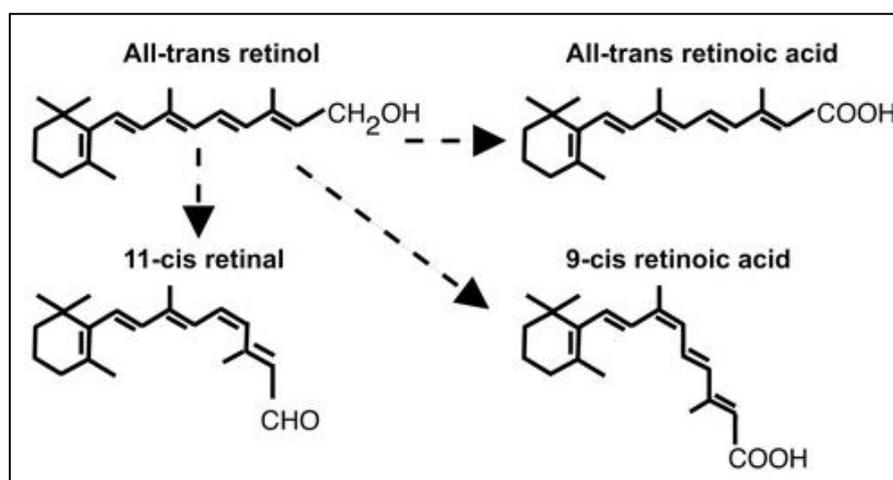


Figura 1. Estructura química de la vitamina A (retinol) y de sus derivados activos (Lidén & Eriksson, 2006) .

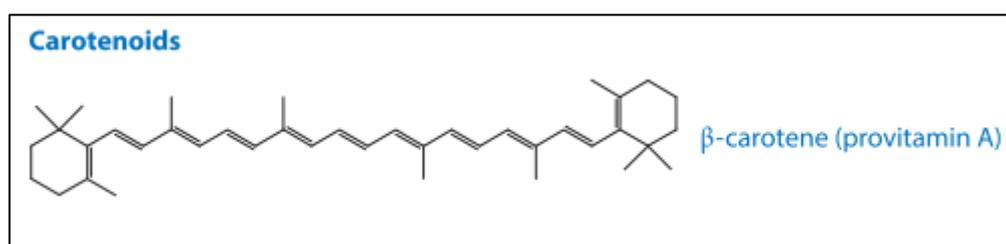


Figura 2. Estructura química de la provitamina A (β -caroteno) (Borel & Desmarchelier, 2018).

Ingesta recomendada

La recomendación en μg de equivalentes de actividad de retinol (EAR)/día es de 600-700 μg EAR para mujeres y 800-900 μg EAR para hombres (Borel & Desmarchelier, 2018). Para los carotenoides no hay una cantidad diaria recomendada, pero se aconseja un consumo alto.

La equivalencia es: 1 μg EAR = 1 μg retinol = 2 μg all-trans- βC de suplementos = 12 μg all-trans- βC de la dieta.

Fuentes dietéticas

La mayoría de los carotenoides son consumidos en nuestra dieta mediante las frutas y las verduras. Los retinoides pueden ser obtenidos de forma independiente, mediante la ingesta de productos de origen animal con vitamina A preformada.

Función

La vitamina A es necesaria para la salud humana, está implicada en diversos procesos metabólicos y fisiológicos como la visión, desarrollo embrionario, inmunidad y diferenciación celular (Borel & Desmarchelier, 2017). También se la ha relacionado con la modulación del metabolismo lipídico y energético, el control de las reservas grasas y la salud metabólica (Bonet, Ribot, Galmés, Serra, & Palou, 2019).

Metabolismo

Los carotenoides provitamina A (principalmente el β -caroteno) son sustratos de la β -caroteno-15,15'-dioxigenasa (BCO1), una enzima citosólica que cataliza la escisión del centro oxidativo para liberar retinal, a partir del cual se producen los otros retinoides vitamina A naturales (Bonet et al., 2019). BCO1 es activa en los enterocitos y otros tipos celulares. En los enterocitos, carotenoides intactos que no han sido atacados por BCO1, junto con retinil ésteres, se incorporan a los quilomicrones y pasan a la circulación, y de aquí a las células, con el concurso de la lipoproteína lipasa (LPL) y otras proteínas. El hígado y los tejidos grasos almacenan ésteres de retinol que pueden ser movilizados en caso de necesidad, así como carotenoides.

Vitamina B₁₂

Naturaleza química

La vitamina B₁₂ (también llamada cobalamina) es una vitamina hidrosoluble, de estructura compleja (Grarup et al., 2013). Químicamente, resulta de la unión asimétrica de cuatro anillos pirrólicos, formando un núcleo casi planar de corrina en torno a un ion cobalto central.

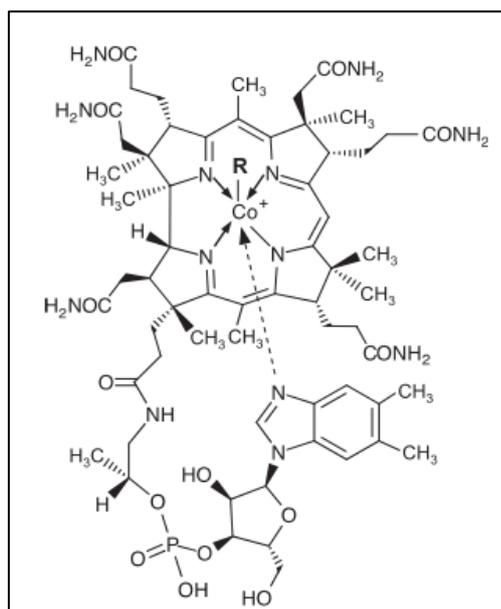


Figura 3. Estructura química de la vitamina B₁₂ (cobalamina) (Krupenko, 2019).

Ingesta recomendada

La ingesta diaria recomendada de vitamina B₁₂ es de 3 µg/día, aunque varía dependiendo de la edad, sexo (embarazo) y otros factores (Gille & Schmid, 2015).

Fuentes dietéticas

La cobalamina es producida únicamente por ciertos microorganismos (bacterias y arqueas) y se encuentra de forma sustancial solo en alimentos de origen animal, como productos lácteos y carne roja, y alimentos fermentados, siendo muy escasa en productos de origen vegetal (Rizzo et al., 2016).

Función

La vitamina B₁₂ es un componente importante en las rutas metabólicas en humanos, sus derivados actúan como coenzimas esenciales de estas rutas. En concreto estas coenzimas participan en dos reacciones bioquímicas en el cuerpo humano: la transferencia de un grupo metilo en la remetilación de la homocisteína a metionina, y la conversión de metilmalonilcoenzima A (CoA) en succinilCoA. Las dos formas activas de esta vitamina que actúan como coenzimas son la metilcobalamina y la adenosilcobalamina (Krupenko, 2019).

Metabolismo

La absorción, el transporte y la captación celular de la vitamina B₁₂ dependen de su coordinación a proteínas de unión. Primero se une a la haptocorrina en el estómago, seguido de un factor intrínseco en el duodeno, luego se une a la transcobalamina II a

través de los enterocitos y finalmente es liberada unida a esta a la red sanguínea (Surendran et al., 2018).

Vitamina D

Naturaleza química

La vitamina D son un grupo de prohormonas secosteroides liposolubles esenciales para el mantenimiento de la salud ósea y otras funciones no esqueléticas. En cuanto a la nutrición humana, los tipos de vitamina D más importantes son la vitamina D₃ (colecalciferol) y la vitamina D₂ (ergocalciferol) (Fischer, 2019).

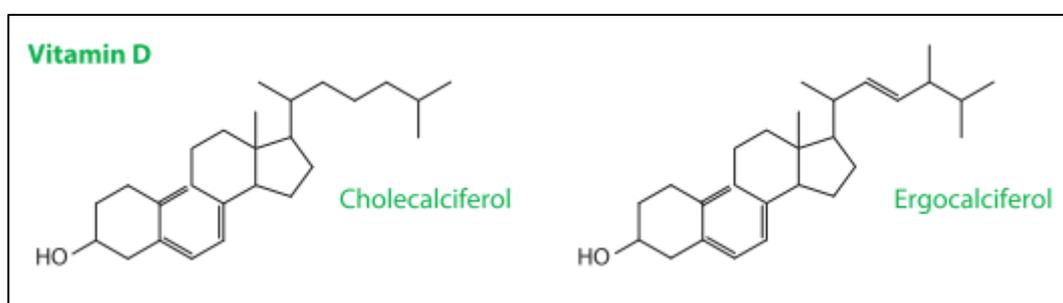


Figura 4. Estructura química de la vitamina D₃ (colecalciferol) y la vitamina D₂ (ergocalciferol) (Borel & Desmarchelier, 2018).

Ingesta recomendada

La recomendación dietética para adultos sanos es de 10-20 $\mu\text{g}/\text{día}$ asumiendo un mínimo de exposición al sol (Borel & Desmarchelier, 2018).

Fuentes dietéticas

La vitamina D₃ proveniente de la dieta se encuentra en alimentos de origen animal como la carne, el pescado y los huevos. Por otro lado, la vitamina D₂ se encuentra en plantas y hongos (Rodríguez-Rodríguez et al., 2019).

Función

La vitamina D es esencial para la absorción y homeostasis del calcio, para la salud ósea, y a su vez tiene otras funciones biológicas importantes relacionadas con la potenciación de la respuesta inmunológica y el control de la proliferación y crecimiento celular (Jorde, Wilsgaard, & Grimnes, 2019).

Metabolismo

La vitamina D se puede originar en la dermis, a partir de 7-deshidrocolesterol, con el concurso de la luz solar. La vitamina D proveniente de la dieta tiene que pasar por una serie de dos reacciones enzimáticas de hidroxilación en el hígado y en los riñones para

convertirse en la forma biológicamente activa, el 1,25 dihidroxicolecalciferol (Fischer, 2019).

Vitamina E

Naturaleza química

La vitamina E es una vitamina liposoluble que tiene 8 isoformas naturales, 4 tocoferoles (α , β , γ , and δ) y 4 tocotrienoles (α , β , γ , and δ) (Borel & Desmarchelier, 2016).

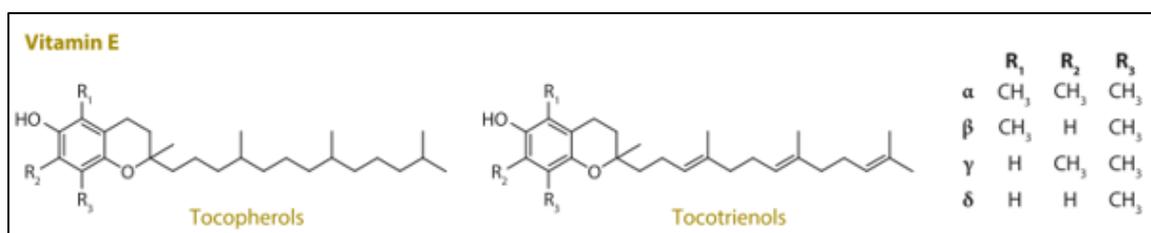


Figura 5. Estructura química de la vitamina E (tocoferol y tocotrienol) y sus diferentes estereoisómeros (Borel & Desmarchelier, 2018).

Ingesta recomendada

Actualmente la recomendación dietética en adultos es de 15 mg/día (Borel & Desmarchelier, 2018).

Fuentes dietéticas

Las 8 formas de vitamina E (tocoferoles y tocotrienoles) pueden ser sintetizadas por plantas. El α -tocoferol es la forma más importante en humanos, en la dieta se encuentra en alimentos como nueces, semillas y en aceites vegetales (Traber, 2014).

Función

La vitamina E (α -tocoferol) es el antioxidante liposoluble más importante que se encuentra en el cuerpo humano. La mayoría de sus isómeros tienen propiedades antioxidantes y cumplen un papel importante en las defensas antioxidantes de nuestro cuerpo, ya que tienen capacidad de neutralizar radicales libres. También presentan otras funciones biológicas como modificar la expresión de genes, inhibir la proliferación celular, modular la adición de las plaquetas y la unión a los lugares de unión de los cofactores de enzimas (Borel & Desmarchelier, 2016).

Metabolismo

El metabolismo de la vitamina E empieza por la hidrólisis de los ésteres del tocoferol en el duodeno por la carboxil éster hidrolasa. Otras enzimas digestivas, como lipasas y amilasas, facilitan la liberación de estos ésteres de los alimentos, la formación de micelas y la absorción. Una vez la vitamina E es absorbida por los enterocitos, es incorporada en los quilomicrones. La lipoproteína lipasa hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones, lo que permite la liberación de la vitamina E y su absorción por tejidos

extrahepáticos. Los quilomicrones que no han sido hidrolizados (quilomicrones remanentes) pueden ser recogidos por el hígado mediante receptores endocíticos, donde la vitamina E podrá ser almacenada, secretada en la bilis, devuelta a la circulación (en las VLDL) o catabolizada (Borel & Desmarchelier, 2019).

Objetivos

La hipótesis o planteamiento inicial de este trabajo es que es posible diseñar un test nutrigenético a partir de una búsqueda bibliográfica de polimorfismos génicos posiblemente relacionados con la biodisponibilidad de micronutrientes. Este test puede ser una herramienta útil para realizar recomendaciones nutricionales personalizadas.

Por tanto, un primer objetivo ha sido realizar una búsqueda bibliográfica para documentar los principales polimorfismos génicos que afectan a la biodisponibilidad o a los niveles circulantes de los micronutrientes y presentarlos en formato de ficha técnica. Dicha ficha contendrá diferentes parámetros importantes de los estudios y los efectos asociados al SNP, de los que se podrá derivar un consejo nutrigenético tentativo.

El objetivo final una vez realizada la ficha es el diseño de un test nutrigenético junto con un marketing apropiado para este test, donde se indicará la población diana, lemas publicitarios y formas de comercialización sugeridas.

Como ya se ha indicado, después de una búsqueda inicial, el trabajo se circunscribió a las vitaminas, y dentro de estas se han seleccionado las vitaminas A, B₁₂, D y E, por ser las vitaminas para las que se encontró más información, y más contrastada, sobre SNP que afectan a su biodisponibilidad y niveles circulantes.

Material y métodos

Búsqueda bibliográfica

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica donde los artículos se buscaron en la base de datos del PubMed. Para buscar los artículos se han usado asociaciones de palabras clave como: “micronutrients”, “bioavailability”, “polymorphism”, “vitamin”, “SNP”, “status”, “cobalamin”, “vitamin B₁₂”, “vitamin A”, “β-carotene”, “vitamin E”, “α-tocopherol”, “vitamin D”, “cholecalciferol”, “genetic variability”, “nutrigenetics”. Se han tenido en cuenta tanto artículos de estudios en concreto como revisiones que recopilaban las conclusiones de diferentes estudios. En cuanto al idioma, se seleccionaron solo aquellos estudios en inglés. No ha habido límites en cuanto a localización geográfica de los estudios. Se seleccionaron únicamente aquellos artículos donde los estudios fueron realizados en humanos y que presentaban la información necesaria para rellenar la ficha técnica.

Ficha técnica

Para cada micronutriente se organizó un Excel para recoger: el código de las SNP relacionadas, el gen afectado por el SNP junto con su nombre completo oficial, el genotipo, el tipo de estudio que se llevó a cabo, el número de individuos del estudio (*n*), el sexo de los individuos que participaron, la edad, el tipo de población, el resultado principal y la cita del estudio.

El genotipo de cada SNP se consultó en la base de datos Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP) y el nombre oficial de los genes se consultó en la base de datos NCBI en el apartado Gene.

Diseño del test nutrigenético

Una vez realizada la búsqueda bibliográfica y la ficha técnica, a partir de la información recogida se han seleccionado los polimorfismos que se consideran de mayor interés a la hora de explicar la variabilidad en la biodisponibilidad de las vitaminas contempladas en el test. Se ha proporcionado un consejo nutrigenético tentativo para cada vitamina, junto con una serie de futuras aplicaciones. Finalmente se ha especificado un marketing para una población diana, con las formas de comercialización, un lema publicitario y a su vez también se ha tenido en cuenta la posible problemática que se ha de tener en cuenta actualmente.

Resultados

Vitamina A

Desmarchelier et al (2015) han definido una combinación de SNPs que se asocia a la variabilidad interindividual en la biodisponibilidad del β -caroteno dietético en hombres sanos a partir de experimentos postprandiales. En estos experimentos, los participantes ingirieron en condiciones controladas una comida test rica en β -caroteno y se siguió la concentración del carotenoide en los quilomicrones sanguíneos a distintos tiempos tras la ingesta. 25 SNPs en 12 genes explicaron buena parte de la varianza (el 69%) en la respuesta postprandial de β -caroteno en quilomicrones (Desmarchelier, Borel, Nowicki, & Bott, 2015). Estas SNPs se recogen en la **Tabla 1**, en la que también se han incluido SNPs identificadas a partir de estudios de asociación y de suplementación donde se ha encontrado una asociación con los niveles circulantes de provitamina A (Hendrickson et al., 2012) (Leung et al., 2009) (Borel, Lietz, et al., 2013) (Borel et al., 2009).

Los genes afectados por las SNPs incluidas en la Tabla 1 son los siguientes:

ABCA1: codifica una proteína de membrana que transporta moléculas de colesterol al exterior de la célula.

ABCG5: codifica una proteína transportadora que limita la absorción intestinal y promueve la excreción biliar de esteroides. Se expresa en el hígado, colon e intestino.

APOB: codifica la principal apolipoproteína de los quilomicrones y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que es el ligando para el receptor de LDL.

BCO1 (también llamado **BCMO1**): codifica una proteína clave en la producción de vitamina A a partir de β -caroteno y otros carotenoides provitamina A. Cataliza la rotura oxidativa central del β -caroteno en dos moléculas de retinal.

CXCL8: codifica una proteína que media en la respuesta inflamatoria. Actúa como un factor quimiotáctico que guía los neutrófilos al lugar de infección.

ELOVL2: codifica una enzima que cataliza la primera reacción del ciclo de alargamiento de ácidos grasos de cadena larga.

HL: codifica una lipasa hepática responsable de la lipólisis de lipoproteínas en la circulación.

ISX: “intestine specific homeobox”; los genes homeobox codifican proteínas que se unen al ADN. ISX es un inhibidor de la expresión de BCO1 en células intestinales.

LIPC: codifica la lipasa C hepática, con función dual como hidrolasa de triglicéridos y como factor puente para la absorción de lipoproteínas mediada por receptor

PKD1L2: codifica una proteína componente de los poros del canal catiónico en la membrana de las células.

RPE65: codifica una proteína que es un componente del ciclo visual de la vitamina A en la retina.

SCARB1: codifica una proteína apical de membrana que tiene función de receptor de colesterol lipoproteico de alta densidad (HDL). Está involucrado en la absorción del β -caroteno en las células intestinales.

SOD2: codifica una enzima mitocondrial antioxidante dependiente de manganeso (la manganeso superóxido dismutasa). Esta enzima convierte subproductos de superóxido de la fosforilación oxidativa en peróxido de hidrógeno y O_2 .

TCF7L2: codifica un factor de transcripción que está implicado en el control de la homeostasis de la glucosa en sangre, entre otros procesos.

Vitamina B₁₂

Los genes cuya variabilidad se ha relacionado con la variabilidad en la biodisponibilidad y niveles de vitamina B₁₂ están implicados en diferentes funciones dentro del metabolismo de esta vitamina. En general, son genes cuyos productos proteicos participan como cofactores, reguladores del transporte, transportadores de membrana, catálisis enzimáticas, reguladores del ciclo celular o como proteínas mitocondriales. Estas asociaciones han sido identificadas en diversos estudios observacionales con genes candidatos o de genoma completo (GWAS) (Zinck, De Groh, & MacFarlane, 2015) (Grarup et al., 2013) (Nongmaithem et al., 2017) (Castro et al., 2010) (Andrew, Gill, Gillham-Naseny, & Ahmadi, 2013) (Thuesen et al., 2010) (Lin et al., 2012), y se han recopilado en la revisión (Surendran et al., 2018). Estos genes son (**Tabla 2**):

ABCD4: codifica una proteína transportadora de membrana llamada ABCD4 (“ATP-binding cassette subfamily D member 4”), implicada en el transporte de la vitamina B₁₂ al exterior de los lisosomas.

CD320: codifica el receptor de la transcobalamina (TCblR) que se une y envuelve la transcobalamina por endocitosis.

CLYBL: codifica una proteína mitocondrial encargada de la unión de iones metálicos, actividad de la liasa carbono-carbono y del citrato (pro-3s)-liasa.

CUBN: codifica una proteína llamada cubulina que actúa como receptor en el intestino y el tejido epitelial de los riñones y está implicada en la recepción del complejo vitamina B₁₂-factor intrínseco.

FUT2: codifica la enzima α (1,2) fucosil-transferasa, encargada de fucosilar oligosacáridos para la producción de antígenos tipo H 1 y 2.

FUT6: codifica la enzima fucosiltransferasa 6, que está involucrada en la formación de antígenos del sistema Lewis. Estos antígenos se relacionan con la adherencia de patógenos como *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica y duodenal que reducen la absorción de la vitamina B₁₂.

MMAA: codifica una proteína posiblemente implicada en la translocación de la vitamina B₁₂ en las mitocondrias.

MMACHC: codifica una proteína chaperona que se une a la vitamina B₁₂ en el citoplasma y que cataliza el paso de cianocobalamina a cob(II)alamina.

MS4A3: codifica la proteína HTm4 que se cree que tiene un rol importante en la regulación del ciclo celular del desarrollo hematopoyético de la célula inhibiendo la progresión del ciclo celular en G1-S.

MTHFR: codifica una enzima que está implicada en la remetilación de la homocisteína afectando indirectamente al metabolismo de la vitamina B₁₂.

MTRR: responsable de mantener el nivel adecuado de la vitamina B₁₂ activa (metilcob(III)alamina), la cual mantiene la enzima metionina sintasa en su estado activo.

MUT: codifica una enzima mitocondrial que cataliza la isomerización del metilmalonil-CoA a succinil-CoA y que requiere la presencia de desoxiadensilcobalamina (AdoCb, que es una forma de vitamina B₁₂).

TCNI: codifica una proteína de unión a la vitamina B₁₂ conocida como transcobalamina I, que está implicada en la entrada de vitamina B₁₂ en las células mediante endocitosis mediada por receptor.

TCN2: codifica una proteína de unión a la vitamina B₁₂ conocida como transcobalamina II, se encuentra en el suero humano y está implicada en el transporte y absorción de la vitamina B₁₂ en la célula.

Vitamina D

Buena parte (63.5%) de la variabilidad interindividual de la biodisponibilidad de la vitamina D de la dieta está asociada a 18 SNP que se localizan cerca de 13 genes que modulan el metabolismo de los quilomicrones afectando a la biodisponibilidad, según un estudio postprandial realizado en el 2016 (Desmarchelier et al., 2016). Estas SNPs se recogen en la **Tabla 3**, en la que también se han incluido SNP identificadas en estudios observacionales que las han asociado a los niveles circulantes de vitamina D (Al-Ghafari, Balamash, & Al Doghaither, 2019) (Powe et al., 2013) (Nissen et al., 2014). Los genes afectados son (Tabla 3):

ABCA1: codifica una proteína de membrana que transporta moléculas de colesterol al exterior de la célula.

APOB: codifica la principal apolipoproteína de los quilomicrones y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y es el ligando para el receptor LDL.

BET1: codifica una proteína de membrana asociada a Golgi y que participa en el transporte vesicular desde el retículo endoplasmático hasta el complejo Golgi.

CYP2R1: codifica un enzima clave en la conversión de la vitamina D en 25(OH)D en el hígado.

DHCR7: codifica una enzima que elimina el doble enlace C (7-8) en el anillo B de los esteroides y cataliza la conversión de 7-dehidrocolesterol a colesterol.

GC: codifica una proteína multifuncional que se encuentra en el plasma, fluido ascítico, fluido cerebroespinal y en la superficie de diversos tipos de células. Se encarga de unirse a la vitamina D y a sus metabolitos del plasma y los transporta a los tejidos diana.

ISX: “intestine specific homeobox”; los genes homeobox codifican proteínas que se unen al ADN.

LPL: codifica la lipoproteína lipasa, que es una enzima que hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones y otras lipoproteínas, así como otros componentes de las lipoproteínas plasmáticas.

MAPRE2: codifica una proteína asociada a microtúbulos que es necesaria para la simetría del husillo durante la mitosis. A su vez podría tener un papel importante en la tumorigénesis y el control proliferativo de las células normales.

NAT2: codifica una enzima que activa y desactiva los fármacos y carcinógenos de arilamina e hidrazina

PNLIP: codifica una enzima que es secretada en el páncreas e hidroliza los triglicéridos en el intestino delgado, permite la digestión eficiente de las grasas dietéticas.

SCARB1: codifica una proteína apical de membrana que tiene función de receptor de colesterol lipoproteico de alta densidad (HDL).

SLC10A2: codifica una proteína cotransportadora de sodio y ácido biliar en células apicales del íleon distal.

VDR: codifica para el receptor de vitamina D, miembro de la superfamilia de receptores nucleares, que son factores de transcripción modulados por ligando (en el caso del VDR, el ligando agonista es la forma activa de la vitamina D).

Vitamina E

Buena parte (82%) de la variabilidad interindividual de la biodisponibilidad del α -tocoferol dietético está asociada a 28 SNP que se localizan cerca de 11 genes que modulan el metabolismo de los quilomicrones afectando indirectamente a la biodisponibilidad del α -tocoferol, según un estudio postprandial del 2015 (Borel, Desmarchelier, Nowicki, Bott, & Tourniaire, 2015), (Desmarchelier et al., 2015). A su vez se han incluido SNPs de estudios de asociación y de suplementación donde se ha encontrado una asociación entre estas SNPs y los niveles circulantes de vitamina E (Lecompte et al., 2011) (Zanon-Moreno et al., 2013) (Borel et al., 2009) (Ferrucci et al., 2008) (Borel et al., 2007) (Girona et al., 2008) (Major et al., 2012). Los genes implicados son (**Tabla 4**):

ABCA1: codifica una proteína de membrana que transporta moléculas de colesterol al exterior de la célula.

ABCG1: codifica una proteína transportadora que está involucrada en el transporte de fosfolípidos y colesterol en los macrófagos y en la regulación de la homeostasis de lípidos celulares en otro tipo de células.

APOA4: codifica una apolipoproteína que es secretada en el intestino y está asociada con los quilomicrones.

APOA5: codifica una apolipoproteína que juega un papel importante en la regulación de los niveles triglicéridos en sangre.

APOB: codifica la principal apolipoproteína de los quilomicrones y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y es el ligando para el receptor LDL.

APOC3: codifica una proteína que inhibe la eliminación de triacilgliceroles en el plasma.

BET1: codifica una proteína de membrana asociada al Golgi y que participa en el transporte vesicular desde el retículo endoplasmático hasta el complejo Golgi.

CD36: codifica una proteína expresada en el tejido intestinal y adiposo, que juega un papel clave en el metabolismo de los ácidos grasos. Media la captación celular de algunas lipoproteínas y ácidos grasos, y podría estar implicada en la captación celular de vitamina E.

CETP: codifica una proteína que se encuentra en el plasma y participa en la transferencia del éster de colesterol de las HDL a otras lipoproteínas.

CYP4F2: codifica monooxigenasas que catalizan diversas reacciones. Tiene función de transporte no lipídico en el metabolismo de la vitamina E, catalizando la oxidación de la cadena lateral de fitilo del tocoferol.

IRS1: codifica una proteína fosforilada por la tirosina quinasa del receptor de insulina.

LIPC: codifica la lipasa C hepática, con función dual como hidrolasa de triglicéridos y como factor puente para la absorción de lipoproteínas mediada por receptor

NAT2: codifica una enzima que activa y desactiva los fármacos y carcinógenos de arilamina e hidrazina.

NKAIN3: codifica una proteína de membrana transportadora de Na^+/K^+ esencial para la viabilidad de la célula.

PNLIP: codifica una enzima que es secretada en el páncreas e hidroliza los triglicéridos en el intestino delgado, permite la digestión eficiente de las grasas dietéticas.

SLC10A2: codifica una proteína cotransportadora de sodio y ácido biliar que funciona en las células apicales del íleon distal.

SREBF2: codifica un factor de transcripción expresado ubicuamente que controla la homeostasis del colesterol, regulando la transcripción de genes regulados por esteroides.

TTPA: codifica una proteína citosólica de unión a lípidos que en las células del hígado facilita la transferencia del α -tocoferol a las VLDL nascentes, por lo que juega un papel clave en la regulación de la distribución de α -tocoferol en el cuerpo y el mantenimiento de sus niveles en plasma.

ZNF664: codifica una proteína que se une al ADN, participa en la regulación de la transcripción y tiene como ligando el zinc.

Tabla 1. SNP asociados a la biodisponibilidad o niveles circulantes de vitamina A

| SNP | Gen | Nombre del gen | Genotipo | Tipo de estudio | n del estudio | Sexo | Edad | Población | Resultado principal | Cita del estudio |
|------------|--------|-------------------------------------------|----------|-----------------|---------------|--------|-----------|-------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| rs1042031 | APOB | apolipoprotein B | C>A | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo A asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs4643493 | APOB | apolipoprotein B | C>T | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo T asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs35364714 | APOB | apolipoprotein B | G>A | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo A asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs2791952 | ABCA1 | ATP binding cassette subfamily A member 1 | T>C | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo C asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs10991408 | ABCA1 | ATP binding cassette subfamily A member 1 | T>C | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo C asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs3887137 | ABCA1 | ATP binding cassette subfamily A member 1 | C>T | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo T asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs2278357 | ABCG5 | ATP binding cassette subfamily G member 5 | C>T | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo T asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs6564851 | BCMO1 | beta-carotene 15,15'-monooxygenase 1 | T>G | GWAS | 4135 | Mujer | 57.8±6.8 | Sanos-EEUU | Alelo G asociado a mayores niveles circulantes de BC | (Hendrickson et al., 2012) |
| rs7501331 | BCMO1 | beta-carotene 15,15'-monooxygenase 1 | C>T | Suplementación | 28 | Mujer | 20.3 ±0.3 | Sanos-Reino Unido | Alelo T asociado a mayores niveles circulantes de BC | (Leung et al., 2009) |
| rs12934922 | BCMO1 | beta-carotene 15,15'-monooxygenase 1 | A>T | Suplementación | 28 | Mujer | 20.3 ±0.3 | Sanos-Reino Unido | Genotipo AA asociado a mayores niveles circulantes de BC | (Leung et al., 2009) |
| rs7196470 | BCO1 | beta-carotene oxygenase 1 | C>A | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo A asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs1247620 | CXCL8 | C-X-C motif chemokine ligand 8 | G>A | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo A asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs6834586 | CXCL8 | C-X-C motif chemokine ligand 8 | T>G | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo G asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs1358594 | CXCL8 | C-X-C motif chemokine ligand 8 | G>T | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo T asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs9468304 | ELOVL2 | ELOVL fatty acid elongase 2 | G>A | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo A asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs3798709 | ELOVL2 | ELOVL fatty acid elongase 2 | A>G | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo G asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs911196 | ELOVL2 | ELOVL fatty acid elongase 2 | T>G | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo G asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs1800588 | HL | hepatic lipase | C>T | CGAS | 129 | Ambos | 18–70 | Sanos-Caucasicos | Genotipo TT asociado a mayores niveles circulantes de BC en mujeres | (Borel et al., 2009) |
| rs5755368 | ISX | intestine specific homeobox | A>G | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo G asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs16994824 | ISX | intestine specific homeobox | A>C | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo C asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs202313 | ISX | intestine specific homeobox | G>A | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo A asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs1869138 | LIPC | lipase C, hepatic type | T>C | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo C asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs11857380 | LIPC | lipase C, hepatic type | T>G | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo G asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs12185072 | LIPC | lipase C, hepatic type | C>T | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo T asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs8043708 | PKD1L2 | polycystin 1 like 2 (gene/pseudogene) | T>C | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo C asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs4926340 | RPE65 | retinoid isomerohydrolase RPE65 | C>A | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo A asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs12139131 | RPE65 | retinoid isomerohydrolase RPE65 | G>A | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo A asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs61932577 | SCARB1 | scavenger receptor class B member 1 | G>A(C>T) | CGAS | 13017 | Ambos | 40-60 | Sanos-Francia | Genotipo TT asociado a mayores niveles circulantes de BC | (Borel, Lietz, et al., 2013) |
| rs2501175 | SOD2 | superoxide dismutase 2 | C>T | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo T asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |
| rs946199 | TCF7L2 | transcription factor 7 like 2 | G>A | Postprandial | 33 | Hombre | 32±2.3 | Sanos-Francia | Alelo A asociado a menor respuesta postprandial de BC en QM | (Desmarchelier et al., 2015) |

Abreviaciones: GWAS, genoma-wide association study (por sus siglas en inglés); CGAS, candidate gene association study (por sus siglas en inglés); BC, β-caroteno, QM, quilomicrones.

Tabla 2. SNP asociados a la biodisponibilidad o niveles circulantes de vitamina B₁₂

| SNP | Gen | Nombre del gen | Genotipo | Tipo de estudio | n del estudio | Sexo | Edad | Población | Resultado principal | Cita del estudio |
|------------|--------|-------------------------------------------------------------------|----------|-----------------|---------------|---------|---------|----------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| rs3742801 | ABCD4 | ATP binding cassette subfamily D member 4 | C>T | GWAS | 45576 | Ambos | 53±15 | Islandia y Dinamarca | Alelo T asociado a mayores niveles de Cob | (Garup et al., 2013) |
| rs4619337 | ABCD4 | ATP binding cassette subfamily D member 4 | T>C | GWAS | 25960 | Ambos | 63 ± 24 | Islandia | Alelo C asociado a mayores niveles de Cob | (Garup et al., 2013) |
| rs2336573 | CD320 | CD320 molecule | C>T | CGAS | 3114 | Ambos | 20-79 | Canada | Alelo C asociado a mayores niveles de Cob | (Zinck, De Groh, & MacFarlane, 2015) |
| rs2336573 | CD320 | CD320 molecule | C>T | GWAS | 45576 | Ambos | 53±15 | Islandia y Dinamarca | Alelo T asociado a mayores niveles de Cob | (Garup et al., 2013) |
| rs41281112 | CLYBL | citramalyl-CoA lyase | C>T | GWAS | 3495 | Hombres | 38 ± 11 | China | Alelo T asociado a menores niveles de Cob | (Lin et al., 2012) |
| rs1801222 | CUBN | cubilin | A>G | GWAS | 45576 | Ambos | 53±15 | Islandia y Dinamarca | Alelo G asociado a mayores niveles de Cob | (Garup et al., 2013) |
| rs1801222 | CUBN | cubilin | A>G | CGAS | 3114 | Ambos | 20-79 | Canada | Alelo G asociado a menores niveles de Cob | (Zinck, De Groh, & MacFarlane, 2015) |
| rs11254363 | CUBN | cubilin | A>G | CGAS | 3114 | Ambos | 20-79 | Canada | Alelo A asociado a menores niveles de Cob | (Zinck, De Groh, & MacFarlane, 2015) |
| rs281379 | FUT2 | fucosyltransferase 2 | G>A | GWAS | 724 | Ambos | 23-56 | India | Alelo A asociado a menores niveles de Cob | (Nongmaithem et al., 2017) |
| rs601338 | FUT2 | fucosyltransferase 2 | G>A | GWAS | 25960 | Ambos | 63 ± 24 | Islandia | Alelo G asociado a menores niveles de Cob | (Garup et al., 2013) |
| rs601338 | FUT2 | fucosyltransferase 2 | G>A | GWAS | 724 | Ambos | 23-56 | India | Alelo A asociado a mayores niveles de Cob | (Nongmaithem et al., 2017) |
| rs3760776 | FUT6 | fucosyltransferase 6 | G>A | GWAS | 3495 | Hombres | 38 ± 11 | China | Alelo A asociado a mayores niveles de Cob | (Lin et al., 2012) |
| rs708686 | FUT6 | fucosyltransferase 6 | C>T | GWAS | 25960 | Ambos | 63 ± 24 | Islandia | Alelo T asociado a mayores niveles de Cob | (Garup et al., 2013) |
| rs2270655 | MMAA | metabolism of cobalamin associated A | G>C | GWAS | 45574 | Ambos | 53±15 | Islandia y Dinamarca | Alelo C asociado a menores niveles de Cob | (Garup et al., 2013) |
| rs12272669 | MMACHC | metabolism of cobalamin associated C | G>A | GWAS | 37283 | Ambos | 63±24 | Islandia | Alelo G asociado a menores niveles de Cob | (Garup et al., 2013) |
| rs10789465 | MMACHC | metabolism of cobalamin associated C | T>C | CGAS | 262 | Mujeres | 18-79 | Caucasicos | Alelo C asociado a menores niveles de Cob | (Andrew, Gill, Gillham-Nasenya, & Ahmadi, 2013) |
| rs2298585 | MS4A3 | membrane spanning 4-domains A3 | C>T | GWAS | 3495 | Hombres | 38 ± 11 | China | Alelo T asociado a mayores niveles de Cob | (Lin et al., 2012) |
| rs1801133 | MTHFR | methylenetetrahydrofolate reductase | G>A(G>T) | CGAS | 6784 | Ambos | 30-60 | Dinamarca | Alelo T asociado a menores niveles de Cob | (Thuesen et al., 2010) |
| rs162036 | MTRR | 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase | A>G | CGAS | 262 | Mujeres | 48 ± 13 | Caucasicos | Alelo G asociado a menores niveles de Cob | (Andrew, Gill, Gillham-Nasenya, & Ahmadi, 2013) |
| rs1141321 | MUT | methylmalonyl CoA mutase | C>T | GWAS | 45574 | Ambos | 53±15 | Islandia y Dinamarca | Alelo T asociado a menores niveles de Cob | (Garup et al., 2013) |
| rs9473555 | MUT | methylmalonyl CoA mutase | G>C | GWAS | 25960 | Ambos | 63 ± 24 | Islandia | Alelo C asociado a menores niveles de Cob | (Garup et al., 2013) |
| rs526934 | TCN1 | transcobalamin 1 | G>A | CGAS | 3114 | Ambos | 20-79 | Canada | Alelo G asociado a menores niveles de Cob | (Zinck, De Groh, & MacFarlane, 2015) |
| rs34528912 | TCN1 | transcobalamin 1 | C>T | GWAS | 25960 | Ambos | 63 ± 24 | Islandia | Alelo T asociado a menores niveles de Cob | (Garup et al., 2013) |
| rs34324219 | TCN1 | transcobalamin 1 | C>A | GWAS | 45576 | Ambos | 53±15 | Islandia y Dinamarca | Alelo C asociado a menores niveles de Cob | (Garup et al., 2013) |
| rs1801198 | TCN2 | transcobalamin 2 | G>C | CGAS | 122 | Ambos | 46 ± 13 | Portugal | Alelo G asociado a menores niveles de Cob | (Castro et al., 2010) |

Abreviaciones: GWAS, genome-wide association study (por sus siglas en inglés); CGAS, candidate gene association study (por sus siglas en inglés); Cob, cobalamina.

Tabla 3. SNP asociados a la biodisponibilidad o niveles circulantes de vitamina D

| SNP | Gen | Nombre del gen | Genotipo | Tipo de estudio | n del estudio | Sexo | Edad | Población | Resultado principal | Cita del estudio |
|------------|---------|------------------------------------------------------|----------|-----------------|---------------|---------|----------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| rs7043894 | ABCA1 | ATP binding cassette subfamily A member 1 | C>A | Postprandial | 39 | Hombres | 33±2 | Sanos-Francia | Alelo A asociado a menor respuesta postprandial de VD en QM | (Desmarchelier et al., 2016) |
| rs2235023 | ABCB1 | ATP binding cassette subfamily A member 1 | C>T | Postprandial | 39 | Hombres | 33±2 | Sanos-Francia | Alelo T asociado a menor respuesta postprandial de VD en QM | (Desmarchelier et al., 2016) |
| rs10260862 | ABCB1 | ATP binding cassette subfamily A member 1 | G>C | Postprandial | 39 | Hombres | 33±2 | Sanos-Francia | Alelo C asociado a menor respuesta postprandial de VD en QM | (Desmarchelier et al., 2016) |
| rs2854725 | APOB | apolipoprotein B | T>G | Postprandial | 39 | Hombres | 33±2 | Sanos-Francia | Alelo G asociado a menor respuesta postprandial de VD en QM | (Desmarchelier et al., 2016) |
| rs10464587 | BET1 | Bet1 golgi vesicular membrane trafficking protein | G>A | Postprandial | 39 | Hombres | 33±2 | Sanos-Francia | Alelo A asociado a menor respuesta postprandial de VD en QM | (Desmarchelier et al., 2016) |
| rs10766197 | CYP2R1 | cytochrome P450 family 2 subfamily R member 1 | G>A | CGAS | 758 | Ambos | 4-60 | Sanos-Daneses | Alelo A asociado a menores niveles circulantes de 25(OH)D | (Nissen et al., 2014) |
| rs11604724 | DHCR7 | 7-dehydrocholesterol reductase | G>A | Postprandial | 39 | Hombres | 33±2 | Sanos-Francia | Alelo A asociado a menor respuesta postprandial de VD en QM | (Desmarchelier et al., 2016) |
| rs6845026 | GC | GC vitamin D binding protein | C>T | Postprandial | 39 | Hombres | 33±2 | Sanos-Francia | Alelo T asociado a menor respuesta postprandial de VD en QM | (Desmarchelier et al., 2016) |
| rs7041 | GC | GC vitamin D binding protein | A>C(T>G) | CGAS | 2085 | Ambos | 48.3±0.2 | Sanos-America | Alelo T asociado a menores niveles circulantes de 25(OH)D | (Powe et al., 2013) |
| rs4588 | GC | GC vitamin D binding protein | G>T(C>A) | CGAS | 2085 | Ambos | 48.3±0.2 | Sanos-America | Alelo A asociado a menores niveles circulantes de 25(OH)D | (Powe et al., 2013) |
| rs5754862 | ISX | intestine specific homeobox | G>T | Postprandial | 39 | Hombres | 33±2 | Sanos-Francia | Alelo T asociado a menor respuesta postprandial de VD en QM | (Desmarchelier et al., 2016) |
| rs6586874 | LPL | lipoprotein lipase | A>G | Postprandial | 39 | Hombres | 33±2 | Sanos-Francia | Alelo G asociado a menor respuesta postprandial de VD en QM | (Desmarchelier et al., 2016) |
| rs10096561 | LPL | lipoprotein lipase | T>G | Postprandial | 39 | Hombres | 33±2 | Sanos-Francia | Alelo G asociado a menor respuesta postprandial de VD en QM | (Desmarchelier et al., 2016) |
| rs1125425 | MAPRE2 | microtubule associated protein RP/EB family member 2 | A>G | Postprandial | 39 | Hombres | 33±2 | Sanos-Francia | Alelo G asociado a menor respuesta postprandial de VD en QM | (Desmarchelier et al., 2016) |
| rs4921920 | NAT2 | N-acetyltransferase 2 | T>C | Postprandial | 39 | Hombres | 33±2 | Sanos-Francia | Alelo C asociado a menor respuesta postprandial de VD en QM | (Desmarchelier et al., 2016) |
| rs2915775 | PNLIP | pancreatic lipase | T>C | Postprandial | 39 | Hombres | 33±2 | Sanos-Francia | Alelo C asociado a menor respuesta postprandial de VD en QM | (Desmarchelier et al., 2016) |
| rs3010494 | PNLIP | pancreatic lipase | G>T | Postprandial | 39 | Hombres | 33±2 | Sanos-Francia | Alelo T asociado a menor respuesta postprandial de VD en QM | (Desmarchelier et al., 2016) |
| rs12580803 | SCARB1 | scavenger receptor class B member 1 | A>G | Postprandial | 39 | Hombres | 33±2 | Sanos-Francia | Alelo G asociado a menor respuesta postprandial de VD en QM | (Desmarchelier et al., 2016) |
| rs9558203 | SLC10A2 | solute carrier family 10 member 2 | C>T | Postprandial | 39 | Hombres | 33±2 | Sanos-Francia | Alelo T asociado a menor respuesta postprandial de VD en QM | (Desmarchelier et al., 2016) |
| rs9555166 | SLC10A2 | solute carrier family 10 member 2 | G>A | Postprandial | 39 | Hombres | 33±2 | Sanos-Francia | Alelo A asociado a menor respuesta postprandial de VD en QM | (Desmarchelier et al., 2016) |
| rs7975232 | VDR | vitamin D receptor | C>A | CGAS | 100 | Ambos | 30-80 | colorectal cancer-Arabia Saudi | Genotipo AA asociado a mayores niveles de VD | (Al-Ghafari, Balamash, & Al Doghaither, 2019) |

Abreviaciones: CGAS, candidate gene association study; QM, quilomicrón; 25(OH)D, 25-hidroxivitamina D (calcifediol).

Tabla 4. SNP asociados a la biodisponibilidad o niveles circulantes de vitamina E

| SNP | Gen | Nombre del gen | Genotipo | Tipo de estudio n del estudio | Sexo | Edad | Población | Resultado principal | Cita del estudio | |
|------------|---------|----------------------------------------------------------|----------|-------------------------------|--------|---------|-----------|---------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| rs4149314 | ABCA1 | ATP binding cassette subfamily A member 1 | T>C(A>C) | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo AA asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs11789603 | ABCA1 | ATP binding cassette subfamily A member 1 | C>T | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo TT asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs2274873 | ABCA1 | ATP binding cassette subfamily A member 1 | G>A | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo GG asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs4149297 | ABCA1 | ATP binding cassette subfamily A member 1 | A>G(A>C) | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo CC asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs468320 | ABCG1 | ATP binding cassette subfamily G member 1 | C>T | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo CC asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs675 | APOA4 | apolipoprotein A4 | T>A | CGAS | 128 | Ambos | 51.5±9.9 | Sanos-Caucasicos | Alelo A asociado a menores niveles circulantes de aT en mujeres | (Borel et al., 2007) |
| rs12272004 | APOA5 | apolipoprotein A5 | C>A | GWAS | 1191 | Ambos | 21-102 | Sanos-Italia | Alelo A asociado a mayores niveles circulantes de aT | (Ferrucci et al., 2008) |
| rs662799 | APOA5 | apolipoprotein A5 | G>A(T>C) | CGAS | 169 | Ambos | 36-79 | Diabetes-America | Genotipo TC asociado a mayores niveles circulantes de aT | (Girona et al., 2008) |
| rs964184 | APOA5 | apolipoprotein A5 | G>C | GWAS | 29.133 | Hombres | 50-69 | Fumadores-Finlandia | Genotipo CC asociado a menores niveles circulantes de aT | (Major et al., 2012) |
| rs4643493 | APOB | apolipoprotein B | C>T | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo CT asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs1042031 | APOB | apolipoprotein B | C>A(G>A) | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo AG asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs1713222 | APOB | apolipoprotein B | A>C(T>C) | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo CT asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs5128 | APOC3 | apolipoprotein C3 | G>C | CGAS | 129 | Ambos | 18-70 | Sanos-Caucasicos | Genotipo GG asociado a mayores niveles circulantes de aT en mujeres | (Borel et al., 2009) |
| rs10464587 | BET1 | Bet1 golgi vesicular membrane trafficking protein | G>A | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo AG asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs1527479 | CD36 | CD36 molecule | T>C(A>G) | CGAS | 621 | Ambos | 14.8±1.4 | Sanos-Francia | Genotipo AA asociado a menores niveles circulantes de aT | (Lecompte et al., 2011) |
| rs708272 | CETP | cholesteryl ester transfer protein | G>A(C>T) | CGAS | 129 | Ambos | 18-70 | Sanos-Caucasicos | Genotipo TT asociado a menores niveles circulantes de aT en hombres | (Borel et al., 2009) |
| rs2108622 | CYP4F2 | cytochrome P450 family 4 subfamily F member 2 | C>T | GWAS | 29.133 | Hombres | 50-70 | Fumadores-Finlandia | Genotipo TT asociado a menores niveles circulantes de aT | (Major et al., 2012) |
| rs1316328 | IRS1 | insulin receptor substrate 1 | A>G | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo AA asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs4238329 | LIPC | lipase C, hepatic type | A>C | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo AA asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs8041525 | LIPC | lipase C, hepatic type | A>G | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo AG asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs7164909 | LIPC | lipase C, hepatic type | C>T | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo TT asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs8035357 | LIPC | lipase C, hepatic type | T>C | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo CC asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs12591216 | LIPC | lipase C, hepatic type | T>C | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo CT asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs12593880 | LIPC | lipase C, hepatic type | C>A | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo AC asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs4921920 | NAT2 | N-acetyltransferase 2 | T>C | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo CC asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs7834588 | NKAIN3 | sodium/potassium transporting ATPase interacting 3 | C>T | GWAS | 29.133 | Hombres | 50-72 | Fumadores-Finlandia | Genotipo TT asociado a menores niveles circulante de aT | (Major et al., 2012) |
| rs2915775 | PNLIP | pancreatic lipase | T>C(T>G) | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo GG asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs3010494 | PNLIP | pancreatic lipase | G>T | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo GG asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs5888 | SCARB1 | scavenger receptor class B member 1 | A>T | CGAS | 128 | Ambos | 51.5±9.9 | Sanos-Caucasicos | Genotipo TT asociado a menores niveles circulantes de aT en hombres | (Borel et al., 2007) |
| rs1571513 | SLC10A2 | solute carrier family 10 member 2 | C>T | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo CC asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs9558203 | SLC10A2 | solute carrier family 10 member 2 | C>T | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo TT asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs16961116 | SLC10A2 | solute carrier family 10 member 2 | G>A | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo GG asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs12874168 | SLC10A2 | solute carrier family 10 member 2 | G>A | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo GG asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs2065550 | SLC10A2 | solute carrier family 10 member 2 | G>A(G>T) | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo TT asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs2839715 | SREBF2 | sterol regulatory element binding transcription factor 2 | C>T | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo CT asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs4822062 | SREBF2 | sterol regulatory element binding transcription factor 2 | G>A | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo AG asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs6994076 | TTPA | alpha tocopherol transfer protein | A>T | Caso-control | 500 | Ambos | 70±9 | Sanos-Caucasicos | Genotipo AA asociado a menores niveles circulantes de aT | (Zanon-Moreno et al., 2013) |
| rs7296124 | ZNF664 | zinc finger protein 664 | T>C(T>G) | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo GG asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |
| rs1048497 | ZNF664 | zinc finger protein 664 | G>A(C>A) | Postprandial | 38 | Ambos | 33±2.1 | Sanos-Francia | Genotipo CC asociado a menor respuesta postprandrial de aT en QM | (Borel et al., 2015) |

Abreviaciones: GWAS, genoma-wide association study (por sus siglas en inglés); CGAS, candidate gene association study; aT, α -Tocoferol; QM, quilomicrones.

Tabla 5. Propuesta del test nutrigenético ABDE con los SNPs seleccionados

| Vitamina | SNP | GEN | Genotipo/Alelo afectado | Consejo nutrigenético |
|--------------|------------|---------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vitamina A | rs10991408 | ABCA1 | C | Aumentar la ingesta de alimentos ricos en carotenoides ProVA como el BC |
| Vitamina A | rs2791952 | ABCA1 | C | Aumentar la ingesta de alimentos ricos en carotenoides ProVA como el BC |
| Vitamina A | rs6564851 | BMCO1 | G | Incluir fuentes de VA preformada y no provenientes de carotenoides ProVA |
| Vitamina A | rs12934922 | BMCO1 | AA | Incluir fuentes de VA preformada y no provenientes de carotenoides ProVA |
| Vitamina A | rs7501331 | BMCO1 | T | Incluir fuentes de VA preformada y no provenientes de carotenoides ProVA |
| Vitamina B12 | rs601338 | FUT2 | G | Aumentar la ingesta de alimentos ricos en VB12 como carnes o lácteos provenientes de ruminates* y usar antibiótico |
| Vitamina B12 | rs526934 | TCN1 | G | Aumentar la ingesta de alimentos ricos en VB12 como carnes o lácteos provenientes de ruminates* |
| Vitamina B12 | rs1801198 | TCN2 | G | Aumentar la ingesta de alimentos ricos en VB12 como carnes o lácteos provenientes de ruminates* |
| Vitamina D | rs5754862 | ISX | T | Aumentar la ingesta de alimentos ricos en VD y asegurar una exposición al sol de mínimo 15 minutos al día |
| Vitamina D | rs6586874 | LPL | G | Aumentar la ingesta de alimentos ricos en VD y asegurar una exposición al sol de mínimo 15 minutos al día |
| Vitamina D | rs10096561 | LPL | G | Aumentar la ingesta de alimentos ricos en VD y asegurar una exposición al sol de mínimo 15 minutos al día |
| Vitamina D | rs9558203 | SLC10A2 | T | Aumentar la ingesta de alimentos ricos en VD y asegurar una exposición al sol de mínimo 15 minutos al día |
| Vitamina D | rs7975232 | VDR | AA | Aumentar la ingesta de alimentos ricos en VD y asegurar una exposición al sol de mínimo 15 minutos al día |
| Vitamina E | rs4643493 | APOB | CT | Aumentar la ingesta de alimentos ricos en VE para asegurar unos niveles óptimos |
| Vitamina E | rs6994076 | TTPA | AA | Aumentar la ingesta de alimentos ricos en VE para asegurar unos niveles óptimos |
| Vitamina E | rs4149314 | ABCA1 | AA | Aumentar la ingesta de alimentos ricos en VE para asegurar unos niveles óptimos |
| Vitamina E | rs4238329 | LIPC | AA | Aumentar la ingesta de alimentos ricos en VE para asegurar unos niveles óptimos |

Abreviaciones: Pro VA, provitamina A; BC, β -caroteno; VE, Vitamina E; VA, vitamina A; VB12, vitamina B₁₂; VD, vitamina D.*En caso de presentar una dieta vegana optar por suplementación o alimentos de origen vegetal indicados en el apartado *Consejo nutrigenético tentativo*.

Discusión

Diseño del test ABDE

Para el diseño del test se han seleccionado los SNPs de los genes que se han asociado fuertemente a la biodisponibilidad o a los niveles circulantes de las vitaminas estudiadas (**Tabla 5**). El test nutrigenético propuesto se ha denominado ABDE y se pretende darle uso a nivel poblacional e individual. En el test se da un consejo nutricional en relación a estas vitaminas en función del genotipo para los SNPs seleccionados. En todo caso, se ha de tener presente que el factor genético no es el único importante en una nutrición personalizada para la salud, sino que hay otros factores a tener en cuenta también. Es necesario complementar una vida activa con una dieta variada y equilibrada, a su vez el ambiente donde vivimos y otros factores externos (epigenética) pueden ser vitales para nuestra salud. ABDE puede tener una serie de aplicaciones en nutrición personalizada ya que la nutrigenética es un instrumento que puede servir para complementar y afinar los consejos dietéticos y de la salud (San-Cristobal, Navas-Carretero, Kohlmeier, & Alfredo Martínez, 2019).

Para la **vitamina A** se han seleccionado los SNP rs6564851, rs12934922, rs7501331 que se dan en el gen BCMO1. Los individuos portadores del alelo G, el alelo T y el genotipo AA de, respectivamente, estos tres polimorfismos cabe esperar que presenten mayores niveles circulantes de β -caroteno debido a una menor actividad de la enzima codificada en este gen. Al no darse tan eficazmente la escisión de la molécula de β -caroteno, no se forman tan activamente las dos moléculas de retinal, disminuyendo los niveles de vitamina A y aumentando los de β -caroteno (Hendrickson et al., 2012) (Leung et al., 2009). A su vez también se han seleccionado los SNP rs10991408 y rs2791952 que se dan en el gen ABCA1, ya que son los que presentaron una asociación más fuerte con la respuesta postprandial de β -caroteno en los quilomicrones. Los portadores del alelo C de ambos SNP en ABCA1 cabe esperar que presenten una menor respuesta postprandial de los quilomicrones en β -caroteno y por tanto, en principio, menores niveles circulantes (Desmarchelier et al., 2015).

En cuanto a la **vitamina B₁₂**, se ha seleccionado el SNP rs526934 que se da en el gen TCN1, que codifica la proteína transcobalamina I. TCN1 es un gen muy importante para la entrada de la vitamina B₁₂ en las células. Este SNP se destaca en la revisión de Surendan et al (2018), donde indica se ha asociado con los niveles circulantes de vitamina B₁₂. Los portadores del alelo G cabe esperar que presenten menores niveles de vitamina B₁₂. También se ha seleccionado el SNP rs1801198 que se da en el gen TCN2, que codifica la proteína transcobalamina II. Esta tiene asimismo una función importante, ya que se une a la vitamina B₁₂ y favorece la absorción y el transporte en la célula. Un 10-20% de la vitamina B₁₂ se une a la transcobalamina II, y el resto se une a la transcobalamina I. Los portadores del alelo G presentan menores niveles circulantes de vitamina B₁₂ en estudios de asociación. Otro SNP seleccionado ha sido el rs601338 del gen FUT2. En un estudio de asociación en población de Islandia (Grarup et al., 2013) se vio que el alelo G estaba asociado a menores niveles circulantes de vitamina B₁₂, y este resultado es corroborado por otro estudio, este en población de la India, en que se vio que el alelo A estaba asociado a mayores niveles de la vitamina (Nongmaithem et al., 2017).

En cuanto a la **vitamina D**, se han seleccionado los SNP rs6586874 y rs10096561 que se dan en el gen LPL. La lipoproteína lipasa producto de este gen es conocida por su papel en la hidrólisis de los triglicéridos de las lipoproteínas circulantes, pero también participa en el metabolismo de diversas vitaminas liposolubles transportadas en lipoproteínas plasmáticas. Estos SNPs de LPL son descritos

por Desmarchelier et al (2016) y fueron los que presentaron mayor relevancia en la asociación con la respuesta postprandial del colecalciferol en quilomicrones. Los portadores del alelo G para rs6586874 y del alelo G para rs10096561 cabe esperar que presenten una menor respuesta postprandial de colecalciferol en quilomicrones. También se han incluido los SNP rs5754862 y rs9558203 de los genes ISX y SLC10A2 respectivamente, ya que estos también presentaron una fuerte asociación con la respuesta postprandial del colecalciferol en quilomicrones. Por último, se ha incluido el SNP rs7975232 que se da en el gen VDR. Es un gen cuyos polimorfismos se han relacionado con diversas patologías (Al-Ghafari et al., 2019). El genotipo AA ha sido asociado a menores niveles circulantes de vitamina D.

En cuanto a la **vitamina E**, se ha seleccionado el SNP rs6994076 que se da en el gen TTPA. Este gen ha sido descrito por Zanon-Moreno et al. (2013) como el principal determinante de los niveles circulante de α -tocoferol en humanos. Este polimorfismo afecta a la función principal de la proteína producto de este gen en la transferencia de la vitamina E de los quilomicrones remanentes a las VLDL hepáticas nacientes, para su posterior distribución a los tejidos. Los portadores del genotipo AA cabe esperar que presenten menores niveles circulantes de vitamina E. También se ha seleccionado el SNP rs4643493 que se da en el gen APOB. Este SNP es descrito por Borel et al (2015) como el que presentó mayor relevancia y una asociación más fuerte con la respuesta postprandial de α -tocoferol en los quilomicrones, con una respuesta particularmente disminuida en los heterocigotes CT. También, aunque menos relevantes, se han incluido los SNPs rs4238329 y rs4149314 en los genes LIPC y ABCA1, respectivamente. Ambos SNPs están relacionadas con la respuesta postprandial de α -tocoferol en los quilomicrones siendo esta respuesta menor para el genotipo AA para ambos polimorfismos.

Consejo nutrigenético tentativo

Las recomendaciones mínimas diarias se realizan de forma general para prevenir enfermedades de alta prevalencia como cáncer y diabetes. El hecho que un mismo genotipo no confiera el mismo riesgo en todas las poblaciones, indica que estas recomendaciones dietéticas no deberían ser generales sino lo más específicas posibles (Simopoulos, 2019). En caso de presentar diversos SNP que se asocien a un déficit de una vitamina, en principio se puede optar por aumentar la ingesta de esa vitamina mediante la dieta. Si la solución mediante un aumento en la ingesta promueve otros problemas de salud debido a los alimentos fuente o es difícil de conseguir, se debería recurrir a otras soluciones, como la toma de suplementos. En caso de recurrir a la suplementación, esta debe ser bajo la supervisión de profesionales de la salud. No es recomendable una ingesta en exceso de vitaminas liposolubles ya que pueden llegar a presentar toxicidad (Borel, Preveraud, & Desmarchelier, 2013).

Vitamina A

La deficiencia de vitamina A está asociada a problemas de salud como ceguera, xeroftalmia, nictalopía, piel seca, metaplasia, queratinización de la superficie epiteliales de la mucosa, cambios histopatológicos en el pulmón llevando a problemas respiratorios y también en el tracto gastrointestinal y genitourinario. Asimismo también puede haber alteraciones en la diferenciación celular, desarrollo y crecimiento de órganos y aumento de susceptibilidad a infecciones graves, con posibilidad de muerte prematura (Timoneda et al., 2018). El exceso de ingesta de vitamina A preformada de forma crónica podría asociarse a patologías óseas como osteoporosis o a fracturas de cadera (Penniston & Tanumihardjo, 2006).

Si se presentan los SNP rs6564851, rs12934922 y/o rs7501331 en BCMO1 podría ser conveniente cambiar la ingesta, ya que la obtención de la vitamina A mediante carotenoides como el β -caroteno se espera que esté reducida. Por tanto, se debería optar por tomar alimentos con la vitamina A preformada (retinol) como leche, huevos, productos lácteos (Olza et al., 2017), pescado y hígado u optar por una suplementación directa de la vitamina A (Bates, 1995). Si se presenta el SNP rs10991408 y/o el rs2791952 en ABCA1 podría ser necesario aumentar la ingesta de alimentos ricos en β -caroteno para así llegar a saturar el transporte intestinal y poder absorber una cantidad suficiente del β -caroteno dietético por difusión pasiva (Desmarchelier et al., 2015). Los alimentos ricos en β -caroteno son de origen vegetal como zanahorias, camote de pulpa anaranjada, o arroz dorado biofortificado (Eggersdorfer & Wyss, 2018).

Vitamina B₁₂

La deficiencia de vitamina B₁₂ puede dar lugar problemas neurológicos, cardiovasculares, anemia, gastritis atrófica y diversos cánceres (Stanger, 2015). Si un individuo es portador del SNP rs526934 y/o del rs1801198 debería aumentar la ingesta de vitamina B₁₂ mediante la dieta. Los alimentos que proporcionan una mayor fuente de vitamina B₁₂ son los provenientes de rumiantes, como diferentes carnes (conteniendo entre 0.36 y 4.43 μ g de B₁₂ por cada 100 g) y la leche (Gille & Schmid, 2015). En caso de presentar una dieta vegana, la fuente de vitamina B₁₂ serán las algas comestibles y la soja fermentada, pero la cantidad de vitamina B₁₂ que proporcionan estas fuentes es muy baja. Por tanto, será necesario usar suplementos vitamínicos. Existen alternativas clínicas donde o bien se inyecta la vitamina B₁₂ intramuscularmente o se toma con altas dosis orales como suplemento (Krupenko, 2019). El rs601338 altera la microbiota intestinal reduciéndola haciendo posible la infección por patógenos como *Helicobacter pylori* llevando a una malabsorción de la vitamina B₁₂ (Surendran et al., 2018). Erradicar la infección de *H pylori* con antibióticos ayuda a mejorar los niveles de vitamina B₁₂ (Kaptan et al., 2000).

Vitamina D

La insuficiencia de la vitamina D está asociada al raquitismo y osteomalacia, asimismo puede acelerar el riesgo de fracturas y caídas en ancianos (Bouillon & Carmeliet, 2018). Los portadores de los alelos minoritarios de los SNP rs6586874, rs10096561, rs5754862, rs9558203 y/o rs7975232 tienen en principio una mayor susceptibilidad a presentar un estatus pobre en vitamina D, y por tanto deberían prestar atención a dicho estatus y cuidar la ingesta de vitamina D. Se les aconsejaría tomar alimentos ricos en vitamina D₃ como pescados grasos oceánicos, huevos y alimentos enriquecidos como la leche, margarina y cereales. También es aconsejable una exposición mínima al sol de 15 min al día o tomar suplementación en temporadas con baja exposición al sol (Fischer, 2019).

Vitamina E

La deficiencia de vitamina E está relacionada con la neuropatía periférica, ataxia y anemia. En algunas poblaciones con menos recursos alimentarios los riesgos se pueden agravar a causa de la prevalencia de estresores oxidativos como malaria y el VIH (Dror & Allen, 2011). En el caso de presentar el SNP rs6994076 será aconsejable cambiar la ingesta de vitamina E para asegurarse llegar a los niveles óptimos. Mediante la ingesta de alimentos ricos en vitamina E como aceites vegetales, nueces, semillas o germen de trigo para prevenir la disminución de los niveles circulantes. Asimismo la vitamina E sintética se comercializa como aditivo alimentario antioxidante y como suplemento (Borel & Desmarchelier, 2019). Este consejo también se puede aplicar a los portadores del genotipo TC del SNP rs4643493 que al tener una menor respuesta postprandial de α -

tocoferol en quilomicrones es un indicativo de que la biodisponibilidad es menor y que será necesario aumentar la ingesta para asegurar unos niveles óptimos. A su vez también se aplica para los SNP rs4238329 y rs4149314, para los genotipos AA para ambos.

Como recomendación general, en caso de presentar SNPs incluidos en ABDE será necesario chequear periódicamente los niveles de las vitaminas objeto del test y mantener un control mediante el consejo nutrigenético aportado.

Futuras aplicaciones

El conocimiento de las asociaciones entre SNP y la biodisponibilidad o niveles circulantes de micronutrientes es importante para las diferentes instituciones encargadas de establecer las recomendaciones de cantidades mínimas necesarias y óptimas. Estas recomendaciones dietéticas se establecen teniendo en cuenta una serie de factores como el sexo y la edad, pero el factor genético no se tiene en cuenta en general hoy día. De esta forma, se pasa por alto la variabilidad individual y se llevan las recomendaciones a un nivel generalizado. Pero la variedad interindividual es muy importante a la hora de predecir el estatus de un micronutriente y a su vez puede ser un factor clave para realizar las recomendaciones mínimas diarias.

Con el desarrollo de la nutrigenética y la implementación y validación de test del tipo ABDE aquí presentado es de esperar que, cada vez más, las instituciones responsables tengan en cuenta el factor genético en sus recomendaciones. El tiempo y el coste de los análisis genéticos ha disminuido, cada vez se progresa más con la tecnología y más investigaciones se están llevando a cabo. Desde hace más de 10 años se están empezando a ofrecer test nutrigenéticos de diferentes calidades (Görman, Ahlgren, & Nordström, 2019), el propósito es conseguir que estos test sean más asequibles y de mejor calidad para el consumidor. Aun así, serán necesarios más estudios para seguir ampliando nuestro conocimiento de las relaciones entre SNP y biodisponibilidad de micronutrientes, y también en diferentes grupos étnicos, para poder concretar a un nivel más preciso. A su vez este nuevo conocimiento puede incentivar el desarrollo de nuevos test más amplios, extensivos idealmente a todas las vitaminas y minerales esenciales. Asimismo, no solo es necesario un test de calidad, sino que hacen falta profesionales para poder interpretar y aconsejar de forma correcta. La nutrición personalizada tiene en cuenta las propiedades saludables de los alimentos y a su vez la carga genética y epigenética individual, teniendo como objetivo mejorar la calidad de vida. Utilizando test nutrigenéticos se pueden realizar perfiles genéticos individuales y así predecir aumentos o disminuciones de riesgos de enfermedades relacionados con la dieta, los nutrientes o alimentos. Para ello se necesitan evidencias sólidas de las asociaciones, y de su plausibilidad biológica, y un conocimiento completo de los alimentos y de los sistemas metabólicos.

Marketing y Comercialización

En el ámbito de la salud, ABDE puede ser interesante como un servicio al que se le puede dar un uso preventivo, o para afinar el consejo que se le debe dar a una persona con carencias vitamínicas. Puede comercializarse como un producto capaz de predecir la susceptibilidad del consumidor a determinadas carencias vitamínicas, ayudar a prevenir enfermedades carenciales, factores de riesgo y dar un consejo nutrigenético tentativo. En general, ABDE pretende llegar a la población como un test que pueda mejorar la calidad de vida a un nivel más personal

La preservación y mejora de la salud es un interés importante para el consumidor, pero debe destacarse en la comunicación del test que es necesario combinarlo con un estilo de vida saludable y que siempre se debe consultar con profesionales de la salud. Así que será necesario dejar en claro

que no es suficiente con seguir el consejo del test, sino que hay que cambiar el estilo de vida, si este no es saludable.

Diversas empresas pueden estar interesadas en el conocimiento de las carencias de una población y enriquecer alimentos con esa vitamina u ofrecer productos de suplementación más efectivos y específicos. Este último apartado presenta un dilema ético-moral, sobre la protección de datos y otros aspectos, así se hace necesaria una regulación por parte de entidades imparciales y sin ánimo de lucro. Esta regulación debería servir también para evitar la comercialización de test de baja calidad.

Población diana

La relevancia de los SNPs recogidos en ABDE se ha demostrado principalmente en estudios realizados con población europea, tanto en hombres como en mujeres sanos y de edad adulta. Por tanto, ABDE se enfoca principalmente en una población caucásica de mediana edad.

Lema publicitario

“Conócete en profundidad para alcanzar una verdadera salud”.

Problemática

Existen dificultades que a día de hoy siguen siendo un problema en relación con los test nutrigenéticos ya que hace falta más conocimiento sobre los sistemas metabólicos y sobre los propios alimentos en sí. Es necesario tener la seguridad de que las asociaciones entre genes y patologías/fenotipo analizadas son fuertes (Ferguson & Parslow, 2019), además de considerar otros factores económicos, sociales, morales y éticos que conlleva la nutrición personalizada. Se necesita cada vez más una regulación, que asegure el mantenimiento de la privacidad y la seguridad del consumidor, y la calidad de los test presentes en el mercado. También hacen falta profesionales capacitados para interpretar los resultados y profesionales de la salud que puedan dar diagnósticos y recomendaciones (Görman et al., 2019). Aunque se sabe que los SNPs explican la mayoría de la variabilidad genética entre individuos, no es el único tipo de variación genética que ocurre en el genoma humano. Por tanto, no se debe descartar que otras variaciones genéticas puedan afectar a la biodisponibilidad de estas vitaminas. Además, las asociaciones genéticas dependen de diversos factores, por eso es necesario hacer más estudios donde se incluyan tanto hombres como mujeres de diferentes edades y grupos étnicos. Entre poblaciones diferentes un mismo polimorfismo este asociado a un desequilibrio para un determinado alelo, pero en otra población esa asociación no se dé. Otro problema que se plantea es la respuesta individual, ya que no se sabe cómo responde la gente ante el conocimiento de sus propios riesgos a padecer patologías. Esto puede llevar a un comportamiento o a una actitud responsable. En definitiva, a día de hoy se presentan diversos problemas que deben ser solucionados para poder llevar a la práctica una nutrición personalizada.

Conclusión

En conclusión, la nutrigenética a día de hoy empieza a tener aplicación, fundamentalmente en la práctica de los nutricionistas, pero sigue presentando algunos problemas que necesitan solucionarse. Se necesitan más estudios para obtener suficiente evidencia científica y así garantizar test fiables y de calidad. Asimismo, hay que insistir que los SNP no son las únicas fuentes de variabilidad interindividual, y que otros factores ya mencionados como la epigenética, la composición de la microbiota, y por supuesto las exposiciones ambientales influyen en el fenotipo. Aun con mucho todavía por estudiar, ya se puede considerar que existe suficiente evidencia para poder predecir parte de la biodisponibilidad o los niveles de vitaminas en diferentes poblaciones o individuos. ABDE puede ser una herramienta útil para seguir avanzando en las relaciones entre nutrición, genes y salud.

Bibliografía

- Al-Ghafari, A. B., Balamash, K. S., & Al Doghaither, H. A. (2019). Relationship between Serum Vitamin D and Calcium Levels and Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Colorectal Cancer. *BioMed Research International*, 2019, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2019/8571541>
- Andrew, T., Gill, R., Gillham-Naseny, I., & Ahmadi, K. R. (2013). Unravelling the basis of variability in cobalamin levels in the general population. *The British Journal of Nutrition*, 110(9), 1672–1679. <https://doi.org/10.1017/S0007114513000974>
- Bates, C. J. (1995). Vitamin A. *The Lancet*, 345, 31–35. <https://doi.org/10.1007/BF00438008>
- Bonet, M. L., Ribot, J., Galmés, S., Serra, F., & Palou, A. (2019). Carotenoids and carotenoid conversion products in adipose tissue biology and obesity: Pre-clinical and human studies. *BBA-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1–24.
- Borel, P., & Desmarchelier, C. (2016). Genetic variations involved in vitamin E status. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12). <https://doi.org/10.3390/ijms17122094>
- Borel, P., & Desmarchelier, C. (2017). Genetic variations associated with vitamin a status and vitamin A bioavailability. *Nutrients*, 9(3). <https://doi.org/10.3390/nu9030246>
- Borel, P., & Desmarchelier, C. (2018). Bioavailability of Fat-Soluble Vitamins and Phytochemicals in Humans: Effects of Genetic Variation. *Annual Review of Nutrition*, 38(1), 69–96. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082117-051628>
- Borel, P., & Desmarchelier, C. (2019). Genetic determinants of vitamin E status. In *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00033-1>
- Borel, P., Desmarchelier, C., Nowicki, M., Bott, R., & Tourniaire, F. (2015). Can genetic variability in α -tocopherol bioavailability explain the heterogeneous response to α -tocopherol supplements? *Antioxidants and Redox Signaling*, 22(8), 669–678. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.6144>
- Borel, P., Lietz, G., Goncalves, A., Szabo de Edelenyi, F., Lecompte, S., Curtis, P., ... Reboul, E. (2013). CD36 and SR-BI Are Involved in Cellular Uptake of Provitamin A Carotenoids by Caco-2 and HEK Cells, and Some of Their Genetic Variants Are Associated with Plasma Concentrations of These Micronutrients in Humans. *The Journal of Nutrition*, 143(4), 448–456. <https://doi.org/10.3945/jn.112.172734>
- Borel, P., Moussa, M., Reboul, E., Lyan, B., Defoort, C., Vincent-Baudry, S., ... Lairon, D. (2007). Human Plasma Levels of Vitamin E and Carotenoids Are Associated with Genetic Polymorphisms in Genes Involved in Lipid Metabolism. *The Journal of Nutrition*, 137(12), 2653–2659. <https://doi.org/10.1093/jn/137.12.2653>
- Borel, P., Moussa, M., Reboul, E., Lyan, B., Defoort, C., Vincent-Baudry, S., ... Planells, R. (2009). 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 p. *British Journal of Nutrition*, 101(5), 680–687. <https://doi.org/10.1017/S0007114508030754>
- Borel, P., Preveraud, D., & Desmarchelier, C. (2013). Bioavailability of vitamin E in humans: An update. *Nutrition Reviews*, 71(6), 319–331. <https://doi.org/10.1111/nure.12026>
- Bouillon, R., & Carmeliet, G. (2018). Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 32(5), 669–684. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.09.014>
- Castro, R., Barroso, M., Rocha, M., Esse, R., Ramos, R., Ravasco, P., ... de Almeida, I. T. (2010). The TCN2 776C>G polymorphism correlates with vitamin B12 cellular delivery in healthy adult populations. *Clinical Biochemistry*, 43(7–8), 645–649. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.01.015>
- Desmarchelier, C., Borel, P., Goncalves, A., Kopec, R., Nowicki, M., Morange, S., ... Reboul, E. (2016). A Combination of Single-Nucleotide Polymorphisms Is Associated with Interindividual Variability in Cholecalciferol Bioavailability in Healthy Men. *The Journal of Nutrition*, 146(12), 2421–2428. <https://doi.org/10.3945/jn.116.237115>
- Desmarchelier, C., Borel, P., Nowicki, M., & Bott, R. (2015). A Combination of Single-Nucleotide Polymorphisms Is Associated with Interindividual Variability in Dietary b-Carotene Bioavailability in Healthy Men1–3. *The Journal of Nutrition*, 146(12), 2421–2428. <https://doi.org/10.3945/jn.116.237115>
- Dror, D. K., & Allen, L. H. (2011). Vitamin e deficiency in developing countries. *Food and Nutrition Bulletin*, 32(2), 124–143. <https://doi.org/10.1177/156482651103200206>
- Eggersdorfer, M., & Wyss, A. (2018). Carotenoids in human nutrition and health. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 652(May), 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.06.001>
- Ferguson, L. R., & Parslow, V. R. (2019). Direct-to-consumer testing. *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition*, 529–537. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00070-7>
- Ferrucci, L., Perry, J. R. B., Matteini, A., Perola, M., Tanaka, T., Silander, K., ... Frayling, T. M. (2008). Common variation in the β -carotene 15,15'-monooxygenase 1 gene affects circulating levels of carotenoids: A genome-wide association study. *American Journal of Human Genetics*, 84(2), 123–133. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.12.019>
- Fischer, K. (2019). Vitamin D. *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition*, 245–254. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00032-X>
- Gille, D., & Schmid, A. (2015). Vitamin B12 in meat and dairy products. *Nutrition Reviews*, 73(2), 106–115. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuu011>
- Girona, J., Guardiola, M., Cabré, A., Manzanares, J. M., Heras, M., Ribalta, J., & Masana, L. (2008). The apolipoprotein A5 gene -1131T→C polymorphism affects vitamin E plasma concentrations in type 2 diabetic patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 46(4), 453–457. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2008.110>
- Görman, U., Ahlgren, J., & Nordström, K. (2019). Ethical considerations in nutrigenetics and nutrigenomics. *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition*, 543–548. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00072-0>
- Grarup, N., Sulem, P., Sandholt, C. H., Thorleifsson, G., Ahluwalia, T. S., Steinthorsdottir, V., ... Pedersen, O. (2013). Genetic Architecture of Vitamin B12 and Folate Levels Uncovered Applying Deeply Sequenced Large Datasets. *PLoS Genetics*, 9(6), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003530>
- Hendrickson, S. J., Hazra, A., Chen, C., Eliassen, A. H., Kraft, P., Rosner, B. A., & Willett, W. C. (2012). b-Carotene 15,15'-monooxygenase 1 single nucleotide polymorphisms in relation to plasma carotenoid and retinol concentrations in women of European descent. *American Journal of Clinical Nutrition*, 96, 1379–1389. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.034934>
- Kaptan, K., Beyan, C., Uğur Ural, A., Çetin, T., rker, Avcu, F., Gu'lsen, M., ... Yalcı'n, A. (2000). Helicobacter pylori—Is It a Novel Causative Agent in Vitamin B12 Deficiency? *Archives of Internal Medicine*, 160, 1349–1353.

- Krupenko, N. I. (2019). Folate and Vitamins B6 and B12. *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition*, 295–302. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00039-2>
- Lecompte, S., De Edelenyi, F. S., Goumidi, L., Maiani, G., Moschonis, G., Widhalm, K., ... Borel, P. (2011). Polymorphisms in the CD36/FAT gene are associated with plasma vitamin E concentrations in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 93(3), 644–651. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.004176>
- Leung, W. C., Hessel, S., Méplan, C., Flint, J., Oberhauser, V., Tourniaire, F., ... Lietz, G. (2009). Two common single nucleotide polymorphisms in the gene encoding β -carotene 15,15'-monooxygenase alter β -carotene metabolism in female volunteers. *The FASEB Journal*, 23(4), 1041–1053. <https://doi.org/10.1096/fj.08-121962>
- Lidén, M., & Eriksson, U. (2006). Understanding retinol metabolism: Structure and function of retinol dehydrogenases. *Journal of Biological Chemistry*, 281(19), 13001–13004. <https://doi.org/10.1074/jbc.R500027200>
- Lin, X., Lu, D., Gao, Y., Tao, S., Yang, X., Feng, J., ... Sun, J. (2012). Genome-wide association study identifies novel loci associated with serum level of vitamin B12 in Chinese men. *Human Molecular Genetics*, 21(11), 2610–2617. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddc062>
- Major, J. M., Yu, K., Chung, C. C., Weinstein, S. J., Yeager, M., Wheeler, W., ... Albanes, D. (2012). Genome-Wide Association Study Identifies Three Common Variants Associated with Serologic Response to Vitamin E Supplementation in Men. *The Journal of Nutrition*, 142(5), 866–871. <https://doi.org/10.3945/jn.111.156349>
- Nissen, J., Rasmussen, L. B., Ravn-Haren, G., Wreford Andersen, E., Hansen, B., Andersen, R., ... Vogel, U. (2014). Common variants in CYP2R1 and GC genes predict vitamin D concentrations in healthy Danish children. *PLoS ONE*, 9(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089907>
- Nongmaithem, S. S., Joglekar, C. V., Krishnaveni, G. V., Sahariah, S. A., Ahmad, M., Ramachandran, S., ... Chandak, G. R. (2017). GWAS identifies population-specific new regulatory variants in FUT6 associated with plasma B12 concentrations in Indians. *Human Molecular Genetics*, 26(13), 2551–2564. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx071>
- Olza, J., Aranceta-Bartrina, J., González-Gross, M., Ortega, R. M., Serra-Majem, L., Varela-Moreiras, G., & Gil, Á. (2017). Reported dietary intake and food sources of zinc, selenium, and vitamins a, e and c in the spanish population: Findings from the anibes study. *Nutrients*, 9(7). <https://doi.org/10.3390/nu9070697>
- Penniston, kristina L., & Tanumihardjo, S. A. (2006). The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *American Journal of Clinical Nutrition*, 83, 191–201. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.462>
- Powe, C. E., Evans, M. K., Wenger, J., Zonderman, A. B., Berg, A. H., Nalls, M., ... Thadhani, R. (2013). Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *New England Journal of Medicine*, 369(21), 1991–2000. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306357>
- Rizzo, G., Laganà, A. S., Rapisarda, A. M. C., La Ferrera, G. M. G., Buscema, M., Rossetti, P., ... Vitale, S. G. (2016). Vitamin B12 among Vegetarians: Status, Assessment and Supplementation. *Nutrients*, 8(12), 1–23. <https://doi.org/10.3390/nu8120767>
- Rodríguez-Rodríguez, E., Aparicio, A., Sánchez-Rodríguez, P., Lorenzo-Mora, A. M., López-Sobaler, A. M., & Ortega, R. M. (2019). Deficiencia en vitamina D de la población española. Importancia del huevo en la mejora nutricional. *Nutrición Hospitalaria*, 36(3), 3–7.
- San-Cristobal, R., Navas-Carretero, S., Kohlmeier, M., & Alfredo Martínez, J. (2019). Precision nutrition interventions based on personalized genetic advice. *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition*, 499–508. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00065-3>
- Simopoulos, A. P. (2019). Impact of nutrigenetics and nutrigenomics on society. *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition*, (2), 549–555.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00073-2>

Stanger, O. (2015). *Water Soluble Vitamins*. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

Surendran, S., Adaikalakoteswari, A., Saravanan, P., Shatwaan, I. A., Lovegrove, J. A., & Vimalaswaran, K. S. (2018). An update on vitamin B12-related gene polymorphisms and B12 status. *Genes & Nutrition*, *13*(2), 1–35. <https://doi.org/10.1186/s12263-018-0591-9>

Thuesen, B. H., Husemoen, L. L. N., Ovesen, L., Jrgensen, T., Fenger, M., & Linneberg, A. (2010). Lifestyle and genetic determinants of folate and vitamin B12 levels in a general adult population. *British Journal of Nutrition*, *103*(8), 1195–1204. <https://doi.org/10.1017/S0007114509992947>

Timoneda, J., Rodríguez-Fernández, L., Zaragoza, R., Marín, M. P., Cabezuelo, M. T., Torres, L., ... Barber, T. (2018). Vitamin A deficiency and the lung. *Nutrients*, *10*(9). <https://doi.org/10.3390/nu10091132>

Traber, M. G. (2014). Vitamin E Inadequacy in Humans. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, *5*(5), 503–514. <https://doi.org/10.3945/an.114.006254.deficiency>

von Lintig, J., & Babino, D. (2019). Vitamin A and Other Carotenoids. *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition*, 237–244. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00031-8>

Zanon-Moreno, V., Asensio-Marquez, E. M., Ciancotti-Oliver, L., Garcia-Medina, J. J., Sanz, P., Ortega-Azorin, C., ... Corella, D. (2013). Effects of polymorphisms in vitamin E-, vitamin C-, and glutathione peroxidase-related genes on serum biomarkers and associations with glaucoma. *Molecular Vision*, *19*(February), 231–242.

Zinck, J. W. R., De Groh, M., & MacFarlane, A. J. (2015). Genetic modifiers of folate, vitamin B-12, and homocysteine status in a cross-sectional study of the Canadian population. *American Journal of Clinical Nutrition*, *101*(6), 1295–1304. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.107219>