



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

DISEÑO DE UN TEST NUTRIGENÉTICO ESPECÍFICO ADAPTADO A LOS POLIMORFISMOS GÉNICOS QUE AFECTAN A LA BIODISPONIBILIDAD DE MICRONUTRIENTES EN POBLACIÓN VEGANA

Natalia Galerón Rodríguez

Máster Universitario Nutrigenómica y nutrición personalizada

(Especialidad/Itinerario 2A)

Centro de Estudios de Postgrado

Año Académico 2019-20

DISEÑO DE UN TEST NUTRIGENÉTICO ESPECÍFICO ADAPTADO A LOS POLIMORFISMOS GÉNICOS QUE AFECTAN A LA BIODISPONIBILIDAD DE MICRONUTRIENTES EN POBLACIÓN VEGANA

Natalia Galerón Rodríguez

Trabajo de Fin de Máster

Centro de Estudios de Postgrado

Universidad de las Illes Balears

Año Académico 2019-20

Palabras clave del trabajo:

Polimorfismos, micronutrientes, biodisponibilidad, vegana.

Nombre Tutor/Tutora del Trabajo María Luisa Bonet Piña

Resumen

El interés por practicar el veganismo ha aumentado en los últimos años, cada vez son más las personas que rechazan en su dieta los productos de origen animal. Esta dieta bien planeada puede ser saludable e incluso beneficiosa para la salud. Pero el riesgo de padecer carencias nutricionales que existe en toda la población general, puede acentuarse en las personas veganas cuya cantidad de nutrientes o biodisponibilidad se ve limitada al provenir de fuentes vegetales. Especialmente, para los individuos portadores de determinados polimorfismos en genes implicados en la absorción o metabolismo de estos nutrientes.

El presente trabajo se ha enfocado en los micronutrientes cuya ingesta y niveles en sangre para la población vegana suelen estar por debajo de la media o incluso llegar a presentar déficit. A partir de ahí, se ha procedido a identificar y estudiar los principales polimorfismos que pueden afectar aún más la biodisponibilidad de las vitaminas D, B12 y A y, de los minerales hierro, calcio y zinc. La vitamina A, a pesar de ser ampliamente consumida en dietas veganas en forma de carotenoides precursores, ha sido incluida por existir polimorfismos que pueden afectar la eficacia en la conversión de carotenoides provitamina A en vitamina A.

Para sintetizar los resultados obtenidos, se ha creado un prototipo de test nutrigenético, enfocado a población caucásica, en el que se incluyen los polimorfismos más representativos y las recomendaciones nutricionales para la población vegana en caso de presentarlos. En algunos casos, la suplementación podría ser la única opción para no presentar carencias nutricionales.

Abstract

Over the past few years, the veganism has increased worldwide, and every day more people refuse the animal products in their diets. A well-planned vegan diet can be safe or even beneficial for the health. But the risk of having nutritional deficiencies that affect the general population, could be increased in vegan people due to the nutrient quantity in food or the bioavailability of the micronutrients is limited because of the vegetal sources. Specially, for those who carry some polymorphisms in gene imply in the absorption or metabolism of that nutrients.

The present project has been focusing on the micronutrients, which intake and blood levels for the vegan population used to be below the mean or even, in some cases, show a deficit. After that, I have proceeded to identify and study the main polymorphisms that can affect even more the bioavailability of the vitamins D, B-12 and A and of the minerals iron, calcium and zinc. Vitamin A, despite being widely consumed in vegan diets in its carotenoid precursor form, has been included because of the existence of polymorphisms that can affect the efficiency of the conversion from this precursor to vitamin A.

In order to synthesize the results obtained, it has been created a prototype of nutrigenetic test focused on the Caucasian population, in which are included the most significant polymorphisms and the nutritional recommendations for the vegan population who carry at least one of them. In some cases, the supplementation could be the unique option to avoid nutritional deficiencies.

Contenido

INTRODUCCIÓN.....	6
1.1 Nutrición personalizada y nutrigenética	6
1.2 Dieta vegana	6
1.3 Micronutrientes comprometidos en dietas veganas.....	7
1.3.1. Vitamina D	8
1.3.2 Vitamina B12.....	9
1.3.3 Vitamina A	9
1.3.4 Hierro.....	10
1.3.5 Calcio.....	10
1.3.6 Zinc.....	11
2. Objetivos.....	11
3. Diseño experimental y metodología utilizada.	12
4. Resultados.....	15
4.1 Vitamina D	15
4.2 Vitamina B12.....	20
4.3 Vitamina A	23
4.4. Hierro.....	26
4.5 Calcio.....	30
4.6. Zinc.....	31
5. Conclusión: Propuesta de un test nutrigenético.....	32
5.1 Perspectivas de futuro.....	35
6. Bibliografía.....	40

INTRODUCCIÓN

1.1 Nutrición personalizada y nutrigenética

La ciencia ha avanzado para adaptarse a los requerimientos de la población, ahora las recomendaciones nutricionales para toda la población quedan atrás, no a todos nos sientan igual los alimentos, no respondemos igual a ellos. Para muchas personas comer ya no significa llenar el estómago, significa nutrirse, cuidarse, prevenir o curarse.

Actualmente, la nutrición y la genética trabajan juntas en un área de estudio denominada genética nutricional, de aquí nace la nutrigenética que es la ciencia que estudia el efecto de las diferencias genéticas entre individuos en su respuesta a patrones dietéticos determinados.

El objetivo de la nutrigenética es entender la interacción que ocurre entre gen y nutriente para poder ofrecer dietas específicas para cada individuo, es decir, una nutrición personalizada.

1.2 Dieta vegana

El número de personas que se inclinan por una dieta basada en plantas es cada vez más alto. Una persona que practica el veganismo, de forma estricta, rechaza el abuso animal y todos los productos o hábitos que lo incluyan, por lo que, traducido a la dieta, no ingiere ningún producto de origen animal. Ya sea por motivos éticos, medioambientales, religiosos o cualquier otra razón. Los vegetarianos (u ovo-lactovegetarianos), en cambio, no consumen carne ni pescado, pero sí productos de origen animal que no conllevan la muerte del animal (lácteos, huevos o miel).

En Estados Unidos el porcentaje de personas veganas en 2018 era del 3%, mientras que vegetarianas un 5% [1]. Según la Unión Vegetariana Española “el 7,8% de la población española mayor de 18 años es vegetariana o principalmente vegetariana”[2], desglosando estas cifras de 2017, la población vegana se reduce a un 0,2% de la población española.

Normalmente, aunque hay personas que por su entorno nacen y crecen alimentándose de productos exclusivamente de origen vegetal, normalmente en la mayoría de los casos se trata de un cambio, que puede ser gradual o drástico. Este cambio tiene un efecto a corto y largo plazo en el estatus nutricional de la persona. Lo ideal en este caso sería acudir a un profesional especializado en el ámbito de la dietética y nutrición, para que nuestro cuerpo disfrute de todas las ventajas de este cambio y no se vea afectado por aquellas desventajas que puede acarrear una malnutrición vegana. A través de la nutrigenética podemos hacer una recomendación

nutricional personalizada a estas personas que deciden cambiar de dieta y no quieren ver perjudicada su salud, sino en cualquier caso beneficiada.

Se trata de una dieta rica en vitaminas, antioxidantes y fitoquímicos. Una dieta basada en productos de origen vegetal aporta numerosas vitaminas, como la vitamina C y carotenoides, que son los precursores de la Vitamina A. Los aceites poliinsaturados, presentes en semillas y frutos secos, aportan gran cantidad de Vitamina E. El Selenio, muy importante para la producción de glutatión peroxidasa, encargada de proteger frente al daño oxidativo, está presente en varios alimentos de origen vegetal[3].

Sin embargo, las dietas veganas pueden provocar deficiencias nutricionales, tales como de proteínas, hierro, vitamina D, calcio, iodo, omega-3 y vitamina B12. Aunque la evidencia disponible muestra que bien planeadas estas dietas pueden considerarse seguras, incluso durante el embarazo y la lactancia, requieren de cierta atención para la ingesta equilibrada de nutrientes [4]. A estos déficits nutricionales relativamente comunes en dietas veganas hay que sumarles los polimorfismos nutrigenéticos que afectan a la biodisponibilidad de estos micronutrientes, que pueden poner en riesgo la salud de esta población en particular.

En el presente trabajo, pretendo estudiar los factores que entran en juego en la absorción de estos micronutrientes y las posibles recomendaciones nutricionales para llevar una nutrición óptima llenando nuestro plato de productos de origen vegetal.

1.3 Micronutrientes comprometidos en dietas veganas

En la Tabla 1 se muestran 5 estudios, llevados a cabo en los últimos 5 años, en los que se analizó el perfil nutricional de personas veganas o vegetarianas y, en algunos se comparó con el status nutricional de personas omnívoras. En la tabla se muestran los micronutrientes cuyos niveles se situaron cerca o por debajo de los valores nutricionales recomendados.

La vitamina D, fue común en todos los estudios, la vitamina B12 casi común a todos y en cuanto a minerales, el hierro, el calcio, el yodo, el selenio y el zinc aparecieron en alguno o en más de un estudio.

Tabla 1 - Relación de micronutrientes en riesgo para la población vegana.

Autor y año	Micronutriente 1	2	3	4	5	6	Población	n	PUBMED PMID
(Kristensen et al. 2015)	Vitamina D	Vitamina A*	Selenio	Yodo			Caucásica	70	26518233
(Schüpbach et al. 2017)	Vitamina D	Vitamina B12	Calcio	Zinc	Hierro**		Caucásica	203	26502280
(García-Morant et al. 2020)	Vitamina D	Vitamina B12	Calcio	Yodo	Hierro	Ácido fólico	Caucásica (SP)	102	32406740
(Jakše et al. 2020)	Vitamina D***	Vitamina B12	Calcio	Yodo***	Hierro***	Selenio***	Caucásica	82	32706327
(Rocha et al. 2019)	Vitamina D	Vitamina B12	Calcio	Zinc	Hierro		Caucásica		31705483
*solo en mujeres **hierro común a toda la población ***Vit D, hierro, Yodo y Selenio común a todos los grupos.									

Cabe destacar que, en algunos estudios, el estado nutricional de hierro, vitamina D, yodo y selenio fue común para todos los grupos poblacionales (incluyendo omnívoros).

A la vista de estos resultados, para realizar el presente Trabajo de Fin de Máster se eligieron finalmente las vitaminas D, B12 y A; además de tres minerales, el hierro, el calcio y el zinc.

1.3.1. Vitamina D

La vitamina D es una vitamina liposoluble y una pro-hormona esteroide que interviene en la regulación de importantes procesos biológicos (inmunoregulación, sensibilidad a la insulina, actividad antiinflamatoria y anticancerígena) y en el mantenimiento de un estado de salud ósea adecuado. Ayuda también a mantener una concentración de calcio circulante adecuada para el normal funcionamiento del sistema musculoesquelético y procesos bioquímicos dependientes de calcio [5].

El metabolito más importante es el colecalciferol (vitamina D3), mientras que el ergocalciferol (vitamina D2) es menos común y biológicamente menos efectivo. Puede provenir de la acción de la luz solar o bien de los alimentos. Colecalciferol y ergocalciferol son formas biológicamente inactivas, así que se necesita de una conversión enzimática de las formas inertes a las biológicamente activas[6].

La intensidad de la radiación UVB del sol varía de acuerdo con la estación del año y la latitud, cuanto más lejos vive uno del ecuador, menor es el tiempo que puede exponerse al sol para producir vitamina D3. A esto cabe añadir, que la exposición directa a esa radiación durante

un tiempo prolongado no es recomendada, ya que puede producir irritación, quemaduras y cáncer de piel. Por tanto, cobra importancia el aporte dietético de vitamina D.

Las principales fuentes de vitamina D3 son los pescados grasos y los huevos, mientras que la vitamina D2 se produce por radiación UVB del ergosterol contenido en plantas y hongos. Por lo que las personas que consumen una dieta exclusivamente a base de productos de origen vegetal están condicionadas a obtener la vitamina D3 a través de la exposición solar. Ya que son una población en riesgo de padecer déficit en esta vitamina, la suplementación puede ser un recurso útil, pero las dosis pueden verse condicionadas a los polimorfismos génicos que afectan a las proteínas que intervienen en su metabolismo.

1.3.2 Vitamina B12

La vitamina B12 se sitúa en el punto de mira cuando se abandonan los productos de origen animal, es un suplemento imprescindible en la dieta vegana. Esta vitamina es sintetizada por ciertas bacterias y microorganismos del suelo y transferida y acumulada en los tejidos de algunas plantas[7]. Aunque a través de las plantas no se puede alcanzar un aporte óptimo. Es una vitamina necesaria para la formación de glóbulos rojos, para el buen funcionamiento del sistema nervioso y del tracto gastrointestinal.

La cobalamina es sintetizada por bacterias y microorganismos en el suelo y acumulada a lo largo de la cadena alimenticia[7], los alimentos de origen animal como la carne, leche, huevos, pescado y marisco son considerados las principales fuentes dietéticas [8]. Los animales rumiantes adquieren esta vitamina, a través de una simbiosis bacteriana en su estómago. En ambientes acuáticos, la mayoría del fitoplancton la adquiere a través de una relación simbiótica con bacterias y se convierte en alimento para larvas de peces y bivalvos[7]. Industrialmente se produce por fermentación bacteriana.

1.3.3 Vitamina A

La vitamina A es esencial para el desarrollo y crecimiento normal, para el sistema inmune, para la visión y otras funciones en el cuerpo humano. Ya que los humanos no somos capaces de sintetizar vitamina A, debemos consumirla a través de la dieta, ya sea en forma de vitamina A preformada o en forma de precursores de vitamina A. El β -caroteno y otros compuestos carotenoides estructuralmente relacionados sirven de precursores de la vitamina A. Las plantas son capaces de sintetizar una gran cantidad de pigmentos carotenoides, pero para el ser humano y los animales los adquirimos a través de la dieta, y a través de

transformaciones metabólicas, convertimos algunos de ellos (principalmente el α y β -caroteno y la criptoxantina) en vitamina A[9].

Los carotenoides están presentes en un gran número de frutas y verduras, por lo que, en principio, la población vegana no estaría en riesgo de padecer déficit de vitamina A. La conversión metabólica de los carotenoides ocurre gracias a la β -caroteno-15, 15'dioxygenasa (BCO1), una enzima que puede sufrir variaciones genéticas que afecten a su actividad catalítica. Por lo que la población vegana con variaciones genéticas que afecten a la expresión o actividad de BCO1, podría presentar niveles bajos de vitamina A, a pesar de consumir suficientes frutas y verduras ricas en caroteno.

1.3.4 Hierro

El hierro es un mineral esencial para el crecimiento y el correcto desarrollo y fisiología del cuerpo. El hierro es usado por el cuerpo para fabricar hemoglobina, encargada de transportar el oxígeno de los pulmones a los distintos tejidos y la mioglobina, una proteína muy parecida a la hemoglobina encargada de almacenar oxígeno en los músculos[10].

La anemia ferropénica es la deficiencia nutricional más común en todo el mundo. Se caracteriza por problemas gastrointestinales, desajuste de la función cognitiva, de la función inmunitaria, pesadez del cuerpo, dificultad respiratoria y desajuste de la temperatura corporal[1].

El hierro obtenido a través de las plantas es no-hemo o hierro férrico (Fe^{3+}), que para ser absorbido por el duodeno debe ser convertido a hierro ferroso (Fe^{2+})[11], el hierro contenido en las plantas se absorbe peor que el hierro hemo contenido en la carne.

1.3.5 Calcio

El calcio es el mineral más abundante en el cuerpo humano, el 99% de este se almacena en los huesos y los dientes y se encarga de mantenerlos fuertes y resistentes. El resto se encuentra en la sangre y los músculos. El calcio es necesario para mantener una salud ósea normal, para la coagulación de la sangre y para ayudar a que los vasos sanguíneos y los músculos se contraigan y se relajen para secretar hormonas y enzimas a través del sistema nerviosos [12].

Los vegetales de hoja verde, algunas legumbres, frutos secos como la almendra o las semillas de sésamo, son alimentos de origen vegetal que contienen calcio. Las semillas de sésamo contienen más cantidad de calcio que la leche, pero para ello hay que masticarla o triturarla antes de la ingesta.

A pesar de que existen fuentes vegetales abundantes, las personas veganas deben prestar atención a sus niveles de calcio, ya que su deficiencia puede causar pérdida de la densidad mineral ósea, resultando en osteoporosis. Calambres musculares, convulsiones, sensación de fatiga, poco apetito y arritmias son algunos de los síntomas de la deficiencia de calcio[1].

1.3.6 Zinc

El zinc es un oligoelemento esencial para el mantenimiento normal de la salud humana. Se encuentra en las células de todo el cuerpo y es necesario para mantener un sistema inmunitario correcto. También participa en la división y crecimiento de las células y durante el embarazo lactancia y niñez, el cuerpo necesita zinc para desarrollarse de manera apropiada[13]. Se trata también de un cofactor esencial para un gran número de enzimas, con las que juega un papel estructural.

El alcohol disminuye la absorción intestinal de zinc y aumenta su excreción urinaria. Los fitatos de las legumbres y los cereales integrales también pueden inhibir la absorción de zinc, uniéndose a él, por lo que personas veganas cuya ingesta de legumbres suele ser alta, deben tener atención a sus niveles de zinc, especialmente si son bebedores de alcohol. Una suplementación de zinc alta (>50 mg/día), puede competir con la absorción de hierro y cobre por lo que podría causar anemia[14].

2. Objetivos

Objetivos de investigación:

- 1) Buscar y organizar de manera sistemática información sobre polimorfismo génicos que afecten a la nutrición de micronutrientes que pueden ser problemáticos en dietas veganas,
- 2) A partir de esta información, diseñar un test nutrigenéticos específico adaptado a los polimorfismos génicos que afectan a la biodisponibilidad de micronutrientes en población vegana.

Objetivo didáctico: Poner en contexto conocimientos adquiridos durante el Máster en relación con la metodología de los estudios nutrigenéticos y el consejo nutrigenético.

3. Diseño experimental y metodología utilizada.

Para la realización del presente Trabajo de Fin de Máster se ha procedido a realizar una búsqueda bibliográfica de artículos científicos que han sido publicados entre 2002 y 2020, escogiendo principalmente los artículos publicados en los últimos diez años.

La primera fase ha sido establecer los criterios de selección adecuados para limitar la búsqueda, para obtener cuáles son los micronutrientes en riesgo para la población vegana. Se ha procedido a realizar una consulta bibliográfica en la base de datos científica PubMed, estableciendo los descriptores, los cuales se han comprobado previamente por el tesoro MeSH Terms, y las ecuaciones de búsqueda que aparecen en la Tabla 2.

Tabla 2 -Descriptores y ecuaciones de búsqueda primera fase.

Bases de datos	Descriptores y ecuaciones de búsqueda
PubMed	1. “vegan” [MeSH Terms] AND “nutritional status” [MeSH Terms]
	2. “vegan” [MeSH Terms] AND “micronutrients” [MeSH Terms]
	3. “vegan” [MeSH Terms] AND “micronutrients” [MeSH Terms] AND “risk” [MeSH Terms]
	4. “vegetarian” [MeSH Terms] AND “nutritional status” [MeSH Terms]
	5. “vegetarian” [MeSH Terms] AND “micronutrients” [MeSH Terms]
	6. “vegetarian” [MeSH Terms] AND “micronutrients” [MeSH Terms] AND “risk” [MeSH Terms]
	7. “vegan” [MeSH Terms] OR “vegetarian” [MeSH Terms] AND “micronutrients” [MeSH Terms]
FILTROS: Humans, From 2010 to 2020	

Además, en la primera fase, para la búsqueda de los micronutrientes en riesgo para la población vegana los criterios de inclusión que se han establecido para la correcta selección de los artículos han sido: estudios en humanos y publicados en los últimos diez años. Posteriormente, habiendo aplicado los criterios y ecuaciones de búsqueda, se ha procedido a la lectura del título, abstract y keywords para así hacer una selección de documentos y, posteriormente realizar una lectura independiente y sistemática de dichos artículos.

En esta primera fase, se han extraído cinco artículos útiles para el estudio y se ha procedido a organizar toda la información recabada en una tabla (Tabla 1), definiendo así los seis principales micronutrientes en riesgo para la población vegana, los cuales son:

- Vitamina A
- Vitamina B12
- Vitamina D
- Hierro
- Zinc
- Calcio

Una vez agrupados los micronutrientes, se inicia la segunda fase de la búsqueda, la cual ha consistido en encontrar los polimorfismos que afectan a la biodisponibilidad de los seis micronutrientes en riesgo para la población vegana. Para ello se ha procedido a realizar el mismo proceso que en la primera fase, una búsqueda bibliográfica en la base de datos científica PubMed, estableciendo los descriptores y las ecuaciones de búsqueda que aparecen en la Tabla 3. Además, se han establecido unos nuevos criterios de inclusión y exclusión para la consulta (Tabla 4 y Tabla 5).

Tabla 3-Descriptores y ecuaciones de búsqueda segunda fase.

<i>Bases de datos</i>	<i>Descriptores y ecuaciones de búsqueda</i>
PubMed	1. “polymorphism” [MeSH Terms] AND “vitamin D” [MeSH Terms]
	2. “polymorphism” [MeSH Terms] AND “zinc” [MeSH Terms]
	3. “polymorphism” [MeSH Terms] AND “calcium” [MeSH Terms]
	4. “polymorphism” [MeSH Terms] AND “iron” [MeSH Terms]
	5. “polymorphism” [MeSH Terms] AND “vitamin B 12” [MeSH Terms]
	6. “polymorphism” [MeSH Terms] AND “vitamin A” [MeSH Terms]
	7. “polymorphism” [MeSH Terms] AND “carotenoids” [MeSH Terms]
	8. “variant” [MeSH Terms] AND “vitamin D” [MeSH Terms]
	9. “variant” [MeSH Terms] AND “zinc” [MeSH Terms]
	10. “variant” [MeSH Terms] AND “calcium” [MeSH Terms]
	11. “variant” [MeSH Terms] AND “iron” [MeSH Terms]
	12. “variant” [MeSH Terms] AND “vitamin B 12” [MeSH Terms]
	13. “variant” [MeSH Terms] AND “vitamin A” [MeSH Terms]
	14. “variant” [MeSH Terms] AND “carotenoids” [MeSH Terms]
	15. “SNP” [MeSH Terms] AND “vitamin D” [MeSH Terms]
	16. “SNP” [MeSH Terms] AND “zinc” [MeSH Terms]
	17. “SNP” [MeSH Terms] AND “calcium” [MeSH Terms]

-
18. “SNP” [MeSH Terms] AND “iron” [MeSH Terms]
 19. “SNP” [MeSH Terms] AND “vitamin B 12” [MeSH Terms]
 20. “SNP” [MeSH Terms] AND “vitamin A” [MeSH Terms]
 21. “SNP” [MeSH Terms] AND “carotenoids” [MeSH Terms]
 22. “polymorphism” [MeSH Terms] AND “vegan” [MeSH Terms] OR “vegetarian” [MeSH Terms]
-

FILTROS: Humans, From 2010 to 2020, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial

Tabla 4 - Criterios de inclusión segunda fase.

Variables	Criterios de inclusión
Población	Humanos
Año de publicación	Fecha ≥ 2010*
Tamaño de la muestra	> 28
SNPs	Asociado a alguno de los seis micronutrientes

*El rango de búsqueda utilizado ha sido del 2010 a 2020 pero, en algún caso excepcional en el que no se ha encontrado la información adecuada, se ha tenido que ampliar el rango de 2002 a 2020.

Tabla 5 - Criterios de exclusión segunda fase.

Variables	Criterios de exclusión
Criterios de inclusión	No cumplir con alguno de los criterios de inclusión
Tipo de diseño	Revisión bibliográfica

En la tercera fase, analizando los artículos de la segunda fase, se ha realizado una síntesis de los resultados finales y se han elaborado tablas donde se indican los SNPs más representativos para cada micronutriente, produciendo así un total de seis tablas. Con la información de cada tabla, se ha podido observar cómo afecta el SNP de cada gen en el metabolismo de cada micronutriente.

Por último, en la cuarta fase del proceso, habiendo comprobado a través de las tablas el efecto que tiene cada SNP en la biodisponibilidad de los seis micronutrientes estudiados, se ha creado un prototipo de test nutrigenético (Tabla 12), en formato de tabla, para población vegana y caucásica.

4. Resultados

4.1 Vitamina D

Tabla 6 - SNPs relacionados con la biodisponibilidad de la vitamina D

SNP	Gen	Nombre del gen	Genotipo	Tipo de estudio	n	Sexo	Población	Resultado principal	PUBMED	Autor y año
rs12785878	DHCR7	7-Dehydrocholesterol Reductase	T>G	Metaanálisis	33996	Ambos	Sana, caucásica.	Alelo G, niveles menores de Vitamina D.	20541252	(Wang et al. 2011) [31]
rs12785878	DHCR7	7-Dehydrocholesterol Reductase	T>G	Asociación	506	Ambos	Sana, niños, chinos.	Alelo G, niveles menores de vitamina D.	22801813	(Zhang et al. 2012) [32]
rs382951	DHCR7	7-Dehydrocholesterol Reductase	G>A	Asociación	506	Ambos	Sana, niños, chinos.	Alelo A, niveles menores de vitamina D	22801813	(Zhang et al. 2012) [32]
rs4588	GC	Vitamin D binding protein	C>A	Suplementación (9 semanas)	619	Mujeres	Sana, iraní.	Genotipo CC responde mejor la suplementación.	30661702	(Mehramiz et al. 2019) [15]
rs4588	GC	Vitamin D binding protein	C>A	Suplementación (3 meses)	39	Ambos	Sana, asiática.	Alelo A, peor respuesta a la suplementación después de tomar VD3.	23556437	(Nimitphong et al. 2013) [33]
rs4588	GC	Vitamin D binding protein	C>A	Asociación	504	Ambos	Sana, mayores, chinos.	Alelo A, niveles más bajos de vitamina D.	22583563	(Robien et al. 2013) [34]
rs2282679	GC	Vitamin D binding protein	A>C	Metánalisis	33996	Ambos	Sana, caucásica.	Alelo C, niveles menores de 25(OH)D.	20541252	(Wang et al. 2011) [31]
rs2282679	GC	Vitamin D binding protein	A>C	Asociación	911	Ambos	Sana, arabe y asiática.	Alelo C, niveles menores de 25(OH)D. Asociación en arabes, pero no en asiáticos.	25405862	(Elkum et al. 2014) [35]
rs2282679	GC	Vitamin D binding protein	A>C	Asociación	781	Hombres	Sana, diversa.	Alelo C, niveles más bajos de 25(OH)D.	19255064	(Ahn et al. 2009) [36]
rs7041	GC	Vitamin D binding protein	G>T	Asociación	504	Ambos	Sana, mayores, chinos.	Alelo T, menores niveles de 25(OH)D.	22583563	(Robien et al. 2013) [34]
rs7041	GC	Vitamin D binding protein	G>T	Asociación	781	Hombres	Sana, diversa.	Alelo T, menores niveles de 25(OH)D.	19255064	(Ahn et al. 2009) [36]
rs222020	GC	Vitamin D binding protein	T>C	Asociación	506	Ambos	Sana, niños, chinos.	Alelo T, menores niveles de vitamina D.	22801813	(Zhang et al. 2012) [32]
rs2298849	GC	Vitamin D binding protein	T>C	Asociación	506	Ambos	Sana, niños, chinos.	Alelo T, menores niveles de vitamina D.	22801813	(Zhang et al. 2012) [32]
rs12512631	GC	Vitamin D binding protein	T>C	Asociación	781	Hombres	Sana, diversa.	Alelo T, niveles más bajos de vitamina D.	19255064	(Ahn et al. 2009) [36]
rs1155563	GC	Vitamin D binding protein	T>C	Asociación	781	Hombres	Sana, diversa.	Alelo T, niveles más bajos de vitamina D.	19255064	(Ahn et al. 2009) [36]
rs10741657	CYP2R1	Cytochrome P450 Family 2 Subfamily R Member 1	G>A	Casos y controles	234	Hombres	Coronary artery disease (cad) y sanos, egipcia.	Tanto para casos como controles, niveles más bajos de 25(OH)D para Alelo G.	25003556	(Hassanein et al. 2014) [37]
rs10741657	CYP2R1	Cytochrome P450 Family 2 Subfamily R Member 1	G>A	Metánalisis	33996	Ambos	Sana, caucásica.	Alelo G, niveles menores de 25(OH)D.	20541252	(Wang et al. 2011) [31]
rs10741657	CYP2R1	Cytochrome P450 Family 2 Subfamily R Member 1	G>A	Asociación	506	Ambos	Sana, niños, chinos.	Alelo G, niveles menores de 25(OH)D.	22801813	(Zhang et al. 2012) [32]
rs10741657	CYP2R1	Cytochrome P450 Family 2 Subfamily R Member 1	G>A	Suplementación (9 semanas)	616	Mujeres	Sana, adolescente, iraníes.	Después de la suplementación, genotipo AA 2,5 veces más concentración de 25(OH)D que GG.	30624776	(Khayatzadeh et al. 2019) [38]
rs10741657	CYP2R1	Cytochrome P450 Family 2 Subfamily R Member 1	G>A	Asociación	609	Ambos	Diabetes, alemanes.	Alelo G, niveles menores de 25(OH)D.	17607662	(Ramos-Lopez et al. 2007) [39]
rs10741657	CYP2R1	Cytochrome P450 Family 2 Subfamily R Member 1	G>A	Asociación	504	Ambos	Sana, mayores, chinos.	Alelo G, niveles menores de 25(OH)D.	22583563	(Robien et al. 2013) [34]
rs12794714	CYP2R1	Cytochrome P450 Family 2 Subfamily R Member 1	G>A	Casos y controles	252	Ambos	Diabetes, niños, coreanos.	Alelo G, niveles menores de 25(OH)D.	31206955	(Nam, Rhie, and Lee 2019) [40]
rs12794714	CYP2R1	Cytochrome P450 Family 2 Subfamily R Member 1	G>A	Asociación	506	Ambos	Sana, niños, chinos.	Alelo A, niveles menores de 25(OH)D.	22801813	(Zhang et al. 2012) [32]
rs12794714	CYP2R1	Cytochrome P450 Family 2 Subfamily R Member 1	G>A	Asociación	504	Ambos	Sana, mayores, chinos	Alelo G, niveles menores de 25(OH)D.	22583563	(Robien et al. 2013) [34]
rs10766197	CYP2R1	Cytochrome P450 Family 2 Subfamily R Member 1	G>A	Suplementación (9 semanas)	253	Mujeres	Sana, niñas, iraníes.	Después de la intervención, alelo G, niveles menores de 25(OH)D.	29752008	(Bahrami et al. 2019) [41]
rs10766197	CYP2R1	Cytochrome P450 Family 2 Subfamily R Member 1	G>A	Asociación	506	Ambos	Sana, niños, chinos.	Alelo A, niveles menores de 25(OH)D.	22801813	(Zhang et al. 2012) [32]
rs1993116	CYP2R1	Cytochrome P450 Family 2 Subfamily R Member 1	C>T	Asociación	504	Ambos	Sana, mayores, chinos.	Alelo C, niveles más bajos de 25(OH)D.	22583563	(Robien et al. 2013) [34]
rs1562902	CYP2R1	Cytochrome P450 Family 2 Subfamily R Member 1	T>C	Asociación	506	Ambos	Sana, niños, chinos.	Alelo T, niveles más bajos de 25(OH)D.	22801813	(Zhang et al. 2012) [32]

El metabolismo de la Vitamina D consiste en varios pasos sucesivos (Tabla 6). Tanto la vitamina D originada en la epidermis como la vitamina D proveniente de alimentos, se someten a dos reacciones de hidroxilación enzimática consecutivas en el hígado y riñones para convertirse en “hormonas” biológicamente activas [15].

La vitamina D producida en la epidermis a partir de 7-deshidrocolesterol se une directamente a la *Vitamin D binding protein* (DBP) en los capilares sanguíneos para entrar en el torrente sanguíneo y ser transportada al hígado. Por otro lado, la vitamina D ingerida con los alimentos primero ha de ser absorbida durante la digestión de las grasas y liberada en el sistema linfático como parte de los quilomicrones antes de poder entrar en la circulación unida a DBP y ser transportada al hígado [6].

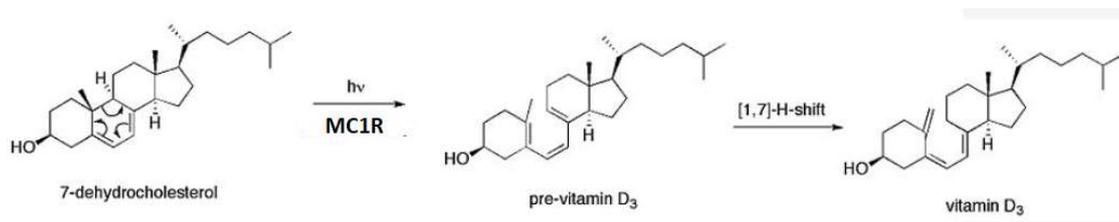


Figura 1- Conversión de 7-deshidrocolesterol en Vitamina D₃.

El primer paso para la bioactivación consiste en una hidroxilación de vitamina D en 25-hidroxitamina D (25(OH)D), que es la forma en la que se presenta en mayor medida la vitamina D en la sangre. Este paso es catalizado por una *cytochrome P450 mixed-fuction oxidase* (CYP). El 25(OH)D después de ser producido en el hígado puede ser almacenado o ser secretado otra vez en la circulación como un complejo con DBP y transportado a los riñones [6].

El segundo paso de bioactivación consiste en 1 α -hidroxilación de 25(OH)D a 1,25 dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D), que es el metabolito más potente y biológicamente activo. Este paso tiene lugar principalmente en el riñón pero también en otros tejidos [16]. La mayoría de acciones de 1,25(OH)₂D están mediadas por el receptor nuclear de vitamina D (VDR) que regula cientos de genes, incluyendo genes involucrados en el metabolismo del calcio y los huesos.

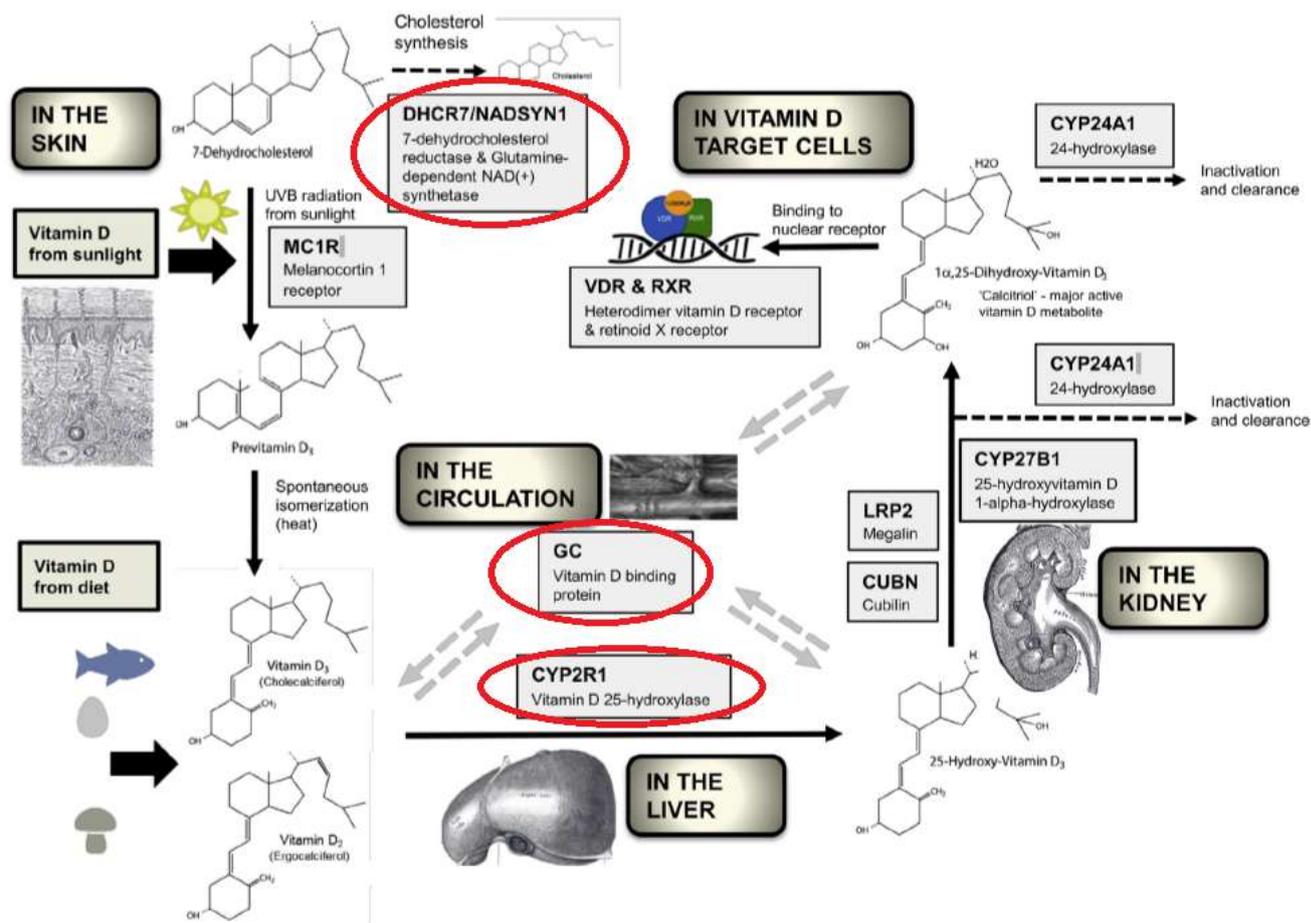


Figura 2 - Metabolismo de la Vitamina D y las proteínas implicadas [6].

En la Tabla 6, se muestran la relación de SNPs que han sido estudiados y el efecto que provocan en la biodisponibilidad de vitamina D. DHCR7/NADSYN1, GC, y CYP2R1 son los genes que han mostrado un efecto más significativo en las concentraciones de 25(OH)D en sangre. La mayoría de estos estudios fueron realizados en poblaciones caucásicas o asiáticas y algunas de las asociaciones de SNPs encontradas no pudieron ser replicadas en otras poblaciones, por ejemplo, africana o afroamericana. Por lo que la distribución de las variantes genéticas en el metabolismo de la vitamina D pueden diferir significativamente por etnias.

DHCR7/NADSYN1: El gen DHCR7 codifica una 7-deshidrocolesterol (7-DHC) reductasa, que cataliza la reducción del 7-DHC precursor de la vitamina D3 a colesterol (Figura 3)[17]. La actividad de esta enzima disminuye, por tanto, la disponibilidad del sustrato para la síntesis de vitamina D3 y asimismo la concentración de 25(OH)D en sangre. Dos SNPs en esta zona (rs12785878 y rs382951) parecen modificar la actividad catalítica de esta proteína ya que en ambos casos las variantes alélicas se asociaron a menores de vitamina D en sangre.

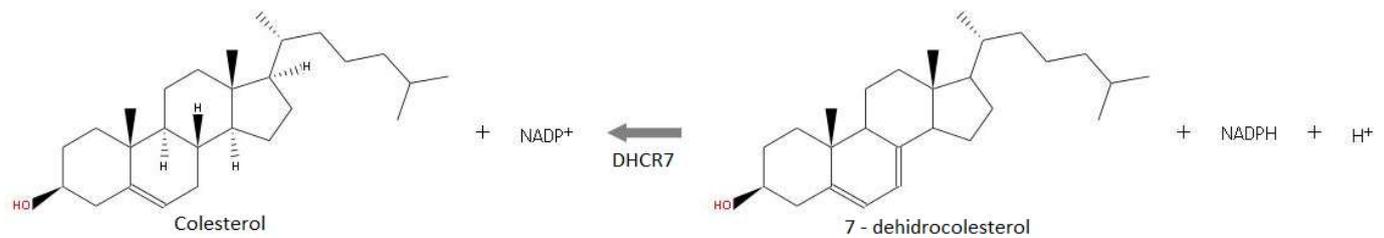


Figura 3 - Conversión del 7-Dehidrocolesterol en Colesterol.

Mientras que una SNP que reduzca la conversión de 7-DHC en colesterol puede favorecer la síntesis de vitamina D3, ya que dispondremos de mayor cantidad de sustrato reactivo, en el caso de estos dos SNPs ocurre lo contrario, de manera que serían SNPs que favorecerían la actividad de la DHCR7.

GC Es el gen que codifica para la proteína de unión a vitamina D (DBP), una proteína sintetizada en el hígado a la que se une alrededor del 85-88% de la vitamina D y sus metabolitos, y que permite transportarlos a través del torrente sanguíneo [15]. En el torrente sanguíneo, la vitamina D circula también unida a la albúmina y solo una pequeña parte de los metabolitos de vitamina D circulan libremente. Unidos a DBP, son menos susceptibles a la hidroxilación y la degradación, por lo que su vida media es más larga [6].

Sería lógico pensar que variaciones que afecten al gen que codifica esta proteína transportadora, afectarán a la concentración de vitamina D en la sangre. Para los SNPs rs4588, rs2282079 y rs7041 así se demuestra, las variaciones alélicas corresponden con niveles menores de vitamina D, mientras que los alelos comunes parecen proporcionar protección frente al riesgo de padecer deficiencia de esta vitamina. Como se puede ver en la Tabla 6, algunos SNPs presentaron la asociación contraria.

CYP2R1 es el gen que codifica la enzima microsomal citocromo P450 2R1 o también conocida como vitamina D 25- hidroxilasa. Es la encargada de activar la vitamina D, catalizando la reacción de hidroxilación de la vitamina D (D3 o D2) en 25 hidroxivitamin D o 25(OH)D.

Variaciones en la región de este gen son los SNPs rs10741657, rs12794714 y rs12794714 parecen ofrecer protección, ya que las personas portadoras del alelo minoritario mostraron niveles más altos de 25(OH)D, que aquellas portadoras del alelo común. El SNP rs10741657 en la población caucásica está fuertemente relacionado con déficit de vitamina D mientras que su efecto es muy leve en población asiática[18].

4.2 Vitamina B12

Tabla 7- SNPs relacionados con la biodisponibilidad de la vitamina B12

SNP	Gen	Nombre del gen	Genotipo	Tipo de estudio	n	Sexo	Población	Resultado principal	PUBMED	Autor y año
rs602662	FUT2	Fucosyltransferase 2	A>G	Asociación	1146	Ambos	Sana, india	Alelo G niveles más bajos de B12.	23201895	(Tanwar et al. 2013) [42]
rs602662	FUT2	Fucosyltransferase 2	A>G	Asociación	1658	Mujeres	Sana, caucásica	Alelo G, niveles más bajos de B12. Asociación fuerte de este SNP con Vitamina B12 en plasma.	18776911	(Hazra et al. 2008) [43]
rs602662	FUT2	Fucosyltransferase 2	A>G	Metaanálisis	4763	Ambos	Sana, caucásica	Alelo A niveles más altos de B12. SNP más significativo del estudio.	19744961	(Hazra et al. 2009) [60]
rs601338	FUT2	Fucosyltransferase 2	A>G	Asociación	2196 jóvenes	Ambos	Sana, caucásica	Concentraciones más bajas de B12, para portadores del alelo G.	29040465	(Velkova et al. 2017) [20]
rs601338	FUT2	Fucosyltransferase 2	A>G	Asociación	4868 replica en adultos	Ambos	Sana, caucásica	Alelo G, niveles de B12 más bajos. Pero concentraciones más bajas de B12 en general (replica).	29040465	(Velkova et al. 2017) [20]
rs601338	FUT2	Fucosyltransferase 2	A>G	Asociación	1658	Mujeres	Sana, caucásica	Concentraciones de B12 más altas para portadores del genotipo AA comparados con ga o GG.	29040465	(Velkova et al. 2017) [20]
rs1047781	FUT2	Fucosyltransferase 2	A>T	Asociación	1999	Ambos	Sana, asiática	Genotipo TT, concentraciones de B12 más bajas.	29040465	(Velkova et al. 2017) [20]
rs492602	FUT2	Fucosyltransferase 2	G>A	Asociación	1507	Hombres	Sana, caucásica	Portadores del genotipo GG mayores concentraciones de B12 que los portadores de AA o GA.	29040465	(Velkova et al. 2017) [20]
rs1801198	TCN2	Transcobalamina II	C>G	Asociación	171	Ambos	Sana, mayores, diversa	Genotipo GG, niveles más bajos de B12	27733392	(Sawaengsri et al. 2016) [19]
rs1801198	TCN2	Transcobalamina II	C>G	Asociación	613	Hombres	Sana, irlandesa	Genotipo CC, concentraciones más bajas de B12.	20808328	(Stanisawska-Sachadyn et al. 2010) [44]
rs1801222	CUBN	Cubilin	G>A	Metaanálisis	4763	Ambos	Sana, caucásica	Genotipo GG, niveles más altos de B12.	19744961	(Hazra et al. 2009) [60]
rs1801133	MTHFR	Methylenetetrahydrofolate reductase.	C>T	GWAS	1178	Ambos	Sana, caucásica	Genotipo TT, niveles más altos de homocisteína y mas bajos de B12.	19303062	(Tanaka et al. 2009) [22]
rs1801133	MTHFR	Methylenetetrahydrofolate reductase.	C>T	Asociación	426	Ambos	Sana, asiática	Genotipo TT, niveles más bajos de B12 y folato, y niveles altos de Hcy.	27783031	(Cai et al. 2016) [45]

El déficit de B12 puede dar lugar a la anemia perniciosa. Las personas veganas o vegetarianas suelen tomar suplementos de B12, ya que los alimentos vegetales que contienen esta vitamina, la contienen en cantidades ínfimas.

En los mamíferos existen dos reacciones dependientes de B12; la síntesis de metionina a partir de homocisteína y metiltetrahidrofolato, catalizada por la enzima metionina sintasa, y la conversión de metilmalonil CoA a succinil CoA por la metilmalonil-CoA mutasa, obteniendo como subproducto el ácido metilmalónico. Cuando la disponibilidad de B12 es limitada, la concentración de homocisteína y la del ácido metilmalónico aumentan en plasma[19]. niveles de vitamina B12 en sangre pueden estar falseados por vitamina B12 inactiva (presente en cianobacterias, como la espirulina). A su vez, la concentración de homocisteína aumenta en casos de deficiencia de folato o vitamina B6. Por lo que el ácido metilmalónico representa el marcador más específico para la deficiencia de vitamina B12, ya que este es independiente del estado del folato y puede avisar de la malabsorción de vitamina B12 incluso antes de que aparezcan los signos clínicos [8].

Según se muestra la Tabla 7, los genes afectados por variaciones genéticas con influencia sobre los niveles circulantes de vitamina B12 fueron FUT2, TCN2, CUBN y MTHFR. Personas con variaciones en las regiones de estos genes pueden ver afectados sus niveles de cobalamina en sangre.

FUT2 varios GWAS apuntan a que los SNPs en la región de este gen muestran la asociación estadística más fuerte con la vitamina B12 circulante. FUT2 codifica a la 1,2-fucosyltransferase, esta enzima se encarga de la síntesis de antígenos ABO(H), un grupo de antígenos en la superficie de las células sanguíneas y las células epiteliales. Sin embargo, a pesar de ser una de las asociaciones más representativas, de que manera la disminución de la actividad de FUT2 afecta a la concentración circulante de B12 es desconocido[20].

Los SNPs estudiados en esta región fueron rs602662, rs601338, rs1047781 y rs492602. Los estudios se llevaron a cabo en población india, caucásica y asiática, y para todos ellos la variación alélica o el alelo minoritario mostró niveles más bajos de vitamina B12.

TCN2 es el gen que codifica la transcobalamina, se trata de una proteína de unión a la vitamina B-12 que la transporta desde el íleon a los tejidos. Los polimorfismos que afectan a la región de su gen codificante modifican de forma negativa la unión de vitamina B12 a transcobalamina y se asocian con una menor concentración de holotranscobalamina (transcobalamina con vitamina B12 unida), lo que puede afectar a la biodisponibilidad de

vitamina B12 en los tejidos. Los polimorfismos en la región de TCN2 se caracterizan con altos niveles de homocisteína para individuos con niveles bajos de vitamina B12. En la Tabla 7, dos estudios analizaron la asociación entre el SNP rs1801198 y la concentración de vitamina B12 y los resultados fueron contradictorios por lo que podría decir que existe asociación entre este SNP y los niveles de vitamina B12 en sangre, pero que se necesitarían más estudios para asociarlo con un genotipo. Los estudios fueron realizados en poblaciones diferentes.

CUBN codifica la proteína llamada cubilina. Esta proteína está implicada en la absorción de la vitamina B12 de los alimentos. Durante la digestión, la vitamina B12 es liberada de la comida, cuando la vitamina pasa a través del intestino delgado, la cubilina se une a ella y forman un complejo para pasar a las células del intestino, después la vitamina B12 será liberada en el torrente sanguíneo [21]. Polimorfismos en la región de este gen podrían afectar la actividad de su producto proteico cubilina y disminuir la absorción de la vitamina B12 dietética. La variación alélica para el SNP rs1801133 mostró concentraciones de B12 en sangre más bajas.

MTHFR este gen codifica para la enzima metilentetrahidrofolato reductasa. Está implicada en el metabolismo del folato y en el reciclaje de la homocisteína, mutaciones en este gen pueden disminuir la actividad de la enzima y dar lugar a niveles elevados de homocisteína. Para el reciclaje de la homocisteína, el cuerpo necesita vitamina B12, B6 y folato [22], por lo que cuando los niveles de estas vitaminas son bajos, los de homocisteína aumentan. Variaciones genéticas en la región de este gen, pueden reducir su actividad. El SNP rs1801033 se relacionó con niveles altos de homocisteína y niveles más bajos de vitamina B12 y folato comparado con las personas portadoras del alelo común.

4.3 Vitamina A

Tabla 8- SNPs relacionados con la biodisponibilidad de la vitamina A

SNP	Gen	Nombre del gen	Genotipo	Tipo de estudio	n	Sexo	Población	Resultado principal	PUBMED	Autor y año
rs12934922	BCO1	β -caroteno oxigenasa 1	A>T	CGAS	75	Mujeres	Sana, caucásica	Alelo T, menor concentración de retinil esteres y mayores niveles de β -caroteno.	19103647	(Leung et al. 2009) [46]
rs12934922	BCO1	β -caroteno oxigenasa 1	A>T	Postpandrial	28	Mujeres	Sana, caucásica	Alelo T, peor ratio (β -caroteno/esteres de retinil) postpandrial.	19103647	(Leung et al. 2009) [46]
rs7501331	BCO1	β -caroteno oxigenasa 1	C>T	CGAS	75	Mujeres	Sana, caucásica	Alelo T, menor concentración de retinil esteres y mayores niveles de β -caroteno.	19103647	(Leung et al. 2009) [46]
rs7501331	BCO1	β -caroteno oxigenasa 1	C>T	Postpandrial	28	Mujeres	Sana, caucásica	Alelo T, peor ratio (β -caroteno/esteres de retinil) postpandrial.	19103647	(Leung et al. 2009) [46]
rs6420424	BCO1	β -caroteno oxigenasa 1	A>G	Asociación	28	Mujeres	Sana, caucásica	Alelo G, mejor conversión de β -caroteno a retinoides.	22113863	(Lietz et al. 2012) [25]
rs11645428	BCO1	β -caroteno oxigenasa 1	G>A	Asociación	28	Mujeres	Sana, caucásica	Alelo G, mejor conversión de β -caroteno a retinoides.	22113863	(Lietz et al. 2012) [25]
rs6564851	BCO1	β -caroteno oxigenasa 1	T>G	Asociación	28	Mujeres	Sana, caucásica	Alelo T, mejor conversión de β -caroteno a retinoides.	22113863	(Lietz et al. 2012) [25]
rs6564851	BCO1	β -caroteno oxigenasa 1	T>G	GWAS	3941	Ambos	Sana, japonesa	GG concentración mayor de β -caroteno (mujeres y hombres). Sugiere menor conversión a vitamina A	19185284	(Ferrucci et al. 2008) [9]

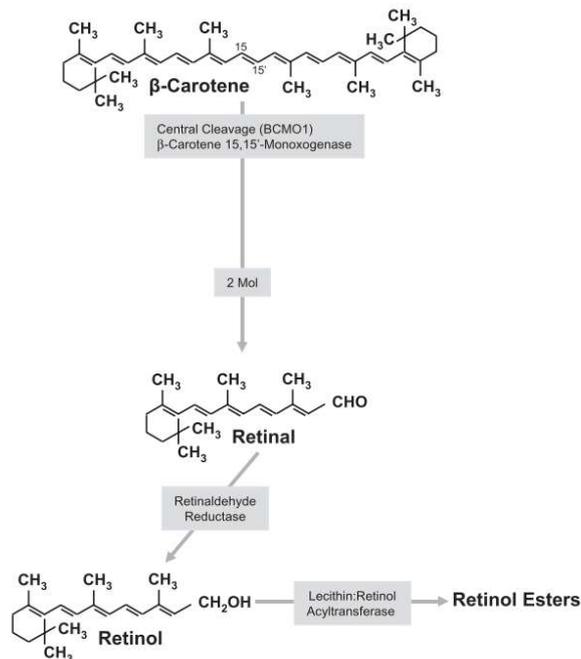


Figura 5 - Conversión de β-caroteno en 2 moléculas de retinaldehído (vitamina A)[9]

Los SNPs que mostraron más asociación fueron rs6564851, rs12934922 y rs750133, para estos tres la variación alélica coincidió con una reducción de la actividad catalítica de BCO1, por lo que las personas portadoras del alelo minoritario presentaron una ratio β-caroteno: esteres de retinol más alto que las portadoras del alelo común, cuyas concentraciones de estos esteres fueron mayores.

En las figuras 6 y 7 se representa la ratio de retinil palmitato/ β -caroteno (Figura 6(a)) y la concentración de β-caroteno en plasma (Figura 6(b)) en los diferentes genotipos para el SNP rs6564851 (T>G).

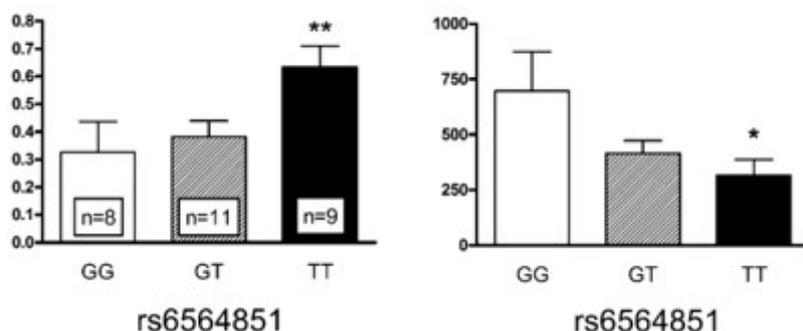


Figura 6 – (a) Retinol palmitato/β-caroteno.

(b) plasma β-caroteno[25]

4.4. Hierro

Tabla 9- SNps relacionados con la biodisponibilidad del hierro.

SNP	Gen	Nombre del gen	Genotipo	Tipo de estudio	n	Sexo	Población	Resultado principal	PUBMED	Autor y año
rs1799852	TF	Transferrin	A>G	asociación	686	Mujeres	Sana, africana	Alelo G, concentración de ferritina y hierro en sangre menor.	25809685	(Gichohi-Wainaina et al. 2015) [47]
rs3811647	TF	Transferrin	G>A	asociación	686	Mujeres	Sana, africana	Alelo G, concentración de ferritina y hierro en sangre menor.	25809685	(Gichohi-Wainaina et al. 2015) [47]
rs1799964	TNF-alfa	Tumor necrosis factor-alpha	T>C	asociación	686	Mujeres	Sana, africana	Asociación entre estos 3 SNPs (rs1799964, rs1800629 y rs2071592), genotipo AAA bajas concentraciones de SF.	25809685	(Gichohi-Wainaina et al. 2015) [47]
rs1800629	TNF-alfa	Tumor necrosis factor-alpha	G>A	asociación	686	Mujeres	Sana, africana	Asociación entre estos 3 SNPs (rs1799964, rs1800629 y rs2071592), genotipo AAA bajas concentraciones de SF.	25809685	(Gichohi-Wainaina et al. 2015) [47]
rs2071592	NFKBIL1	Nfkb inhibitor like 1	A>T	asociación	686	Mujeres	Sana, africana	Asociación entre estos 3 SNPs (rs1799964, rs1800629 y rs2071592), genotipo AAA bajas concentraciones de SF.	25809685	(Gichohi-Wainaina et al. 2015) [47]
rs855791	TMPRSS6	Transmembrane serine protease 6	C>T	asociación	686	Mujeres	Sana, africana	En población africana tuvo asociación.	25809685	(Gichohi-Wainaina et al. 2015) [47]
rs855791	TMPRSS6	Transmembrane serine protease 6	C>T	GWAS	4458	Ambos	Sana, australiana	Alelo T, niveles más bajos de hemoglobina.	19820699	(Benyamin et al. 2009) [48]
rs855791	TMPRSS6	Transmembrane serine protease 6	T>C	casos y controles	174	Mujeres	Asiática, IDA (iron deficiency anemia) y sana	Genotipo CC para este SNP tiene un papel protector contra IDA en mujeres en edad reproductiva.	24782651	(Pei et al. 2014) [49]
rs855791	TMPRSS6	Transmembrane serine protease 6	C>T	GWAS	16.001	Ambos	Sana, europea e Índio asiática	Alelo T, niveles más bajos de hemoglobina.	19820698	(Chambers et al. 2009) [51]
rs855791	TMPRSS6	Transmembrane serine protease 6	C>T	casos y controles	3012	Ambos	Caucásica, peripheral arterial disease/sana	Existe asociación entre este SNP y los niveles de hemoglobina.	20927387	(Kullo et al. 2010) [50]
rs228918	TMPRSS6	Transmembrane serine protease 6	A>G	asociación	686	Mujeres	Sana, africana	Alelo T, niveles más altos de ferritina que alelo A.	25809685	(Gichohi-Wainaina et al. 2015) [47]
rs228921	TMPRSS6	Transmembrane serine protease 6	A>G	asociación	686	Mujeres	Sana, africana	Alelo T, niveles más altos de ferritina que alelo A.	25809685	(Gichohi-Wainaina et al. 2015) [47]
rs1800562	HFE	Homeostatic iron regulator	G>A	casos y controles	3012	Ambos	Caucásica, peripheral arterial disease/sana	Existe asociación entre este SNP y los niveles de hemoglobina.	20927387	(Kullo et al. 2010) [50]
rs4895441	HBS1L/MYB	Hbs1 like translational gtpase	A>G	casos y controles	3012	Ambos	Caucásica, peripheral arterial disease/sana	Existe asociación entre este SNP y los niveles de hemoglobina.	20927387	(Kullo et al. 2010) [50]
rs17342717	SLC17A1	Sodium-dependent phosphate transport protein 1	C>T	casos y controles	3012	Ambos	Caucásica, peripheral arterial disease/sana	Existe asociación entre este SNP y los niveles de hemoglobina.	20927387	(Kullo et al. 2010) [50]
rs198846	HFE	Homeostatic iron regulator	G>A	GWAS	16.001	Ambos	Sana, europea e Índio asiática.	Alelo G, menores niveles de hemoglobina, más significativo en europeos.	19820698	(Chambers et al. 2009) [51]

Algunas poblaciones han sobrevivido a lo largo de los años a base de alimentos pobres en hierro y con un escaso consumo de carne roja, y para ello han tenido que adaptarse. Existen algunas variaciones en el genoma que ofrecen un papel protector contra el riesgo de deficiencia de hierro.

A menudo los estudios que se hacen sobre el status nutricional del hierro son en mujeres en edad fértil, ya que cada ciclo menstrual, pierden sangre y con ella nutrientes como el hierro, por lo que la anemia ferropénica suelen padecerla mujeres en edad menstrual y niños.

El polimorfismo más ampliamente estudiado como protector frente al riesgo de padecer un déficit nutricional de hierro ha sido el rs855791 cerca del gen **TMPRSS6** (transmembrane protease serine 6) que codifica para la matriptasa 2.

La enzima matriptasa 2 inhibe la producción de hepcidina en el hígado[11]. La hepcidina es una hormona peptídica producida en el hígado, que juega un papel crucial en la homeostasis del hierro, se encarga de reducir la absorción intestinal del hierro y de inhibir la liberación de este desde las células almacenadoras, por lo que la producción de hepcidina aumenta cuando los niveles de hierro se elevan por encima del rango normal[26].

Existe una variación en la región del gen **TMPRSS6** que parece ofrecer protección frente al riesgo de padecer déficit de hierro en mujeres, en la Tabla 9, en el estudio de Pei et al. [27], se analiza el genotipo para el SNP rs855791 en mujeres que padecen anemia ferropénica y mujeres sanas. La mayoría de mujeres con anemia presentaron con más frecuencia el genotipo TT, mientras que el genotipo CC fue más frecuente en mujeres con valores de hemoglobina normales.

El genotipo para este SNP cambia significativamente dependiendo de la etnia, esto puede atribuirse a una adaptación al medio a través de generaciones, en regiones que han tenido que sobrevivir con un suministro de hierro bajo. En el ejemplo anterior eran mujeres asiáticas, la población asiática (china, y japonesa) mayoritariamente es portadora del alelo T, mientras que la caucásica, latina y africana del alelo C.

El SNP rs855791 fue el más significativo, y aunque la frecuencia alélica es diferente entre poblaciones, el alelo C es el que ofrece protección en las distintas poblaciones, excepto en la población africana, en la que no se vio asociación. Para la población africana aparentemente los SNPs rs228918 y rs228921 en el gen **TMPRSS6** podrían ofrecer efectos protectores similares.

En el caso del hierro, algunas variaciones podrían dar lugar a acumulación de hierro. Normalmente, la absorción de hierro es estrictamente regulada, ya que el cuerpo es incapaz de excretar el exceso de hierro, la acumulación excesiva en el cuerpo se conoce como hemocromatosis, que causa múltiples disfunciones en los órganos[28].

Variaciones en el gen *hemochromatosis* **HFE** promueven la absorción de hierro y pueden producir hemocromatosis. HFE modula la absorción de hepcidina, que es el regulador central del metabolismo del hierro, en la tabla Tabla 9 se muestra el SNP rs198846, cuya variación alélica se relaciona con niveles más altos de hierro en sangre. Aunque este resultado no debería tomarse como una ventaja, ya que variaciones en la región de este gen podrían estar relacionadas con hemocromatosis, por lo que las personas portadoras del alelo A para este SNP deben prestar atención a sus niveles de hierro, para que no sean más altos de los valores recomendados.

Tabla 10 - SNPs relacionados con la biodisponibilidad de calcio.

SNP	Gen	Nombre del gen	Genotipo	Tipo de estudio	n	Sexo	Población	Resultado principal	PUBMED	Autor y año
rs2228570	VDR	Vitamin D receptor	C>T	Suplementación y placebo (12 meses)	99	Ambos	Sana, adolescente, india	Genotipo TT, presenta más déficit de Calcio que portadores de alelo C. A dosis altas, el genotipo tuvo un efecto en la suplementación.	15883634	(Abrams, Griffin, Hawthorne, Chen, et al. 2005) [52]
rs2228570	VDR	Vitamin D receptor	C>T	Suplementación (8 semanas y 1 año)	98	Ambos	Sana, adolescente, india	SnP puede modular la respuesta a suplementación.	16087995	(Abrams, Griffin, Hawthorne, Liang, et al. 2005) [53]
rs2228570	VDR	Vitamin D receptor	C>T	Suplementación (1 año)	102	Mujeres	Sana, adolescente, india	Genotipo TT, mayor porcentaje de niñas con hipocalcemia. El genotipo no modifica la respuesta a la suplementación.	25972288	(Sanwalka et al. 2015) [54]
rs1459015	PTH	Parathyroid hormone	C>T	Asociación	9471	Ambos	Sana, noruega	Presenta asociación con niveles de calcio, pero no especifica el genotipo	22390397	(Jorde et al. 2012) [55]
rs17251221	CASR	Calcium sensing receptor	A>G	Asociación	9471	Ambos	Sana, noruega	Presenta asociación con niveles de calcio, pero no especifica el genotipo.	22390397	(Jorde et al. 2012) [55]
rs17251221	CASR	Calcium sensing receptor	A>G	GWAS	20611	Ambos	Sana, europea	Cada copia del alelo G, asociada con niveles más altos de Calcio.	20705733	(O'Seaghda et al. 2010) [56]
rs17251221	CASR	Calcium sensing receptor	A>G	Asociación	163	Mujeres	Sana	Alelo G, niveles más altos de Calcio.	10023897	(Cole et al. 1999) [57]
rs17251221	CASR	Calcium sensing receptor	A>G	GW-metaanálisis	12865	Ambos	Sana, europea e india-asiática	Asociación top para indio-asiáticos. Alelo G, niveles más altos de calcio	20661308	(Kapur et al. 2010) [58]
rs1801725	CASR	Calcium sensing receptor	G>T	GW-metaanálisis	12865	Ambos	Sana, europea e india-asiática	Asociación top para europeos. Alelo T, incremento de calcio	20661308	(Kapur et al. 2010) [58]
rs1801725	CASR	Calcium sensing receptor	G>T	Casos y controles	583	Mujeres	Cáncer de pecho y control, caucásica y afroamericana	Alelo T, mayores niveles de Calcio, tanto para casos como controles e independientemente de la etnia.	28764683	(Wang et al. 2017) [59]
rs1042636	CASR	Calcium sensing receptor	A>G	GW-metaanálisis	12865	Ambos	Sana, europea e india-asiática	Alelo G, niveles más bajos de Calcio	20661308	(Kapur et al. 2010) [58]

Tabla 11 - SNPs relacionados con la biodisponibilidad del Zinc

SNP	Gen	Nombre del gen	Genotipo	Tipo de estudio	n	Sexo	Población	Resultado principal	PUBMED	Autor y año
rs11126936	SLC30A3	Solute Carrier Family 30 Member 3	C>A	Asociación	110	78% mujeres	sana	Genotipo CC, concentraciones más bajas de Zinc.	25249019	(da Rocha et al. 2014) [30]

4.5 Calcio

El calcio participa en numerosas funciones metabólicas que son esenciales para el funcionamiento correcto del cuerpo, por otro lado, mantener los niveles de calcio adecuados, es esencial para mantener una salud ósea normal. La regulación del calcio está determinada por dos sistemas hormonales: PTH y el estado de vitamina D. El calcio entra en las células del duodeno de forma pasiva, donde se une con calbidin, una proteína sintetizada por la unión del calcitriol a los receptores de vitamina D (VDRs), y es transportado a la membrana basolateral y desde aquí al torrente sanguíneo a través de un proceso dependiente de ATP[29].

En la Tabla 10 se presentan algunos SNPs en las regiones codificantes de los genes VDR, PTH y CASR. Situando en esta última los más representativos.

VDR es el gen que codifica la proteína receptora de vitamina D o que también se conoce como receptor de calcitriol, esta proteína facilita la entrada de calcio en la entrada del duodeno. Variaciones genéticas en la región codificante de este gen, pueden modificar la biodisponibilidad de calcio en el torrente sanguíneo. El SNP analizado en el presente trabajo para este gen fue el rs228570, las personas que portaban el alelo minoritario, presentaban valores menores de calcio en sangre.

PTH este gen codifica la hormona paratiroidea que interviene en el metabolismo del calcio y del fósforo. PTH es liberada en respuesta a niveles bajos de calcio, para activar su absorción intestinal o reabsorción, y disminuyendo la excreción por orina [29]. Alteraciones en la región codificante de esta hormona pueden hacer que se segregue demasiada produciendo hipercalcemia en la sangre y pérdida de calcio en los huesos (ya que activará el flujo de calcio desde los huesos) o podría producir hipocalcemia si se segrega poca cantidad. En la Tabla 10 se muestra el SNP rs459015 en la región de esta hormona que podría tener asociación con los niveles de calcio pero que no especifica el genotipo.

CASR es el gen que codifica al receptor sensor de calcio extracelular y es uno de los factores principales en la homeostasis del calcio. En la glándula paratiroides, el receptor sensor de calcio controla la liberación de hormona paratiroidea, cuyos efectos favorecen el incremento de la calcemia, principalmente vía activación de la vitamina D. Variaciones genéticas en la región del gen CASR podrían modificar la activación del receptor y resultar en variaciones de las concentraciones de calcio en sangre, derivando en hiper- o

hipocalcemia. Los SNPs estudiados para este gen fueron: rs17251221 que fue el que mayor asociación tuvo para población indio-asiática y cuya variación alélica aumentó la sensibilidad de CASR, obteniendo las personas portadoras del alelo minoritario mayores concentraciones de calcio en sangre.

De los SNPs en CASR, rs1801725 fue el que mostró mayor asociación en población europea y tuvo la misma respuesta genotípica que rs17251221.

Y por último el SNP rs1042636 que parece modular la respuesta del receptor de manera negativa, ya que los portadores de la variación alélica, tanto europeos como indio-asiáticos, presentaron menores concentraciones de calcio en sangre.

4.6. Zinc

El zinc es esencial para el buen funcionamiento del sistema inmune, y para numerosas reacciones catalíticas en el cuerpo humano. Sin embargo, a pesar de su importancia para en el cuerpo humano, los estudios sobre su biodisponibilidad y los polimorfismos que la afectan son escasos. Y los que existen no consiguen una asociación significativa.

Da Rocha et al. (2014) llevaron a cabo un estudio de asociación con 110 adultos mayores de 50 años con el objetivo de realizar una asociación entre los polimorfismos genéticos que influenciaban la concentración de zinc y selenio. Para el Zinc el SNP que mostró asociación fue el que aparece en la Tabla 11, rs111026936 en la región codificante del gen SLC30A3, aquellas personas portadoras del alelo común, resultaron en menores concentraciones de zinc[30]. Por lo que la mutación parece proporcionar protección frente al riesgo de padecer deficiencia de zinc. SLC30A3 codifica la proteína portadora de solutos 30 miembro 3, es conocido también como transportador de zinc.

5. Conclusión: Propuesta de un test nutrigenético.

Un estilo de alimentación vegana es posible y puede incluso ser beneficiosa para la salud, pero han de tenerse en cuenta algunas consideraciones. Las recomendaciones nutricionales para la población en general son:

- Suplementación de vitamina B12 diaria (100 mcg) o semanal (2000 mcg).
- Exposición al sol sin protección durante 10-15 minutos diarios.
- Consumo de frutas y verduras variadas.
- Combinar verduras de hoja verde con frutas ricas en vitamina C.
- Consumir semillas de sésamo, legumbres y frutos secos.
- Consumir alimentos ricos en zinc, como los piñones o el germen de trigo.
- No abusar de bebidas alcohólicas y no consumir cereales integrales exclusivamente ya que pueden contribuir a la secreción de elementos esenciales como el hierro o zinc.
- Consumir nueces, semillas de chía o semillas de lino para mantener unos niveles adecuados de omega-3.

Para poder llevar a cabo una nutrición personalizada, en la Tabla 12 se muestra un prototipo de test nutrigenético para población vegana y caucásica, enfocado a optimizar el aporte correcto de micronutrientes, que he elaborado a partir de los resultados recopilados en las tablas confeccionadas (Tabla 6 a Tabla 11). Para su elaboración he tenido en cuenta los SNPs más representativos y que mostraron mayor asociación en población caucásica. La existencia de estos polimorfismos en el genoma de un individuo no imposibilita que la persona pueda seguir llevando este tipo de alimentación, ya que muchas carencias pueden ser sustituidas con suplementos específicos de origen vegetal o aptos para veganos.

Tabla 12 - Prototipo de test nutrigenético para población vegana y caucásica.

Micronutriente	SNP	Gen	Alelo de riesgo	Consejo nutrigenético
Vitamina A	rs6564851	BCO1	G	Suplementos de vitamina A preformada apta para veganos
Vitamina A	rs12934922	BCO1	T	Suplementos de vitamina A preformada apta para veganos
Vitamina A	rs7501331	BCO1	T	Suplementos de vitamina A preformada apta para veganos
Vitamina B12	rs602662	FUT2	G	Suplementación más alta de vitamina B12.
Vitamina B12	rs601338	FUT2	G	Suplementación más alta de vitamina B12.
Vitamina B12	rs1801222	CUBN	A	Suplementación más alta de vitamina B12.
Vitamina B12	rs1801133	MTHFR	T	Suplementación más alta de vitamina B12.
Vitamina D	rs12785878	DHCR7	G	Suplementos de VD apta para veganos, no sirve la exposición al sol.
Vitamina D	rs4588	GC	A	Exponerse al sol 10-15 min/día y posible suplementación con VD apta para veganos. *Peor respuesta a la suplementación.
Vitamina D	rs2282679	GC	C	Exponerse al sol 10-15 min/día y posible suplementación con VD apta para veganos.
Vitamina D	rs7041	GC	T	Exponerse al sol 10-15 min/día y posible suplementación con VD apta para veganos.
Vitamina D	rs10741657	CYP2R1	G	Exponerse al sol 10-15 min/día y posible suplementación con VD apta para veganos.
Hierro	rs855791	TMPRSS6	T	Aumentar la ingesta de alimentos ricos en hierro y tomar alimentos ricos en vitamina C para aumentar su biodisponibilidad.
Calcio	rs2228570	VDR	T	Aumentar la ingesta de alimentos ricos en calcio, introducir semillas de sesamo en las comidas.
Calcio	rs17251221	CASR	A	Aumentar la ingesta de alimentos ricos en calcio y en magnesio (este SNP afecta su biodisponibilidad) como los frutos secos y semillas de sesámo
Calcio	rs1801725	CASR	G	Aumentar la ingesta de alimentos ricos en calcio, introducir semillas de sesamo en las comidas.
Calcio	rs1042636	CASR	G	Aumentar la ingesta de alimentos ricos en calcio, introducir semillas de sesamo en las comidas.
Zinc	rs11126936	SLC30A3	C	Aumentar la ingesta de alimentos ricos en Zn, introducir germen de trigo en las comidas.

Hay personas que rechazan la suplementación proveniente de síntesis química, en ningún caso una persona que decide dejar de comer alimentos de origen animal, aunque no presentara ninguna variación alélica de riesgo, debería rechazar la ingesta de suplementos de vitamina B12. El daño que puede provocar en la salud a largo plazo es irreversible.

En el caso de presentar variaciones genéticas que afectarán la biodisponibilidad de vitamina B12, las recomendaciones en cuanto a cantidad (microgramos) que se hacen para la población general vegana no serían suficientes y estas personas necesitarán dosis más altas.

En el caso de que una persona presentara polimorfismos en el gen BCO1 que convierte los β -carotenos de las frutas y verduras en vitamina A, estaría en riesgo de padecer hipovitaminosis A. Ya que no existen alimentos de origen vegetal que incluyan vitamina A preformada, necesitaría complementar su dieta con suplementos de acetato de retinil de síntesis química aptos para veganos.

Para la vitamina D, sucede algo parecido en personas que presenten variaciones genéticas en DHCR7. Estas personas no son capaces de producir vitamina D por medio de la acción de los rayos ultravioleta, por lo que deberían complementar su dieta con suplementos de vitamina D de origen vegetal o aptos para veganos. En el caso de presentar polimorfismos en los otros dos genes (GC y CYP2R1), sería importante prestar atención a los niveles de vitamina D, y asegurar una exposición al sol diaria de 10-15 minutos.

En el caso de presentar algún polimorfismo de los que se indican en la Tabla 12 y que afectan a la biodisponibilidad del hierro, calcio o zinc, la recomendación nutricional sería optar por aumentar la ingesta de alimentos ricos en el mineral y aumentar su biodisponibilidad. Para el hierro, combinando la ingesta de alimentos ricos en este, con alimentos ricos en vitamina C, para el calcio combinándolo con alimentos enriquecidos en vitamina D, existen en el mercado bebidas vegetales enriquecidas con calcio y vitamina D aptas para veganos.

En cuanto al zinc, las personas que presenten el polimorfismo en SLC30A3, deberán aumentar el consumo de alimentos ricos en este nutriente y hacerlo de forma que no compita con otros, como el calcio, hierro, cobre o magnesio y también de forma aislada a alimentos ricos en fitatos como las legumbres y algunos cereales integrales, ya que estos forman complejos con el zinc que comprometen su absorción. Para disminuir la

concentración de fitatos en las legumbres, se recomienda ponerlas en remojo al menos 12 horas.

5.1 Perspectivas de futuro

Los proyectos futuros se centrarían en completar la Tabla 12 con los polimorfismos que pueden afectar la biodisponibilidad de otros micronutrientes, añadiendo además los ácidos grasos poliinsaturados, para crear un prototipo de test nutrigenético completo para la población vegana.

Como proyecto de marketing, he creado una empresa ficticia, llamada VEGANOMA, con un cartel para las redes sociales y para colgar en restaurantes vegano/vegetarianos, en tiendas que ofrecen productos veganos, en academias de yoga y meditación, en farmacias, etc. También he creado un prototipo de web y una newsletter mensual en la que se ofrecería una pequeña información y curiosidades sobre los micronutrientes, variaciones genéticas, propuestas de alimentación, etc. El objetivo es ofrecer un test nutrigenético específico para la población vegana, que incluye un asesoramiento y un seguimiento personalizado.

A continuación, se muestran los diseños del cartel, de la página web y el de la newsletter para dar a conocer el proyecto VEGANOMA.

▪ **Cartel promocional**



VEGANOMA^{RM}

¿CONOCES CUÁLES SON LOS POLIMORFISMOS QUE AFECTAN TU SALUD?

Obtén todos los micronutrientes esenciales sin renunciar a una dieta vegana



Test nutrigenético

Analizamos la secuenciación de tu genoma para conocer tus variaciones genéticas



Análisis polimorfismos

Detectamos los polimorfismos que afectan a tu biodisponibilidad de micronutrientes



Nutrición personalizada

Creación de un plan específico nutricional adecuado a tu genoma

INFÓRMATE

Ponte en contacto con el equipo de VEGANOMA y te ofreceremos toda la información necesaria para realizar un seguimiento personalizado con nuestros mejores profesionales

VEGANOMA^{RM} contact@veganoma.com www.veganoma.com ISLAS BALEARES

▪ **Página Web VEGANOMA**



01

¿QUIÉNES SOMOS?

El equipo de VEGANOMA está formado por los mejores especialistas de la nutrigenética y nutrición personalizada.

Nos encargamos de atender tus necesidades y analizar la secuenciación de tu genoma para conocer tus variaciones genéticas que afectan a tu biodisponibilidad de micronutrientes.

Esto lo conseguimos gracias a nuestro test VEGANOMA.



02

NUESTROS SERVICIOS

¿NECESITAS MÁS INFORMACIÓN SOBRE LOS POLIMORFISMOS QUE AFECTAN A TU SALUD?

Elige el TEST VEGANOMA



Test nutrigenético



Análisis polimorfismos



Nutrición personalizada

03

QUÉ OPINAN NUESTROS CLIENTES



David García

Entrenador Personal

Desde que me hice el test VEGANOMA y me ofrecieron un plan de nutrición personalizada adaptado a mis necesidades he notado una gran mejoría.



Antonia Rodríguez

Profesora

Nunca pensé que los polimorfismos pudieran afectar a la absorción de mis micronutrientes, gracias al equipo de VEGANOMA mi dieta ha cambiado y ahora como lo que mi cuerpo necesita.



Sonia Rivera

Atleta Profesional

Una dieta vegana es plenamente compatible con mi profesión, y ahora gracias a VEGANOMA puedo asegurarme de que mi organismo cuenta con todos los micronutrientes esenciales.



04 CONTACTO

Email contact@veganoma.com

Teléfono (+34) 655 372 597

Dirección C/ San Miguel, 26 Palma de Mallorca

▪ **Newsletter Mensual**

NOVIEMBRE DE 2020

VOL. 1

NEWSLETTER DE VEGANOMA

Boletín semanal de los micronutrientes



¿CONOCES LA VITAMINA D?

Por VEGANOMA

La vitamina D es una vitamina liposoluble y una prohormona esteroide que interviene en la regulación de importantes procesos biológicos (inmunoregulación, sensibilidad a la insulina, actividad antiinflamatoria y anticancerígena) y en el mantenimiento de un estado de salud ósea adecuado.

Ayuda también a mantener una concentración de calcio circulante adecuada para el normal funcionamiento del sistema musculoesquelético y procesos bioquímicos dependientes de calcio

VITAMINA
D

CURIOSIDADES
Y DATOS



PÁGINA 1



6. Bibliografía

- [1] J. P. Rocha, J. Laster, B. Parag, and N. U. Shah, "Multiple Health Benefits and Minimal Risks Associated with Vegetarian Diets," *Current Nutrition Reports*, vol. 8, no. 4. Springer, pp. 374–381, 01-Dec-2019.
- [2] "El veganismo en España, en cifras. - Unión Vegetariana Española (UVE)." [Online]. Available: <https://unionvegetariana.org/el-veganismo-en-espana-en-cifras/>. [Accessed: 20-Nov-2020].
- [3] H. Sakkas *et al.*, "Nutritional status and the influence of the vegan diet on the gut microbiota and human health," *Medicina (Lithuania)*, vol. 56, no. 2. MDPI AG, p. 88, 01-Feb-2020.
- [4] G. Sebastiani *et al.*, "The effects of vegetarian and vegan diet during pregnancy on the health of mothers and offspring," *Nutrients*, vol. 11, no. 3, Mar. 2019.
- [5] K. Chauhan, M. Shahrokhi, and M. R. Huecker, *Vitamin D*. StatPearls Publishing, 2020.
- [6] K. Fischer, "Vitamin D," in *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition*, Elsevier, 2019, pp. 245–254.
- [7] F. Watanabe and T. Bito, "Vitamin B12 sources and microbial interaction," *Exp. Biol. Med.*, vol. 243, no. 2, pp. 148–158, Jan. 2018.
- [8] A. Gallego-Narbón, B. Zapatera, L. Barrios, and M. P. Vaquero, "Vitamin B 12 and folate status in Spanish lacto-ovo vegetarians and vegans," *J. Nutr. Sci.*, vol. 8, pp. 1–8, 2019.
- [9] L. Ferrucci *et al.*, "Common variation in the β -carotene 15,15'-monooxygenase 1 gene affects circulating levels of carotenoids: A genome-wide association study," *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 84, no. 2, pp. 123–133, Aug. 2008.
- [10] "Hierro - Datos en español." [Online]. Available: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iron-DatosEnEspanol/>. [Accessed: 21-Nov-2020].
- [11] M. Kohlmeier, "Iron," in *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition*, Elsevier, 2019, pp. 317–320.
- [12] "Calcio en la dieta: MedlinePlus enciclopedia médica." [Online]. Available: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002412.htm>. [Accessed: 22-Nov-2020].
- [13] I. Iguacel, M. L. Miguel-Berges, A. Gómez-Bruton, L. A. Moreno, and C. Julián, "Veganism, vegetarianism, bone mineral density, and fracture risk: A systematic review and meta-analysis," *Nutr. Rev.*, vol. 77, no. 1, pp. 1–18, Jan. 2019.
- [14] M. Kohlmeier, "Trace elements," in *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition*, Elsevier, 2019, pp. 321–326.
- [15] M. Mehramiz *et al.*, "Associations of vitamin D binding protein variants with the vitamin D-induced increase in serum 25-hydroxyvitamin D," *Clin. Nutr. ESPEN*, vol. 29, pp. 59–64, Feb. 2019.
- [16] D. D. Bikle, "Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications," *Chemistry and Biology*, vol. 21, no. 3. Cell Press, pp. 319–329, 20-Mar-2014.
- [17] D. Berry and E. Hyppönen, "Determinants of vitamin D status: Focus on genetic

- variations,” *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, vol. 20, no. 4. Curr Opin Nephrol Hypertens, pp. 331–336, Jul-2011.
- [18] *The American Heritage Stedman’s Medical Dictionary*. Houghton Mifflin Company, 2007.
- [19] H. Sawaengsri *et al.*, “Transcobalamin 776C/G polymorphism is associated with peripheral neuropathy in elderly individuals with high folate intake1-3,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 104, no. 6, pp. 1665–1670, Dec. 2016.
- [20] A. Velkova *et al.*, “The FUT2 secretor variant p.Trp154Ter influences serum vitamin B12 concentration via holo-haptocorrin, but not holo-transcobalamin, and is associated with haptocorrin glycosylation,” *Hum. Mol. Genet.*, vol. 26, no. 24, pp. 4975–4988, Dec. 2017.
- [21] “CUBN gene: MedlinePlus Genetics.” [Online]. Available: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/cubn/>. [Accessed: 23-Nov-2020].
- [22] T. Tanaka *et al.*, “Genome-wide Association Study of Vitamin B6, Vitamin B12, Folate, and Homocysteine Blood Concentrations,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 84, no. 4, pp. 477–482, Apr. 2009.
- [23] A. Lindqvist, J. Sharvill, D. E. Sharvill, and S. Andersson, “Loss-of-function mutation in carotenoid 15,15’-monooxygenase identified in a patient with hypercarotenemia and hypovitaminosis A,” *J. Nutr.*, vol. 137, no. 11, pp. 2346–2350, 2007.
- [24] J. von Lintig and D. Babino, “Vitamin A and Other Carotenoids,” in *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition*, Elsevier, 2019, pp. 237–244.
- [25] G. Lietz, A. Oxley, W. Leung, and J. Hesketh, “Single nucleotide polymorphisms upstream from the β -carotene 15,15’-monooxygenase gene influence provitamin A conversion efficiency in female volunteers,” *J. Nutr.*, vol. 142, no. 1, Jan. 2012.
- [26] K. Chambers and S. Sharma, *Physiology, Hcpidin*. 2019.
- [27] S. N. Pei *et al.*, “TMPRSS6 rs855791 polymorphism influences the susceptibility to iron deficiency anemia in women at reproductive age,” *Int. J. Med. Sci.*, vol. 11, no. 6, pp. 614–619, Apr. 2014.
- [28] X. Jiang *et al.*, “Genome-wide association study in 79,366 European-ancestry individuals informs the genetic architecture of 25-hydroxyvitamin D levels,” *Nat. Commun.*, vol. 9, no. 1, Dec. 2018.
- [29] J. L. Pérez-Castrillon, M. Ruiz-Mambrilla, and J. A. Riancho, “Nutrigenetics of Bone Health,” in *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition*, Elsevier, 2019, pp. 377–382.
- [30] T. J. da Rocha, C. Korb, J. B. Schuch, D. P. Bamberg, F. M. de Andrade, and M. Fiegenbaum, “SLC30A3 and SEP15 gene polymorphisms influence the serum concentrations of zinc and selenium in mature adults,” *Nutr. Res.*, vol. 34, no. 9, pp. 742–748, Sep. 2014.
- [31] T. J. Wang *et al.*, “Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: A genome-wide association study,” *Lancet*, vol. 376, no. 9736, pp. 180–188, 2010.
- [32] Y. Zhang *et al.*, “The GC, CYP2R1 and DHCR7 genes are associated with vitamin D levels in northeastern Han Chinese children,” *Swiss Med. Wkly.*, vol. 142, no. JULY, Jul. 2012.
- [33] H. Nimitphong, S. Saetung, S. Chanprasertyotin, L. O. Chailurkit, and B. Ongphiphadhanakul, “Changes in circulating 25-hydroxyvitamin D according to vitamin D

- binding protein genotypes after vitamin D3 or D2 supplementation," *Nutr. J.*, vol. 12, no. 1, 2013.
- [34] K. Robien *et al.*, "Genetic and environmental predictors of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations among middle-aged and elderly Chinese in Singapore," *Br. J. Nutr.*, vol. 109, no. 3, pp. 493–502, Feb. 2013.
- [35] N. Elkum *et al.*, "Vitamin D insufficiency in Arabs and South Asians positively associates with polymorphisms in GC and CYP2R1 genes," *PLoS One*, vol. 9, no. 11, Nov. 2014.
- [36] J. Ahn *et al.*, "Vitamin D-related genes, serum vitamin D concentrations and prostate cancer risk," *Carcinogenesis*, vol. 30, no. 5, pp. 769–776, 2009.
- [37] S. I. Hassanein, M. A. Abu El Maaty, H. M. Sleem, and M. Z. Gad, "Triangular relationship between single nucleotide polymorphisms in the CYP2R1 gene (rs10741657 and rs12794714), 25-hydroxyvitamin d levels, and coronary artery disease incidence," *Biomarkers*, vol. 19, no. 6, pp. 488–492, 2014.
- [38] S. S. Khayyatzadeh *et al.*, "A variant in CYP2R1 predicts circulating vitamin D levels after supplementation with high-dose of vitamin D in healthy adolescent girls," *J. Cell. Physiol.*, vol. 234, no. 8, pp. 13977–13983, Aug. 2019.
- [39] E. Ramos-Lopez, P. Brück, T. Jansen, J. Herwig, and K. Badenhop, "CYP2R1 (vitamin D 25-hydroxylase) gene is associated with susceptibility to type 1 diabetes and vitamin D levels in Germans," *Diabetes. Metab. Res. Rev.*, vol. 23, no. 8, pp. 631–636, Nov. 2007.
- [40] H. K. Nam, Y. J. Rhie, and K. H. Lee, "Vitamin D level and gene polymorphisms in Korean children with type 1 diabetes," *Pediatr. Diabetes*, vol. 20, no. 6, pp. 750–758, 2019.
- [41] A. Bahrami *et al.*, "A genetic variant in the cytochrome P450 family 2 subfamily R member 1 determines response to vitamin D supplementation," *Clin. Nutr.*, vol. 38, no. 2, pp. 676–681, Apr. 2019.
- [42] V. S. Tanwar *et al.*, "Common variant in FUT2 gene is associated with levels of vitamin B12 in Indian population," *Gene*, vol. 515, no. 1, pp. 224–228, Feb. 2013.
- [43] A. Hazra *et al.*, "Common variants of FUT2 are associated with plasma vitamin B12 levels," *Nat. Genet.*, vol. 40, no. 10, pp. 1160–1162, Oct. 2008.
- [44] A. Stanisawska-Sachadyn *et al.*, "The transcobalamin (TCN2) 776C > G polymorphism affects homocysteine concentrations among subjects with low vitamin B12 status," *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 64, no. 11, pp. 1338–1343, Nov. 2010.
- [45] C. Cai *et al.*, "Association of MTHFR, SLC19A1 genetic polymorphism, serum folate, vitamin B12 and Hcy status with cognitive functions in Chinese adults," *Nutrients*, vol. 8, no. 10, Oct. 2016.
- [46] W. C. Leung *et al.*, "Two common single nucleotide polymorphisms in the gene encoding β -carotene 15,15'-monooxygenase alter β -carotene metabolism in female volunteers," *FASEB J.*, vol. 23, no. 4, pp. 1041–1053, Apr. 2009.
- [47] W. N. Gichohi-Wainaina, A. Melse-Boonstra, D. W. Swinkels, M. B. Zimmermann, E. J. Feskens, and G. W. Towers, "Common variants and haplotypes in the TF, TNF- α , and TMPRSS6 genes are associated with iron status in a female black South African population," *J. Nutr.*, vol. 145, no. 5, pp. 945–953, 2015.
- [48] B. Benyamin *et al.*, "Common variants in TMPRSS6 are associated with iron status and erythrocyte volume," *Nat. Genet.*, vol. 41, no. 11, pp. 1173–1175, Nov. 2009.

- [49] S. N. Pei *et al.*, "TMPRSS6 rs855791 polymorphism influences the susceptibility to iron deficiency anemia in women at reproductive age," *Int. J. Med. Sci.*, vol. 11, no. 6, pp. 614–619, Apr. 2014.
- [50] I. J. Kullo, K. Ding, H. Jouni, C. Y. Smith, and C. G. Chute, "A genome-wide association study of red blood cell traits using the Electronic Medical Record," *PLoS One*, vol. 5, no. 9, 2010.
- [51] J. C. Chambers *et al.*, "Genome-wide association study identifies variants in TMPRSS6 associated with hemoglobin levels," *Nat. Genet.*, vol. 41, no. 11, pp. 1170–1172, Nov. 2009.
- [52] S. A. Abrams *et al.*, "Vitamin D receptor Fok1 polymorphisms affect calcium absorption, kinetics, and bone mineralization rates during puberty," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 20, no. 6, pp. 945–953, Jun. 2005.
- [53] S. A. Abrams *et al.*, "A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 82, no. 2, pp. 471–476, 2005.
- [54] N. Sanwalka, A. Khadilkar, S. Chiplonkar, K. Khatod, N. Phadke, and V. Khadilkar, "Influence of Vitamin D Receptor Gene Fok1 Polymorphism on Bone Mass Accrual Post Calcium and Vitamin D Supplementation," *Indian J. Pediatr.*, vol. 82, no. 11, pp. 985–990, Nov. 2015.
- [55] R. Jorde, J. Svartberg, R. M. Joakimsen, and G. Grimnes, "Associations between Polymorphisms Related to Calcium Metabolism and Human Height: The Tromsø Study," *Ann. Hum. Genet.*, vol. 76, no. 3, pp. 200–210, May 2012.
- [56] C. M. O'Seaghda *et al.*, "Common variants in the calcium-sensing receptor gene are associated with total serum calcium levels," *Hum. Mol. Genet.*, vol. 19, no. 21, pp. 4296–4303, Aug. 2010.
- [57] D. E. C. Cole *et al.*, "A986S polymorphism of the calcium-sensing receptor and circulating calcium concentrations," *Lancet*, vol. 353, no. 9147, pp. 112–115, Jan. 1999.
- [58] K. Kapur *et al.*, "Genome-wide meta-analysis for serum calcium identifies significantly associated SNPs near the calcium-sensing receptor (CASR) gene," *PLoS Genet.*, vol. 6, no. 7, pp. 1–12, 2010.
- [59] L. Wang, S. E. Widatalla, D. S. Whalen, J. Ochieng, and A. M. Sakwe, "Association of calcium sensing receptor polymorphisms at rs1801725 with circulating calcium in breast cancer patients," *BMC Cancer*, vol. 17, no. 1, Aug. 2017.
- [60] A. Hazra *et al.*, "Genome-wide significant predictors of metabolites in the one-carbon metabolism pathway," *Hum. Mol. Genet.*, vol. 18, no. 23, pp. 4677–4687, 2009.