



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

DISEÑO DE UN TEST NUTRIGENÉTICO PARA PREDECIR LA RESPUESTA A BIOACTIVOS DIETÉTICOS DE POTENCIAL INTERÉS EN EL CONTROL DE LA OBESIDAD Y SUS COMORBILIDADES

Paula Catalina Calderón Abad

Máster Universitario en Nutrigenómica y Nutrición personalizada

(Itinerario de *Investigación*)

Centro de Estudios de Postgrado

Año Académico 2020-2021

DISEÑO DE UN TEST NUTRIGENÉTICO PARA PREDECIR LA RESPUESTA A BIOACTIVOS DIETÉTICOS DE POTENCIAL INTERÉS EN EL CONTROL DE LA OBESIDAD Y SUS COMORBILIDADES

Paula Catalina Calderón Abad

Trabajo de Fin de Máster

Centro de Estudios de Postgrado

Universidad de las Islas Baleares

Año Académico 2020-21

Palabras clave del trabajo:

Componentes bioactivos, polimorfismos, SNP, dieta, gen, obesidad,

Nombre Tutor/Tutora del Trabajo María Luisa Bonet Piña

Tabla de contenido

RESUMEN	5
1. INTRODUCCIÓN	6
1.1 OBESIDAD Y SUS COMPLICACIONES	6
1.2 COMPONENTES BIOACTIVOS DE LOS ALIMENTOS	7
1.3 POLIMORFISMOS GENÉTICOS	10
1.4 POLIMORFISMOS GENÉTICOS Y BIODISPONIBILIDAD Y RESPUESTA A BIOACTIVOS	9
2. OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVOS GENERALES	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3. DISEÑO EXPERIMENTAL Y METODOLOGÍA	12
3.1 FUENTE DE DATOS Y BÚSQUEDA	12
3.2 SELECCIÓN DE ESTUDIOS	13
3.3 EXTRACCIÓN DE DATOS	13
4. RESULTADOS	13
4.1 INFLUENCIA DE LAS VARIANTES GÉNICAS EN LA RESPUESTA A FALVONOIDES EN LA OBESIDAD	14
4.2 INFLUENCIA DE LAS VARIANTES GÉNICAS EN AL RESPUESTA A ESTEROLES VEGETALES EN LA OBESIDAD	18
4.3 INFLUENCIA DE LAS VARIANTES GÉNICAS EN AL RESPUESTA A EXTRACTOS DE PLANTAS EN LA OBESIDAD	20
4.4 INFLUENCIA DE LAS VARIANTES GÉNICAS EN AL RESPUESTA A OTROS COMPUESTOS EN LA OBESIDAD	22
4.5 DESARROLLO DE UN TEST NUTRIGENÉTICO	24
6. DISCUSIÓN	28
7. CONCLUSIONES	30
8. BIBLIOGRAFÍA	31

RESUMEN

La prevalencia de obesidad ha aumentado de manera abismal, por lo que el tratamiento nutricional se ha vuelto cada vez más importante para el tratamiento y prevención de las comorbilidades del aumento excesivo de tejido adiposo. Los componentes bioactivos de los alimentos tienen un impacto en la salud del ser humano, demostrando múltiples ventajas, sin embargo, las variaciones de la secuencia del ADN son responsables de las respuestas a la biodisponibilidad de un compuesto bioactivo o a su efecto. El objetivo último de esta revisión es diseñar un test nutrigenético para predecir la respuesta a diferentes bioactivos dietéticos de potencial interés en el control de la obesidad y sus comorbilidades, para lo cual se realizó una búsqueda bibliográfica con dos ecuaciones de búsqueda que permitieron el llenado de una matriz con los diferentes resultados de las interacciones de los polimorfismos, que permitieron llegar a recomendaciones dietéticas según los polimorfismos encontrados. Aunque los estudios sobre las diferentes interacciones son limitados, el test nutrigenético podría ser de utilidad para la personalización de las recomendaciones que se brindan durante la consulta por parte de los profesionales de salud y nutrición.

ABSTRACT

The prevalence of obesity has increased dramatically, which is why nutritional treatment has become increasingly important for the treatment and prevention of comorbidities of excessive adipose tissue growth. Bioactive compounds in food have an impact on human health, showing multiple advantages, however, variations in the DNA sequence are responsible for the responses to the bioavailability of a bioactive compound or its effect. The ultimate objective of this review is to design a nutrigenetic test to predict the response to different dietary bioactives of potential interest in the control of obesity and its comorbidities, for which a bibliographic search was carried out with two search equations that allowed the filling in of a matrix with the different results of the interactions of the polymorphisms, which allowed arriving at dietary recommendations according to the polymorphisms found. Although studies on the different interactions are limited, the nutrigenetic test could be useful for the personalization of the recommendations given during the consultation by health and nutrition professionals.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. OBESIDAD Y SUS COMPLICACIONES

El sobrepeso y la obesidad se definen según la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una condición en la que el porcentaje de grasa corporal se incrementa en una medida en la que la salud y el bienestar se ven perjudicados. Dada la prevalencia de la obesidad, la OMS ha declarado que ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial (De Lorenzo et al., 2016).

La forma más sencilla de cuantificar la obesidad es mediante la fórmula matemática que asocia la masa y la talla de un individuo, definida como “índice de masa corporal” (IMC). Un IMC superior a 25 kg/m² indica sobrepeso, mientras que un IMC superior a 30 kg/m² es indicador de obesidad (*Obesidad y sobrepeso*, s. f.). Pero el IMC no tiene en cuenta expresamente el contenido en grasa corporal y, debido al problema que representa la inflamación del tejido adiposo, especialmente el visceral, el diagnóstico de obesidad debería realizarse en base a la composición y distribución de la grasa corporal (De Lorenzo et al., 2016).

Entre las causas del sobrepeso y la obesidad destaca principalmente el desequilibrio energético entre calorías consumidas y gastadas. Debido a la rápida urbanización, facilidad de transporte y el elevado expendio de comida rápida, ha ocurrido un aumento en la ingesta de alimentos de alto contenido calórico que son ricos en grasa y azúcares simples y un descenso en la actividad física (*Obesidad y sobrepeso*, s. f.). Todos estos factores conllevan a la interacción compleja de factores genéticos, alteración en el gasto energético y aumento del estrés oxidativo en los tejidos, lo que produce la acumulación de citoquinas proinflamatorias, las cuales regulan el metabolismo de los adipocitos y de la glucosa y favorecen el desarrollo de patologías tales como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia, accidente cerebrovascular, ciertos cánceres (endometrio, mama, ovarios, próstata, hígado, vesícula biliar, riñones y colon) (De Lorenzo et al., 2016; González Jiménez, 2011; Guh et al., 2009). Además estas complicaciones a la vez contribuyen a comportamientos sedentarios relacionados con la obesidad misma, como una espiral interminable entre la causa-efecto, que limita la salud y disminuye la calidad de vida de los pacientes (Guh et al., 2009).

1.2. COMPONENTES BIOACTIVOS DE LOS ALIMENTOS

Aquí damos principal interés a la nutrición, ya que es la base para prevenir o tratar todas estas complicaciones. Conocemos que los alimentos aportan compuestos químicos que la célula necesita para mantener sus funciones vitales, conocidos como nutrientes, tales como carbohidratos, proteínas, grasas, vitaminas y minerales. Además, los alimentos, especialmente lo de origen vegetal, también contienen componentes bioactivos, sustancias obtenidas de los metabolitos secundarios que aunque no se consideran esenciales para la salud humana, tienen un impacto significativo y pueden ser importantes para mantener una buena salud a largo plazo (Martínez-Navarrete et al., 2008).

El estrés oxidativo, las rutas inflamatorias y la expresión de ciertos genes implicados en la patogénesis de las enfermedades crónicas mencionadas anteriormente, se ven reducidos por la ingesta de alimentos de origen vegetal por su contenido de fibra, micronutrientes esenciales y componentes bioactivos. Entre estos últimos, destacamos los siguientes:

1.2.1. Polifenoles, caracterizados por tener un anillo bencénico al que se encuentra asociado al menos un grupo hidroxilo (Figura 1). A partir de esta estructura se reconocen los flavonoides, ácidos fenólicos, estilbenos y lignanos (Milenkovic et al., 2017; Anales RANM», 2020).

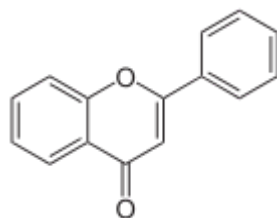


Figura 1 Estructura química del polifenol («Potencial de los polifenoles de la dieta (extraíbles y no extraíbles) en la prevención de enfermedades cardiometabólicas - Anales RANM», 2020)

Los polifenoles son metabolitos secundarios de las plantas, que se encuentran especialmente en las lentejas, judías, guisantes, soja, té, remolacha, berenjena, uvas, frambuesas, granada, arándanos, pimientos, tomate, cebolla y cereales integrales (*Alimentos ricos en polifenoles*, s. f.).

Se ha demostrado que las dietas ricas en polifenoles y antocianinas pueden modular la actividad de la paraoxonasa (PON1), la cual es una enzima integrante de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) que protege del desarrollo de aterosclerosis ya que

potencia el flujo de colesterol de los macrófagos espumosos hacia el hígado (Rizzi et al., 2016).

En cuanto a los flavonoides (flavanoles, flavonas, flavonoles, antocianinas e isoflavonas, catequinas), el más conocido es la quercetina (Figura 2), que se encuentra en alimentos vegetales como cebollas rojas, manzana, granada, cítricos, té y en vino tinto (Egert et al., 2010). Se conoce que la ingesta media de quercetina es de 10 a 100 mg/d y se ha relacionado con beneficios que incluyen la inhibición de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la disminución de la presión arterial y la agregación plaquetaria y la mejora de la función endotelial (Egert et al., 2010).

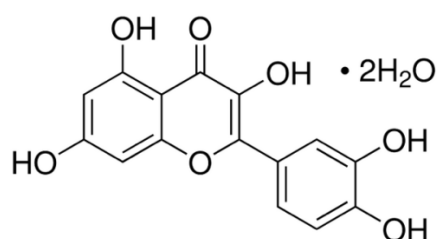


Figura 2 Estructura química de la quercetina (Figura 1. Estructura Química de La Quercetina, En Cuyos Términos Se..., s. f.)

Otro flavonoide que podemos destacar es el galato de epigalocatequina (EGCG) (Figura 3), el cuál es el principal componente del té y se ha relacionado con beneficios de disminución de la grasa corporal y del colesterol LDL (Figura 1. Estructura Química de EGCG, s. f.).

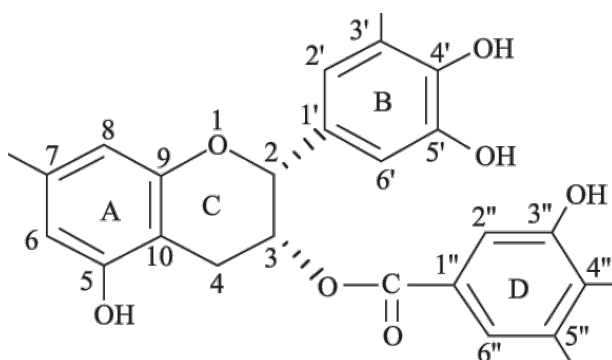


Figura 3 Estructura química del Galato de Epigalocatequina (Estructura Química de EGCG, s. f., p. 1)

1.2.2. **Esteroles vegetales.** Son moléculas similares al colesterol, su estructura lleva un grupo alcohólico OH (Figura 4). Se pueden encontrar en aceites vegetales, nueces, panes o vegetales enteros. Participan como punto de partida de síntesis de vitaminas liposolubles (A,D,E,K) (Esteroles: estructura, funciones y ejemplos, s. f.; Gottau, 2012).

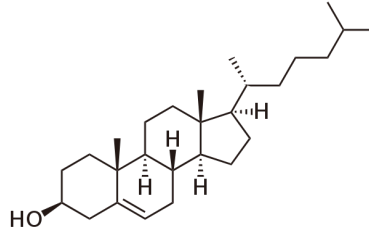


Figura 4 Estructura química de los esteroides vegetales (*Esteroides: estructura, funciones y ejemplos, s. f.*)

1.2.3. **Xantinas.** Son otro grupo de compuestos bioactivos, al cual pertenece la cafeína (Figura 5), un alcaloide derivado de aminoácidos que contiene en su estructura química átomos de nitrógeno. Se encuentra en los granos de café, los granos de cacao, las bayas de guaraná y las hojas de té, incluida la yerba mate («Alcaloide», 2020; Milenkovic et al., 2017).

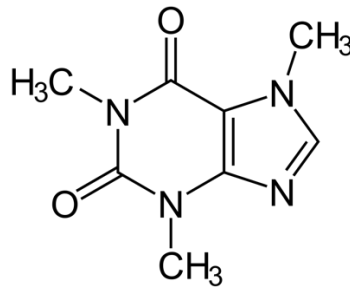


Figura 5 Estructura química de la cafeína («Alcaloide», 2020)

Otro alcaloide es la capsaicina (Figura 6) la cual es parte de los metabolitos secundarios de la planta *Capsicum* y ha demostrado tener beneficios antioxidantes (*El pimiento, un alimento saludable / Oreto Fayos, s. f.*).

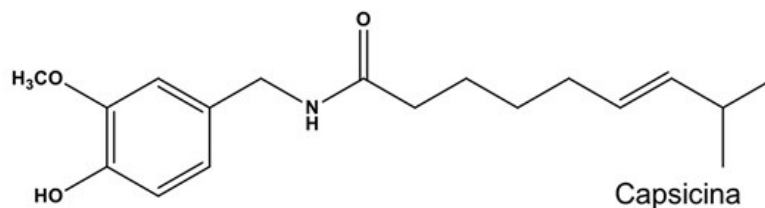


Figura 6 Estructura química de la capsaicina (*El pimiento, un alimento saludable / Oreto Fayos, s. f.*)

1.2.4. **Extractos** de plantas medicinales. Aquí no estamos hablando de un tipo de compuesto en particular, sino de mezclas de diferentes compuestos contenidas en extractos vegetales. En la medicina oriental existen diversas plantas como el Bofutsushosan que ha demostrado tener beneficios en la obesidad, reducción del peso

corporal, masa grasa corporal, colesterol total y circunferencia de cintura y se ha relacionado con polimorfismos genéticos (Snitker et al., 2009).

1.3. POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Todos los genes de nuestro organismo se encuentran en los cromosomas. Cada cromosoma contiene una molécula de ADN que incluye muchos genes y mucho ADN regulador y ADN repetitivo. Tenemos dos juegos de cromosomas homólogos, un juego heredado del padre y otro de la madre. El genotipo puede ser homocigoto, el cual se caracteriza por tener dos alelos idénticos en ambos cromosomas homólogos, o heterocigoto, cuando estos alelos son diferentes (*Gen | NHGRI*, s. f.). Las variaciones de la secuencia de ADN entre individuos se conocen como polimorfismos. Esta variabilidad es responsable de las características propias de cada individuo. Los polimorfismos pueden encontrarse en las regiones codificantes del genoma o en regiones no codificantes, pero que pueden tener una función reguladora o estructural. Pueden estar en homocigosis o en heterocigosis. Cuando los polimorfismos afectan a un solo nucleótido reciben el nombre de *single-nucleotide polymorphism* (SNP). Los SNPs generalmente no originan enfermedades, pero pueden asociarse con la susceptibilidad a distintos procesos patológicos, así que algunos SNPs se consideran marcadores de interés para el diagnóstico o estudio de mecanismos moleculares de una enfermedad (Torrades, 2002).

Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) y de asociación de genes candidatos (CGAS) han descubierto asociaciones entre las variantes de ADN y la respuesta fisiológica a la dieta y sus componentes, ya que, por ejemplo, las vías funcionales afectadas pueden generar cambios en la concentración plasmática de ciertos nutrientes (de Roos, 2013). También es importante destacar que el consumo de alimentos y bebidas depende de los receptores del sabor y preferencias del gusto que se relacionan con determinantes genéticos (Zhong et al., 2019).

1.4. POLIMORFISMOS GENÉTICOS Y BIODISPONIBILIDAD Y RESPUESTA A LOS BIOACTIVOS

Los SNP en genes de proteínas implicadas en la absorción, disponibilidad, metabolismo y excreción de los nutrientes y compuestos bioactivos contribuyen a la variabilidad interindividual de sus mecanismos fisiológicos, requerimientos diarios y aspectos metabólicos que pueden intervenir en la salud y enfermedad del paciente; aunque el efecto fenotípico no se basa en un solo polimorfismo sino en el conjunto de estos (Borel & Desmarchelier, 2018).

Cuando hablamos de biodisponibilidad nos referimos a la fracción y velocidad a la cual un compuesto activo alcanza la diana terapéutica (Research, 2019). Tras la ingesta de un alimento, el proceso de digestión se inicia en la boca, luego el bolo alimenticio pasa al esófago y estómago, donde se mezcla con los jugos gástricos, luego va al intestino delgado, el cual está conformado por células llamadas enterocitos y por vellosidades que van a permitir la absorción de los componentes bioactivos que pasarán a la sangre y viajarán por la vena porta hasta llegar al hígado, el cual es un órgano que funciona como filtro y se encarga de eliminar toxinas antes de distribuir la sangre a los demás tejidos («Enterocito», 2021).

La biodisponibilidad varía según la categoría de los compuestos bioactivos, su fuente alimentaria y la forma de procesar los alimentos previa al consumo. Por ejemplo, la cocción de los vegetales en agua puede favorecer la biodisponibilidad de los compuestos fenólicos (*Así debes cocinar las verduras para potenciar sus antioxidantes y minimizar la pérdida de vitaminas*, 2020). La edad del individuo, el sexo, los hábitos alimentarios, su microbiota y sus polimorfismos genéticos también afectan a la biodisponibilidad de un compuesto bioactivo, ya que las variantes en los alelos pueden relacionarse con baja o elevada actividad enzimática y así lograr que exista un efecto individual como respuesta a cada compuesto bioactivo (Figura 7) (Milenkovic et al., 2017).

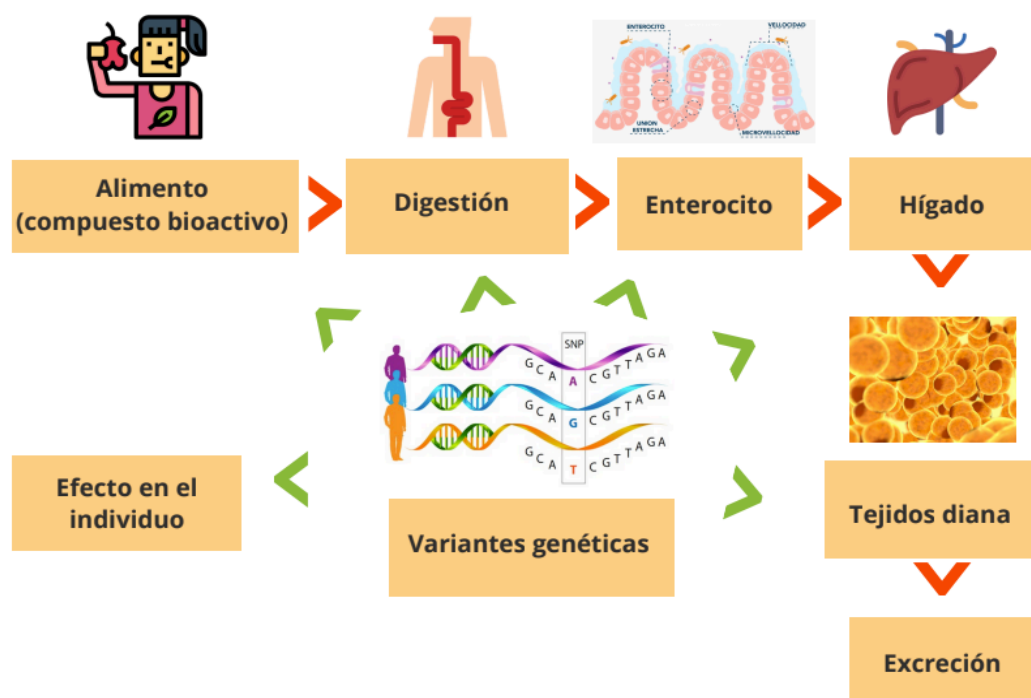


Figura 7 Influencia de las variantes genéticas en la respuesta individual a compuestos bioactivos

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GENERALES

- Sintetizar la evidencia científica sobre la influencia de variantes genéticas en la respuesta a bioactivos dietéticos de potencial interés en el control de la obesidad y sus comorbilidades
- Consolidar conceptos nutrigenéticos y habilidades de la comunicación científica aprendidos en el máster

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elaborar una lista de compuestos bioactivos para los que haya evidencia de efectos beneficiosos en la obesidad que incluya estudios en humanos
- Buscar e identificar estudios para estos bioactivos que hayan evaluado la influencia del genotipo (i.e. determinados polimorfismos génicos) sobre la respuesta al bioactivo en términos de pérdida de peso o mejora de comorbilidades de la obesidad
- Interpretar y analizar los resultados obtenidos de la revisión de los estudios identificados
- Elaborar una propuesta de un test genético en base a los polimorfismos identificados, explicando sus posibles aplicaciones y limitaciones

3. DISEÑO EXPERIMENTAL Y METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica mediante la construcción y aplicación de dos ecuaciones de búsqueda específicas.

3.1. FUENTE DE DATOS Y BÚSQUEDA

Para cumplir el primer objetivo específico se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed, con la ecuación de búsqueda “dietary bioactive [Title/Abstract] AND obesity [Title/Abstract]” y se obtuvo una lista de componentes que se relacionan con efectos beneficiosos en la obesidad y sus complicaciones. Posteriormente, para el segundo objetivo, se aplicó una nueva ecuación de búsqueda en la misma base de datos científica con “nombre del componente [Title/Abstract] AND obesity [Title/Abstract] AND genetic polymorphism”.

3.2. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Los criterios de inclusión para la selección de artículos fueron fuente de publicación en la base de datos científica PubMed hasta junio de 2021, en idioma inglés por ser la lengua principal usada en revistas científicas, se utilizó los términos MeSH (*2017 MeSH Highlights*, s. f.). Se incluyeron también estudios acerca de la respuesta genética a componentes bioactivos dietéticos en el control de la obesidad en humanos.

3.3. EXTRACCIÓN DE DATOS

Los artículos identificados se archivaron en el gestor bibliográfico “Zotero” con la finalidad de mantener cohesión en las citas bibliográficas. En la selección de los artículos se aplicaron los criterios de inclusión durante la lectura del resumen del artículo o del artículo completo. Así se obtuvieron los componentes bioactivos potenciales, que fueron registrados en una matriz de Microsoft Excel, donde fueron relacionados con el resultado de la respuesta de la variante génica en la obesidad y sus comorbilidades. Los alelos de cada gen se identificaron mediante las bases de datos Gene Cards, data base SNP y SNPedia (*RefSNP Report - dbSNP - NCBI*, s. f.; *GeneCards Search Results*, s. f.; *SNPedia*, s. f.).

Esta revisión se centra en la variabilidad interindividual con respecto a los resultados de las complicaciones de la obesidad y cómo responden a los componentes bioactivos, con la finalidad de resumir la información y elaborar un test nutrigenético que puede servir a los profesionales de salud y nutrición como guía de las recomendaciones dietéticas para los pacientes. Los alimentos fuentes de los componentes bioactivos se obtuvieron de la base de datos FoodDB (*FoodData Central*, s. f.) y en la página informativa Vitónica (Gottau, 2012) .

4. RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica permitió encontrar 25 interacciones de 8 tipos de bioactivos/extractos con 20 SNPs en 14 genes. Estas interacciones se registraron en una matriz en Microsoft Excel para facilitar la comprensión sobre la influencia de las variantes genéticas en la respuesta a bioactivos en la obesidad (Tablas 1, 2, 3, 4). Se ha elaborado una Tabla para cada familia de bioactivos considerada. En estas tablas se

indican: el componente bioactivo que se asocia con un gen afectado por un SNP, el código de la SNP y el nombre del gen, el genotipo o fenotipo variante, el tipo del estudio encontrado -si se trata de un estudio experimental, un estudio de asociación de genoma completo (GWAS) o un estudio de asociación de un gen candidato específico (CGAS)-, el número de individuos que participaron en cada estudio para la obtención de datos, así como el sexo, edad y origen de los mismos, el resultado principal en concreto y la cita respectiva de cada estudio.

4.1 INFLUENCIA DE LAS VARIANTES GENÉTICAS EN LA RESPUESTA A FLAVONOIDES EN LA OBESIDAD

Se han reportado respuestas diferenciales de parámetros relacionados con la salud metabólica a la ingesta de **antocianinas** dependiendo de diferentes polimorfismos (SNPs) en el gen para la enzima PON1. Un déficit en **PON1** se ha asociado con el estrés oxidativo y las enfermedades cardiovasculares. PON1 participa en la protección de la oxidación de HDL y los polimorfismos encontrados responden positivamente a la ingesta alta de antocianinas, las cuales contribuyen a la protección de HDL (Kim et al., 2013; Rizzi et al., 2016). La ingesta de **antocianinas** aumenta los niveles de colesterol HDL, el incremento de 1mg reduce en un 2% en hombres y un 3% en mujeres el riesgo de enfermedad arterial coronaria, por lo que desde un punto de vista nutricional se puede recomendar el consumo de **antocianinas** a aquellos pacientes con obesidad con alelos A, T o CC del gen **PON1** y así prevenir una enfermedad cardiovascular, aunque para algunos alelos las **antocianinas** provocan un efecto contrario en la fisiología normal de la enzima **PON1**, en ese caso se debe controlar la ingesta de este componente, sin dejar de lado el consumo de ácidos grasos insaturados que ayudan a mantener los niveles de HDL (Tabla 1) (Rizzi et al., 2016).

La **quercetina** podría tener un papel protector frente a las enfermedades cardiovasculares dependiendo del genotipo/fenotipo de la **apolipoproteína E**. Esta proteína, apoE, se encuentra en diferentes lipoproteínas circulantes y cumple un papel esencial en el catabolismo de las moléculas de triglicéridos ligados a ellas y el mantenimiento de la salud vascular («Apolipoproteína E», 2020). La ingesta de quercetina se relacionó con una reducción significativa de la presión arterial sistólica para el fenotipo **apoE3**, lo que es interesante ya que una reducción de ~3mmHg se relaciona con una reducción del 5% en la mortalidad por cardiopatía coronaria; sin embargo, para los portadores de **apoE4** la **quercetina** demostró tener una función contraria, ya que en este fenotipo aumentó la proporción de colesterol LDL:HDL (Tabla

1) (Egert et al., 2010). El fenotipo **apoE3/2** se relaciona con niveles de colesterol total más bajos que los fenotipos **apoE4/4** y **apoE4/3** tras la ingesta de cafeína, lo que significa que para estos dos últimos fenotipos la ingesta de 2,9 tazas de café al día puede alterar el perfil lipídico de los pacientes con obesidad por una disminución de la función normal de la apolipoproteína, en tanto que, para el fenotipo **apoE3/2** la cafeína muestra un papel protector. Cabe mencionar que en este estudio no diferenciaron entre los tipos de café normal o descafeinado, sería importante realizar más estudios que analicen la relación (Tabla 4). La recomendación nutricional sobre la ingesta de cafeína y quercetina debe estar en base al fenotipo de la **apolipoproteína** de cada paciente para prevenir comorbilidades de la obesidad, tales como hipertensión arterial y eventos coronarios (Milenkovic et al., 2017).

Otra enzima relacionada con la variación de la presión arterial es la **catecol metiltransferasa (COMT)**, enzima que inactiva neurotransmisores como la adrenalina, una señal que cuando es liberada puede aumentar la frecuencia cardíaca y elevar la presión arterial (*El estrés crónico pone tu salud en riesgo*, s. f.). El consumo de **EGCG** se podría incluir en las recomendaciones nutricionales para los homocigotos AA para el SNP rs4680 del gen **COMT**, ya que demuestra un efecto protector en la presión arterial sistólica, se debería tener especial cuidado en los portadores del alelo G, ya que puede ser contraproducente y desarrollar hiperinsulinemia (Tabla 1) (Milenkovic et al., 2017).

Tabla 1 Influencia de las variantes genéticas en la respuesta a flavonoides en la obesidad

Bioactivo	SNP	Gen	Nombre del gen	Genotipo/ Fenotipo	Tipo de estudio	n del estudio	Sexo	Edad	Población	Resultado principal	Cita del estudio
Antocianinas	rs854549	PON1	paraoxonasa 1	CC vs AA	CGAS	500	ambos	20-85	Italia	Una ingesta alta de antocianinas (de 25.7 a 614.4 mg/día) se relaciona con niveles de HDL aumentados en los homocigotos CC, disminuidos en los homocigotos AA, y no alterados en los heterocigotos	(Rizzi et al., 2016)
	rs854551	PON1	paraoxonasa 1	A > G	CGAS	500	ambos	20-85	Italia	La ingesta de 25.7 a 614.4 mg/día de antocianinas se relaciona con una disminución de índice aterogénico en plasma (0.07) en portadores del alelo A. Homocigotos GG sin cambios significativos	
	rs854552	PON1	paraoxonasa 1	C > T	CGAS	500	ambos	20-85	Italia	La ingesta de 25.7 a 614.4 mg/día de antocianinas se asocia con niveles de HDL aumentados (5.6 mg/dL) en portadores del alelo C. Alelo T asociado con menores niveles de HDL (2 mg/dL)	
	rs854571	PON1	paraoxonasa 1	T > C	CGAS	500	ambos	20-85	Italia	La ingesta de 25.7 a 614.4 mg/día de antocianinas se relaciona con mayores niveles de HDL (3.92 mg/dL) en portadores del alelo T. Alelo C no se relaciona con niveles de HDL alterados	
	rs854572	PON1	paraoxonasa 1	C > G	CGAS	500	ambos	20-85	Italia	La ingesta de 25.7 a 614.4 mg/día de antocianinas se relaciona con niveles de cHDL aumentados (3.94 mg/dL) en portadores del alelo C. Homocigotos GG se relacionan con menores niveles de cHDL (2mm/dL)	

Tabla 1 Influencia de las variantes genéticas en la respuesta a flavonoides en la obesidad (continuación)

Bioactivo	SNP	Gen	Nombre del gen	Genotipo/ Fenotipo	Tipo de estudio	n del estudio	Sexo	Edad	Población	Resultado principal	Cita del estudio
Quercetina	rs429358	APOE	apolipoproteína	E3/3 vs E4/4	Experimental	93	ambos	25-65	Alemania	Portadores de apoE3 mostraron una reducción de la presión arterial sistólica en 3.4mmHg tras 6 semanas de tratamiento con 150mg/d de quercetina, en portadores de apoE4 no se encontraron reducciones significativas de la presión arterial	(Egert et al., 2010)
	rs429358	APOE	apolipoproteína	E4/4 vs E3/3	Experimental	93	ambos	25-65	Alemania	Portadores de apoE4 mostraron una reducción de HDL y apoA1 y aumento de la proporción LDL:HDL tras 6 semanas de tratamiento con 150mg/d de quercetina, en portadores de apoE3 no se encontraron reducciones significativas de de cHDL	
EGCG	rs 4680	COMT	catecol-O-metiltransferasa	AA vs GG	Experimental	20	ambos	18-70	Reino Unido	Homocigotos AA muestran reducción más significativa que los GG de la presión arterial tras la ingesta de 836mg de EGCG (en 6.2 mmHg la sistólica y 7.7 mmHg la diastólica)	(Milenkovic et al., 2017; Miller et al., 2011)
	rs 4680	COMT	catecol-O-metiltransferasa	AA vs GG	Experimental	20	ambos	18-70	Reino Unido	Heterocigotos GG muestran niveles 50-70% más altos de insulina plasmática tras 120 min de la ingesta de 836mg de EGCG, no hay diferencia en los niveles de glucosa plasmática	
	rs 4680	COMT	catecol-O-metiltransferasa	AA vs GG	Experimental	50	ambos	mayor a 18	Descendencia Europea	Homocigotos AA muestran menor presión arterial que los homocigotos GG, tras la ingesta de 1.06 g de extracto de té verde	(Miller et al., 2011)

4.2 INFLUENCIA DE LAS VARIANTES GENÉTICAS EN LA RESPUESTA A ESTEROLES VEGETALES EN LA OBESIDAD

La ingesta de **esteroles vegetales** se relaciona con una mejoría en el perfil lipídico en los pacientes con obesidad dependiendo de polimorfismos en el gen para la proteína **NPC1L1**. Esta se encuentra en las células del tracto gastrointestinal y participa regulando la absorción del colesterol; los polimorfismos encontrados en **NPC1L1** son haplotipos, es decir, combinaciones de SNPs que se presentan conjuntamente en un mismo alelo, en tanto que si el paciente tiene el polimorfismo rs523613 G> A, también tendrá el rs2072183 C> G (Zhao *et al.*, 2008). Los polimorfismos de los haplotipos en **NPC1L1** influyen en la reducción de los niveles de LDL tras la ingesta de **esteroles vegetales**, aunque no se ha evidenciado resultados en mujeres, lo que sugiere una limitación del estudio («NPC1L1», 2020; Zhao *et al.*, 2008). La proteína codificada por el gen **ABCG8** también actúa a nivel intestinal, promoviendo la excreción de colesterol y facilitando el transporte de esteroles de regreso al lumen; se ha descrito que un polimorfismo en este gen contribuye a una mejor respuesta a los **esteroles vegetales**, en términos de disminución de colesterol LDL (Tabla 2) (ATP ABCG8 [*Homo sapiens (humano)*] - Gene - NCBI, s. f.).

Los polimorfismos de la enzima **colesterol 7 α -hidroxilasa**, que participa en la biosíntesis de ácidos biliares, influyen en las respuestas individuales a la ingesta de **esteroles vegetales**, con un aumento de ácidos biliares intestinales y disminución de los niveles de colesterol en sangre (Tabla 2) (EL COLESTEROL FORMA ÁCIDOS BILIARES, s. f.).

Tabla 2 Influencia de las variantes genéticas en la respuesta a Esteroles vegetales en la obesidad

Bioactivo	SNP	Gen	Nombre del gen	Genotipo/Fe notipo	Tipo de estudio	n del estudio	Sexo	Edad	Población	Resultado principal	Cita del estudio
Esteroles vegetales	rs2072183	NPC1L1	Niemann-Pick C1-Like 1	C > G; Leu272	Experimental	82	hombres	mayor a 18	Descendencia Europea	Portadores del alelo G muestran una reducción 2.4 veces mayor de colesterol LDL tras la ingesta de 2g de esteroides vegetales por día, durante 4 semanas. Haplotype con rs523613 G > A	(Milenkovic et al., 2017; Zhao et al., 2008)
	rs3808607	CYP7A1	colesterol 7 α -hidroxilasa	A > C; Low>High activity	Experimental	67	ambos	mayor a 18	Descendencia Europea	Portadores del alelo C presentan una mayor reducción de colesterol total en comparación con los homocigotos AA, tras la ingesta de 2g de esteroides vegetales	(I et al., 2011; Milenkovic et al., 2017)
	rs4148217	ABCG8	casete de unión a ATP	C > A; Thr40> 0Lys	Experimental	82	hombres	mayor a 18	Descendencia Europea	Portadores del alelo A muestran una reducción 3.9 veces mayor de colesterol LDL que los portadores del alelo C tras la ingesta de 2g de esteroides vegetales por día, durante 4 semanas	(Milenkovic et al., 2017; Zhao et al., 2008)
	rs523613	NPC1L1	Niemann-Pick C1-Like 1	G > A; Arg406>Ter	Experimental	82	hombres	mayor a 18	Descendencia Europea	Portadores del alelo A muestran una reducción 2.4 veces mayor de colesterol LDL tras la ingesta de 2g de esteroides vegetales por día durante 4 semanas. Haplotype con rs2072183 C > G	

4.3 INFLUENCIA DE LAS VARIANTES GENÉTICAS EN LA RESPUESTA A EXTRACTOS DE PLANTAS EN LA OBESIDAD

El **extracto Bofutsushosan** también podría incluirse como parte de las recomendaciones nutricionales, ya que se ha descrito un efecto diferencial de la ingesta de este extracto sobre parámetros relacionados con la obesidad (como el IMC) dependiendo de variantes genéticas en diferentes genes. Entre ellos el gen **ADRB3**, el cual codifica para el receptor adrenérgico beta 3, que es un receptor localizado en el tejido adiposo que regula la lipólisis y termogénesis (*Adrenoceptor beta 3 de ADRB3 [Homo sapiens (humano)] - Gen - NCBI, s. f.*). Las interacciones entre SNPs en **UCP2** y la respuesta al **extracto Bofutsushosan** responden con la disminución de la grasa abdominal (Snitker et al., 2009). También el extracto se relaciona con los polimorfismos del gen **GNB3**, que codifica receptores y efectores de transducción de señales que se relacionan con el tejido adiposo (*Subunidad beta 5 de la proteína GNB5 G [Homo sapiens (humano)] - Gen - NCBI, s. f.*). La proteína codificada por el gen **PPARY** es un regulador de la diferenciación de los adipocitos y activa al gen **PON1** lo que incrementa la síntesis y liberación de la enzima paraoxonasa en el hígado, reduciendo el riesgo de aterosclerosis (PubChem, s. f.-a).

La recomendación nutricional del **extracto Bofutsushosan** se debe realizar dependiendo del alelo del gen, su ingesta diaria se relaciona con la reducción del peso corporal, IMC y grasa corporal, que se asocia con recomendaciones preventivas y de tratamiento en el manejo de la obesidad; aunque dentro de los efectos adversos del consumo de este extracto están los problemas gastrointestinales, sin embargo los autores del estudio aseguran que no hubo impacto tóxico en la función hepática o renal de los participantes (Tabla 3) (Park et al., 2014).

La **interleucina 6** se produce en los sitios de inflamación, en tanto que la presencia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 aumenta sus niveles (IL6 interleucina 6 [Homo sapiens (humano)] - Gen - NCBI, s. f.). Los pacientes con obesidad con el alelo C en el polimorfismo del gen **IL6** han demostrado tener una respuesta positiva en la disminución del porcentaje de grasa corporal de manera significativa, tras la ingesta de jugo de manzana rica en **polifenoles** (Tabla 3) (Barth et al., 2012).

Tabla 3 Influencia de las variantes genéticas en la respuesta a extractos en la obesidad

Bioactivo	SNP	Gen	Nombre del gen	Genotipo/ Fenotipo	Tipo de estudio	n del estudio	Sexo	Edad	Población	Resultado principal	Cita del estudio
Bofutsushosan	rs4994	ADRB3	receptor adrenérgico B3	TT vs CC; Trp64 > Arg	Experimental	166	ambos	18-65	Corea	Homocigotos TT muestran una reducción más significativa del peso corporal, IMC, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa corporal y presión diastólica. Portadores del alelo C se relaciona con una disminución de cHDL tras la ingesta de Bofutsushosan	(Park et al., 2014)
	rs5443	GNB3	subunidad beta-3 de la proteína de unión a nucleótidos de guanina	C > T; Ser275>Ser	Experimental	166	ambos	18-65	Corea	Portadores del alelo C muestran mayor disminución del peso corporal, IMC, grasa corporal tras la ingesta de 237mg de Bofutsushosan 12 veces por día durante 8 semanas	
	rs659366	UCP2	proteína desacoplante 2	DD vs DI + II; AA vs GA + GG	Experimental	166	ambos	18-65	Corea	Homocigotos DD muestran una reducción de peso corporal, masa grasa corporal, colesterol total, HDLc tras el tratamiento con 237mg/d de extracto de Bofutsushosan. Portadores del alelo I no se relacionó con cambios significativos	
	rs659366	UCP2	proteína desacoplante 2	DI + II vs DD; AG + AA vs GG	Experimental	166	ambos	18-65	Corea	Portadores del alelo A se asocian con una reducción más significativa de presión arterial sistólica que homocigotos DD tras la ingesta de Bofutsushosan	
	rs1801282	PPARY2	receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma	CC vs CG; Pro/Pro vs Pro/Ala; Pro12Ala	Experimental	166	ambos	18-65	Corea	Homocigotos CC demostraron una reducción significativa del peso corporal, IMC, circunferencia de cintura, cHDL, porcentaje grasa corporal. Heterocigotos se relacionaron con un aumento de cHDL significativo tras la ingesta de Bofutsushosan	
Jugo de manzana	rs1800795	IL6	Interleucina 6	G > C	Experimental	68	hombres	mayor a 18	Descendencia Europea	Portadores del alelo C se relacionan con la disminución de la grasa corporal tras la ingesta de 750ml de jugo de manzana (rica en polifenoles 802.5mg) al día. Los portadores de alelos CG y GG no mostraron una reducción significativa de la grasa corporal	(Barth et al., 2012)

4.4 INFLUENCIA DE LAS VARIANTES GENÉTICAS EN LA RESPUESTA A OTROS COMPUESTOS EN LA OBESIDAD

La **UCP2** es una proteína que facilita la transferencia de aniones entre las membranas de la mitocondria, se expresa en especial en el músculo esquelético y ha demostrado desempeñar un papel importante en la termogénesis (*UCP2 uncoupling protein 2 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI, s. f.*). Se han reportado interacciones entre SNPs en **UCP2** y la respuesta a **capsinoides** a la hora de promover la disminución de la grasa abdominal (Snitker et al., 2009). La ingesta de capsaicina también ha demostrado tener efectos sobre la grasa abdominal variables dependiendo de la presencia de variantes del gen **TRVP1**, el receptor de **capsinoides**, que se activa por aumentos de temperatura producidos comúnmente por la ingesta de alimentos picantes (PubChem, s. f.-b). La ingesta de **capsinoides** tiene un efecto cardio-protector, ya que la disminución de la grasa abdominal supondría la disminución de la circunferencia de cintura y la disminución de riesgo de enfermedad cardiovascular, y ello especialmente en portadores de una determinada SNP en **TRPV1** (Tabla 4) (Snitker et al., 2009).

Los portadores del alelo C del polimorfismo encontrado en el **receptor adrenérgico alfa 2B**, que regula la liberación de adrenalina y noradrenalina y desempeña un efecto en la presión arterial, parece no mostrar respuesta individual tras la ingesta de **cafeína** (*ADRA2B adrenoceptor alpha 2B [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI, s. f.*). Los homocigotos TT la tras ingesta de **cafeína** muestran mayor actividad de la proteína codificada por el gen **ADORA2A**, la cual desempeña un papel en el ritmo cardíaco, circulación y flujo renal (Tabla 4) (*Receptor de adenosina A2a ADORA2A - Gene - NCBI, s. f.*).

Tabla 4 Influencia de las variantes genéticas en la respuesta a otros componentes bioactivos en la obesidad

Bioactivo	SNP	Gen	Nombre del gen	Genotipo/ Fenotipo	Tipo de estudio	n del estudio	Sexo	Edad	Población	Resultado principal	Cita del estudio
cafeína	rs7412	APOE	apolipoproteína	E3/2 vs E4/4+E4/3	GWAS	76069	ambos	50-72	Dinamarca	Portadores de apoE3 se relacionaron con niveles de colesterol más bajos (10%) y una menor ingesta de cafeína (aprox 2.4 tz café por día); E44+E43 se relacionaron con una ingesta de café alrededor de 2.9 tazas por día y mayores niveles de colesterol	(Nehlig, 2018)
	rs2229169	ADRA2B	receptor adrenérgico alfa 2B	A>C; Ins>Del	Experimental	110	hombres	18-40	Descendencia Europea	Portadores del alelo C evita el aumento de la presión arterial tras la ingesta de 3mg de cafeína por Kg peso durante 2 días. Portadores del alelo A es susceptible a mostrar presión arterial elevada	(Milenkovic et al., 2017; Renda et al., 2012)
	rs2236624	ADORA2A	receptor de adenosina	TT vs CC, CT	Experimental	110	hombres	18-40	Descendencia Europea	Homocigotos TT muestran un aumento más significativo de la presión arterial sistólica tras la ingesta de 3mg de cafeína por Kg peso durante 2 días	
capsinoides	rs222741	TRPV1	receptor vanilloide 1	Val >Ile; Val585Ile	Experimental	80	ambos	30-60	EEUU	Portadores del alelo Val relacionado con una mayor disminución de la grasa abdominal tras la ingesta de 6mg/d de capsinoides, homocigotos Ile no perdieron grasa abdominal significativa	(Snitker et al., 2009)
	rs659366	UCP2	proteína de desacoplamiento 2	G > A; Ala55 > Val	Experimental	80	ambos	30-60	EEUU	Portadores del alelo A relacionado con una mayor disminución de la grasa abdominal, homocigotos GG no mostraron disminución de la grasa abdominal	

4.5 DESARROLLO DE UN TEST NUTRIGENÉTICO

Todos estos resultados han permitido crear una propuesta de un test en base a los polimorfismos identificados (Tabla 5), identificando sus limitaciones y aplicaciones nutricionales. La matriz está compuesta por cuatro columnas, el SNP relacionado con su gen, el genotipo/fenotipo/alelo que responde de manera específica a cada componente y el consejo nutrigenético.

Tabla 5 Test nutrigenético para la respuesta a compuestos bioactivos

Bioactivo	SNP	Gen	Genotipo/fenotipo/alelo	Consejo nutrigenético
Antocianinas	rs854549	PON1	Portadores de CC	Se recomienda la ingesta de alimentos ricos en antocianinas tales como arándanos, higos, soja y uvas, para cubrir la recomendación de 25,7 a 614,4 mg por día, de cara a optimizar los niveles de HDL
	rs854551	PON1	Portadores de A	
	rs854552	PON1	Portadores de C	
	rs854571	PON1	Portadores de T	
	rs854572	PON1	Portadores de C	Controlar la ingesta de antocianinas , consumir menos de 25,7 a 614,4 mg por día, para evitar una disminución de los niveles de HDL
	rs854549	PON1	Portadores de AA	
	rs854552	PON1	Portadores de C	
	rs854572	PON1	Portadores de GG	
Quercetina	rs429358	APOE	Portadores de E3/3	Aumentar la ingesta de alimentos ricos en quercetina tales como el ajo, tomate de jardín y pimiento verde, para mejorar los niveles de presión arterial sistólica. Aunque para llegar a la recomendación de 150mg por día es necesario grandes cantidades de estos alimentos
	rs429358	APOE	Portadores de E4/4	Controlar la ingesta de alimentos ricos en quercetina , no consumir cápsulas con más de 150mg de bioactivo por día. Con cara a evitar el aumento de los niveles de LDL
EGCG	rs 4680	COMT	Portadores de AA	Incluir la ingesta de 836 - 1006 mg por día de EGCG , misma que se encuentra en aproximadamente 3 tazas de té verde. Con la finalidad de mejorar los niveles de presión arterial
	rs 4680	COMT	Portadores de CG	Evitar la ingesta de cantidades elevadas de EGCG , no sobrepasar las dos tazas de té verde o negro para evitar niveles elevados de insulina en sangre

Tabla 5 Test nutrigenético para la respuesta a compuestos bioactivos (continuación)

Bioactivo	SNP	Gen	Genotipo/fenotipo/alelo	Consejo nutrigenético
Esteroles vegetales	rs2072183	NPC1L1	Portadores de G	Incluir la ingesta de 2g de esteroles vegetales por día, contenido en 200ml de aceite de maíz, aceite de girasol y aceite de semilla de soja, con cara a mejorar los niveles de colesterol total y LDL
	rs3808607	CYP7A1	Portadores de C	
	rs4148217	ABCG8	Portadores de A	
	rs523613	NPC1L1	Portadores de A	
Bofutsushosan	rs4994	ADRB3	Portadores de TT	Incluir la ingesta de extracto de Bofutsushosan en seco, para mejorar el peso corporal, IMC y grasa corporal. Considerar que puede haber molestias gastrointestinales
	rs5443	GNB3	Portadores de C	
	rs659366	UCP2	Portadores de A	
	rs1801282	PPARY2	Portadores de CG	Incluir la ingesta de extracto de Bofutsushosan en seco, con cara a mejorar los niveles de colesterol total y masa grasa corporal. Tener en cuenta que puede haber molestias gastrointestinales. Considerar la ingesta de alimentos ricos en ácidos grasos insaturados tales como las nueces, almendras y aceite de oliva para evitar la disminución de HDLc
	rs659366	UCP2	Portadores de DD	
	rs1801282	PPARY2	Portadores de CC	
	rs4994	ADRB3	Portadores de CC, CT	Controlar la ingesta elevada de Bofutsushosan para evitar una reducción de los niveles de HDL
Jugo de manzana	rs1800795	IL6	Portadores de C	Incluir en la alimentación diaria la ingesta de 750ml de jugo de manzana rica en polifenoles , así como alimentos ricos en polifenoles como la mora, tallo de apio, tomate para obtener una reducción de grasa corporal

Tabla 5 Test nutrigenético para la respuesta a compuestos bioactivos (continuación)

Bioactivo	SNP	Gen	Genotipo/fenotipo/alelo	Consejo nutrigenético
cafeína	rs 4680	COMT	Portadores de G	Mantener el consumo de 3mg de cafeína por Kg peso por día, durante 2 días con cara a evitar el aumento de los niveles de la presión arterial
	rs2229169	ADRA2B	Portadores de C	
	rs7412	APOE	Portadores de E4/4	Controlar la ingesta de cafeína , se recomienda consumir menos de 2,9 tazas de café por día para evitar un aumento de los niveles de colesterol total
	rs7412	APOE	Portadores de E4/3	
	rs7412	APOE	Portadores de E3/2	Se recomienda la ingesta de cafeína , 2,4 tazas de café por día con cara a optimizar los niveles de colesterol total
	rs2236624	ANDORA2A	Portadores de TT	Controlar la ingesta de cafeína , se recomienda consumir menos de 3mg de cafeína por Kg de paciente por día, con la finalidad de evitar un aumento en la presión arterial sistólica. Como comparación una taza de expreso contiene 80mg de cafeína
	rs2229169	ADRA2B	Portadores de A	
capsinoides	rs222741	TRPV1	Portadores de Val	Se recomienda la ingesta de 6mg de capsinoides por día, encontrada en pimiento verde, naranja y rojo, así como en la pimienta y chili con la finalidad de disminuir la grasa abdominal
	rs659366	UCP2	Portadores de A	

6. DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión bibliográfica sugieren recomendar la ingesta de componentes bioactivos de acuerdo al objetivo individual del paciente y el test genético. El estudio de los polimorfismos de los genes se está volviendo una herramienta primordial en las recomendaciones de los planes de nutrición y dietética. Se conoce que la variabilidad genética individual define la eficacia de los componentes bioactivos en la salud, lo que ha llevado al uso de diferentes técnicas moleculares de test nutrigenéticos para la identificación de marcadores para la prevención y tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades, así como para la personalización de las recomendaciones que se brindan durante la consulta por parte de los profesionales de salud y nutrición (Ayala & Emilia, 2007).

Los estudios de análisis de la interacción gen-dieta han permitido recolectar datos importantes sobre los diferentes genotipos/fenotipos y como estos responden a los diferentes componentes bioactivos asociados con la obesidad (Le Fur et al., 2004). En general se suele considerar que la ingesta de antioxidantes tiene un impacto significativo y son indispensables para mantener una buena salud a largo plazo (Martínez-Navarrete et al., 2008). Sin embargo, encontramos también polimorfismos genéticos que responden negativamente a algunos componentes bioactivos tal como el genotipo/fenotipo apoE4, el cual está asociado a la reducción de los niveles de HDL y aumento en la proporción LDL:HDL tras el tratamiento con quercetina. Egert et al sugieren que los datos deben confirmarse con estudios prospectivos, donde se valore el genotipo apoE como un determinante de la capacidad de respuesta a la quercetina (Egert et al., 2010). Además, la cantidad de este componente bioactivo utilizado en el estudio difícilmente se cubre con alimentos, por lo que se debería tener especial cuidado con el consumo de suplementos de quercetina mas no en la ingesta de fuentes alimentarias.

Otro ejemplo son los portadores del genotipo TT en el polimorfismo rs2236624 del receptor de adenosina, para los cuales la ingesta de 3mg de cafeína por Kg de peso puede aumentar la presión arterial sistólica; las limitaciones del estudio exponen el tamaño pequeño de la muestra y la población objetivo fueron hombres no fumadores, por lo que los datos no podrían extrapolarse a toda la población (Renda et al., 2012). Sin embargo, considerando las costumbres alimentarias y datos estadísticos que confirman que el 63% de la población española adulta bebe un promedio de 3,6 tazas

de café, estos datos pueden servir como referencias para prevenir la hipertensión arterial y para realizar estudios a futuro (appleTREE, s. f.).

Así también existen componentes bioactivos como el Bofutsushosan que pueden desarrollar efectos adversos tales como molestias gastrointestinales en pacientes con obesidad, aunque Park et al. mencionaron que se necesitan más estudios para dilucidar si los polimorfismos genéticos analizados contribuyen a esta respuesta adversa (Park et al., 2014). En el caso de los polimorfismos de UCP2 y PPAR γ 2 podemos destacar la reducción del peso corporal, colesterol total y colesterol HDL por lo que en las recomendaciones nutrigenéticas de la Tabla 5 incluimos fomentar el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos insaturados y equilibrar los efectos del componente bioactivo (Park et al., 2014).

Las matrices de recopilación de resultados de las interacciones entre las variantes génicas y los componentes bioactivos, permitieron desarrollar las matrices del test nutrigenético que se propone, con recomendaciones personalizadas. Este test ofrece información para el tratamiento y prevención de la obesidad y sus comorbilidades con bioactivos como coadyuvantes. Conocemos que los nutrientes de los alimentos son vitales para el funcionamiento celular, sin embargo, los compuestos bioactivos tienen un impacto significativo y son complementarios a las recomendaciones dietéticas que se pueden brindar en una consulta, con el objetivo de llegar a la meta de cada paciente de manera eficaz y mantener los resultados a largo plazo (Martínez-Navarrete et al., 2008). Las consultas de los profesionales de salud duran un promedio de veinte minutos, tiempo insuficiente para la atención personalizada y lectura de las interacciones de los genes, por tal razón se considera útil desarrollar el test nutrigenético como una herramienta para el cálculo de los planes nutricionales de los pacientes que acuden a consulta externa y aquellos que están hospitalizados. Así mismo para el diagnóstico del estado de nutrición, el análisis de la expresión de los genes relacionado con la ingesta de alimentos, debe considerarse un pilar fundamental para conocer el estado fisiopatológico de un paciente, ya que los genes no son los causantes directos de las enfermedades, pero sí nos predisponen a ellas (Calvar, 2015).

Aunque existen otros determinantes del estilo de vida tales como el consumo de alcohol, tabaquismo, las emociones, el estrés, actividad física, las horas de sueño y los fármacos que también tienen la capacidad de cambiar la expresión de algunos genes lo que indica que el trabajo en equipo multidisciplinario es importante para el tratamiento y prevención de las comorbilidades de la obesidad (Calvar, 2015). Así mismo se considera importante aportar al paciente un conjunto de recomendaciones nutricionales que incluyan la

reducción de la ingesta de sal, inclusión del aceite de pescado y patrones dietéticos basados en la dieta DASH o mediterránea, mismas que contienen variedad de frutas, vegetales y alimentos ricos en fibra para un tratamiento integral (Appel et al., 2006; Ayala & Emilia, 2007).

7. CONCLUSIONES

Tras la revisión bibliográfica que se realizó en la base de datos confiable PubMed se encontraron 33 compuestos bioactivos que demostraron tener evidencia de efectos en la obesidad en estudios realizados en humanos, de todos estos compuestos se encontró 8 bioactivos/extractos que demostraron tener interacciones con SNPs en 14 genes, asociados con la respuesta en la pérdida de peso, presión arterial sistólica y diastólica, cambios en la sensibilidad de insulina, perfil lipídico, medidas antropométricas que incluyen la circunferencia de cintura, abdomen y cadera. Todos los resultados obtenidos se expusieron en una matriz de Excel que relacionó a cada compuesto bioactivo, con el SNP, gen, genotipo, tipo de estudio, número de participantes, sexo y edad de los individuos y el resultado principal en una descripción puntual, se describió la respuesta y comparación de la interacción de cada alelo con la ingesta del compuesto bioactivo, así como la diferencia de respuesta en los individuos homocigotos y heterocigotos, además se encontró un estudio que relacionaba dos haplotipos en relación a la disminución de los niveles de LDL.

El análisis e interpretación de los resultados se realizó conjuntamente con la exposición y descripción de las matrices, lo que permitió elaborar una propuesta de un test genético en base a los polimorfismos identificados, donde se explicó sus posibles aplicaciones y limitaciones, siendo interesante la integración del estudio de la expresión génica como parte de la evaluación del estado de nutrición de los pacientes (Suverza & Haua, 2010), así como la utilización de una herramienta sobre la respuesta a compuestos bioactivos, que puede ayudar en las recomendaciones dietéticas brindadas en la consulta.

8. BIBLIOGRAFÍA

2017 MeSH Highlights. (s. f.). [Training Material and Manuals]. U.S. National Library of Medicine. Recuperado 9 de junio de 2021, de https://www.nlm.nih.gov/bsd/disted/clinics/mesh_2017.html

ADRA2B adrenoceptor alpha 2B [*Homo sapiens (human)*]*—Gene—NCBI*. (s. f.). Recuperado 8 de julio de 2021, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/151>

Adrenoceptor beta 3 de ADRB3 [*Homo sapiens (humano)*]*—Gen—NCBI*. (s. f.). Recuperado 8 de julio de 2021, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/155>

Alcaloide. (2020). En *Wikipedia, la enciclopedia libre*. <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Alcaloide&oldid=131106878>

Alimentos ricos en polifenoles. (s. f.). Recuperado 9 de junio de 2021, de <https://www.vitonica.com/alimentos-funcionales/alimentos-ricos-en-polifenoles>

Apolipoproteína E. (2020). En *Wikipedia, la enciclopedia libre*. https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Apolipoprote%C3%ADna_E&oldid=123486832

Appel, L. J., Brands, M. W., Daniels, S. R., Karanja, N., Elmer, P. J., Sacks, F. M., & American Heart Association. (2006). Dietary approaches to prevent and treat hypertension: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 47(2), 296-308. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000202568.01167.B6>

appleTREE. (s. f.). *Consumir 4 o 5 tazas de café al día reduce un 14% el riesgo de muerte*. Fundación Española del Corazón. Recuperado 4 de julio de 2021, de <https://fundaciondelcorazon.com/prensa/notas-de-prensa/2509-consumir-4-o-5-tazas-de-cafe-dia-reduce-14-riesgo-de-muerte.html>

Así debes cocinar las verduras para potenciar sus antioxidantes y minimizar la pérdida de vitaminas. (2020, marzo 23). abc. https://www.abc.es/salud/abci-debes-cocinar-verduras-para-potenciar-antioxidantes-y-minimizar-perdida-vitaminas-202003231443_noticia.html

Ayala, G., & Emilia, A. (2007). Nutrigenómica y nutrigenética. *Offarm*, 26(4), 78-85.

Borel, P., & Desmarchelier, C. (2018). Bioavailability of Fat-Soluble Vitamins and Phytochemicals in Humans: Effects of Genetic Variation. *Annual Review of Nutrition*, 38, 69-96. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082117-051628>

Calvar, A. N. (2015, junio 2). La comida del futuro. *El País*.
https://elpais.com/elpais/2015/06/01/eps/1433169848_895382.html

De Lorenzo, A., Soldati, L., Sarlo, F., Calvani, M., Di Lorenzo, N., & Di Renzo, L. (2016). New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World Journal of Gastroenterology*, 22(2), 681-703. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.681>

de Roos, B. (2013). Personalised nutrition: Ready for practice? *The Proceedings of the Nutrition Society*, 72(1), 48-52. <https://doi.org/10.1017/S0029665112002844>

Egert, S., Boesch-Saadatmandi, C., Wolfram, S., Rimbach, G., & Müller, M. J. (2010). Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype. *The Journal of Nutrition*, 140(2), 278-284. <https://doi.org/10.3945/jn.109.117655>

EL COLESTEROL FORMA ÁCIDOS BILIARES. (s. f.). Recuperado 7 de julio de 2021, de <http://www.medicina.uat.edu.mx/bioquimica/lipidos/colab.htm>

El estrés crónico pone tu salud en riesgo. (s. f.). Mayo Clinic. Recuperado 7 de julio de 2021, de <https://www.mayoclinic.org/es-es/healthy-lifestyle/stress-management/in-depth/stress/art-20046037>

El pimiento, un alimento saludable / Oreto Fayos. (s. f.). Recuperado 9 de junio de 2021, de <http://www.ricagroalimentacion.es/post/el-pimiento-un-alimento-saludable-oreto-fayos-255092>

Enterocito. (2021). En *Wikipedia, la enciclopedia libre*. <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Enterocito&oldid=132995004>

Esteroles: Estructura, funciones y ejemplos. (s. f.). Recuperado 9 de junio de 2021, de <https://www.lifeder.com/esteroles/>

Figura 1. Estructura química de EGCG. (s. f.). ResearchGate. Recuperado 9 de junio de 2021, de https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Estructura-quimica-de-EGCG_fig1_312179755

FoodData Central. (s. f.). Recuperado 26 de mayo de 2020, de <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/381183/nutrients>

Gen | NHGRI. (s. f.). Genome.gov. Recuperado 2 de julio de 2021, de <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Gen>

González Jiménez, E. (2011). Genes y obesidad: Una relación de causa-consecuencia. *Endocrinología y Nutrición*, 58(9), 492-496. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.06.004>

Gottau, G. (2012, mayo 21). *Alimentos ricos en esteroides para reducir el colesterol en el organismo*. Vitónica. <https://www.vitonica.com/alimentos-funcionales/alimentos-ricos-en-esteroides-para-reducir-el-colesterol-en-el-organismo>

Guh, D. P., Zhang, W., Bansback, N., Amarsi, Z., Birmingham, C. L., & Anis, A. H. (2009). The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, *9*, 88. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-88>

Kim, D. S., Marsillach, J., Furlong, C. E., & Jarvik, G. P. (2013). Pharmacogenetics of paraoxonase activity: Elucidating the role of high-density lipoprotein in disease. *Pharmacogenomics*, *14*(12), 1495-1515. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.147>

Le Fur, S., Le Stunff, C., Dos Santos, C., & Bougnères, P. (2004). The common -866 G/A polymorphism in the promoter of uncoupling protein 2 is associated with increased carbohydrate and decreased lipid oxidation in juvenile obesity. *Diabetes*, *53*(1), 235-239. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.1.235>

Martínez-Navarrete, N., Camacho Vidal, M. del M., & Martínez Lahuerta, J. J. (2008). Los compuestos bioactivos de las frutas y sus efectos en la salud. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*, *12*(2), 64-68.

MeSH Highlights. (2017). *US National Library of Medicine 2017* [Training Material and Manuals]. https://www.nlm.nih.gov/bsd/disted/clinics/mesh_2017.html

Miembro 8 de la subfamilia G del casete de unión de ATP ABCG8 [Homo sapiens (humano)]—Gene—NCBI. (s. f.). Recuperado 8 de julio de 2021, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/64241>

Milenkovic, D., Morand, C., Cassidy, A., Konic-Ristic, A., Tomás-Barberán, F., Ordovas, J. M., Kroon, P., De Caterina, R., & Rodriguez-Mateos, A. (2017). Interindividual Variability in Biomarkers of Cardiometabolic Health after Consumption of Major Plant-Food Bioactive Compounds and the Determinants Involved. *Advances in Nutrition*, *8*(4), 558-570. <https://doi.org/10.3945/an.116.013623>

NPC1L1. (2020). En *Wikipedia*. <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=NPC1L1&oldid=992941672>

Obesidad y sobrepeso. (s. f.). Recuperado 6 de mayo de 2021, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

Park, J., Bose, S., Hong, S.-W., Lee, D.-K., Yoo, J.-W., Lim, C.-Y., Lee, M., & Kim, H. (2014). Impact of GNB3-C825T, ADRB3-Trp64Arg, UCP2-3'UTR 45 bp del/ins, and

PPAR γ -Pro12Ala Polymorphisms on Bofutsushosan Response in Obese Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Medicinal Food*, 17(5), 558-570. <https://doi.org/10.1089/jmf.2013.2836>

Potencial de los polifenoles de la dieta (extraíbles y no extraíbles) en la prevención de enfermedades cardiometabólicas—Anales RANM. (2020, marzo 10). *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina de España*. https://analesranm.es/revista/2019/136_03/13603rev11

PubChem. (s. f.-a). *PPARG - peroxisome proliferator activated receptor gamma (human)*. Recuperado 8 de julio de 2021, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/PPARG/human>

PubChem. (s. f.-b). *TRPV1—Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (human)*. Recuperado 8 de julio de 2021, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/TRPV1/human>

Receptor de adenosina A2a ADORA2A [Homo sapiens (humano)]—Gene—NCBI. (s. f.). Recuperado 8 de julio de 2021, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/135>

Renda, G., Zimarino, M., Antonucci, I., Tatasciore, A., Ruggieri, B., Bucciarelli, T., Prontera, T., Stuppia, L., & De Caterina, R. (2012). Genetic determinants of blood pressure responses to caffeine drinking. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(1), 241-248. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.018267>

Research, C. for D. E. and. (2019, abril 21). *Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies*. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/food-effect-bioavailability-and-fed-bioequivalence-studies>

Rizzi, F., Conti, C., Dogliotti, E., Terranegra, A., Salvi, E., Braga, D., Ricca, F., Lupoli, S., Mingione, A., Pivari, F., Brasacchio, C., Barcella, M., Chittani, M., D'Avila, F., Turiel, M., Lazzaroni, M., Soldati, L., Cusi, D., & Barlassina, C. (2016). Interaction between polyphenols intake and PON1 gene variants on markers of cardiovascular disease: A nutrigenetic observational study. *Journal of Translational Medicine*, 14. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0941-6>

rs1801282 RefSNP Report—DbSNP - NCBI. (s. f.). Recuperado 25 de junio de 2021, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1801282>

rs1801282 related genes—GeneCards Search Results. (s. f.). Recuperado 25 de junio de 2021, de <https://www.genecards.org/Search/Keyword?queryString=rs1801282>

Snitker, S., Fujishima, Y., Shen, H., Ott, S., Pi-Sunyer, X., Furuhashi, Y., Sato, H., & Takahashi, M. (2009). Effects of novel capsinoid treatment on fatness and energy metabolism in humans: Possible pharmacogenetic implications. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *89*(1), 45-50. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26561>

SNPedia. (s. f.). Recuperado 25 de junio de 2021, de [https://www.snpedia.com/index.php/Subunidad_beta_5_de_la_proteína_GNB5_G_\[Homo_sapiens_\(humano\)\]—Gen—NCBI](https://www.snpedia.com/index.php/Subunidad_beta_5_de_la_proteína_GNB5_G_[Homo_sapiens_(humano)]—Gen—NCBI). (s. f.). Recuperado 8 de julio de 2021, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10681>

Suverza, A., & Haua, K. (2010). *El ABCD De La Evaluación Del Estado de Nutrición* (Primera). McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A.

Torrades, S. (2002). Diversidad del genoma humano: Los polimorfismos. *Offarm*, *21*(5), 122-125.

UCP2 uncoupling protein 2 [Homo sapiens (human)]—Gene—NCBI. (s. f.). Recuperado 8 de julio de 2021, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7351>

Zhao, H. L., Houweling, A. H., Vanstone, C. A., Jew, S., Trautwein, E. A., Duchateau, G. S. M. J. E., & Jones, P. J. H. (2008). Genetic variation in ABC G5/G8 and NPC1L1 impact cholesterol response to plant sterols in hypercholesterolemic men. *Lipids*, *43*(12), 1155-1164. <https://doi.org/10.1007/s11745-008-3241-y>

Zhong, V. W., Kuang, A., Danning, R. D., Kraft, P., van Dam, R. M., Chasman, D. I., & Cornelis, M. C. (2019). A genome-wide association study of bitter and sweet beverage consumption. *Human Molecular Genetics*, *28*(14), 2449-2457. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz061>