

Diseño de un test nutrigenético para predecir la respuesta a bioactivos dietéticos de potencial interés en el control de la obesidad y sus comorbilidades

Design of a nutrigenetic test to predict the response to potential dietary bioactives interest in controlling obesity and its comorbidities

*CALDERÓN ABAD PAULA CATALINA

Magister en Nutrigenómica y Nutrición Personalizada
Mención Investigación en Nutrigenómica y Nutrición Personalizada
Universidad de las Islas Baleares
paula.calderón@ucuenca.edu.ec

Recibido: 04/05/2022. Aceptado para publicación: 12/07/2022

RESUMEN

Objetivo: Elaborar un test nutrigenético para predecir la respuesta a bioactivos dietéticos de potencial interés en el control de la obesidad y sus comorbilidades.

Métodos: El artículo se basó en una búsqueda bibliográfica empleando dos ecuaciones de búsqueda. Las ecuaciones permitieron identificar criterios relevantes sobre la influencia de los polimorfismos en las recomendaciones dietéticas para el control de la obesidad y sus comorbilidades.

Resultados: La búsqueda bibliográfica permitió encontrar 25 interacciones de 8 tipos de bioactivos/extractos con 20 polimorfismos de nucleótido único (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 y sus comorbilidades. Entre las interacciones

identificadas, se destaca el papel protector frente a enfermedades cardiovasculares de la quercetina en el genotipo de la apolipoproteína E, la relación de la ingesta de esteroides vegetales, los haplotipos del gen NPC1L1 y la disminución de colesterol LDL así como las interacciones entre SNPs de UCP2 y la respuesta al extracto Bofutsushoan en la disminución de la grasa abdominal.

Conclusiones: Aunque los estudios sobre las diferentes interacciones son limitados, la integración del estudio de la expresión génica como parte de la evaluación del estado de nutrición de los pacientes 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.

PALABRAS CLAVE: Componentes bioactivos, polimorfismos, polimorfismos de nucleótido único, SNP, dieta, gen, obesidad

ABSTRACT

Aim: Develop a nutrigenetic test to predict the response to dietary bioactives of potential interest in the control of obesity and its comorbidities.

Methods: The article was based on a literature search using two search equations. The equations made it possible to identify relevant criteria on the influence of polymorphisms in dietary recommendations for the control of obesity and its comorbidities.

Results: The bibliographic search allowed us to find 25 interactions of 8 types of bioactives/extracts with 20 single nucleotide polymorphisms (SNPs) in 14 genes. These interactions were recorded in a Microsoft Excel matrix to facilitate understanding of the influence of genetic variants on the response to bioactives in obesity and its comorbidities. Among the interactions identified, the protective role of quercetin in the apolipoprotein E genotype against cardiovascular diseases, the relationship between the intake of plant sterols, the haplotypes of the NPC1L1 gene and the reduction of LDL cholesterol, as well as the interactions between UCP2 SNPs and the response to Bofutsushoan extract in the reduction of abdominal fat.

Conclusions: Although the studies on the different interactions are limited, the integration of the gene expression study as part of the evaluation of the nutritional status of the patients could be useful for the personalization of the recommendations provided during the consultation by the patients. health and nutrition professionals.

KEYWORDS: Bioactive components, polymorphisms, SNP, diet, gene, obesity

INTRODUCCIÓN

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 (1).

Entre las causas del sobrepeso y la obesidad destaca principalmente el desequilibrio energético entre calorías consumidas y gastadas (2). Los múltiples 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) (1,3,4). Además, la hipertensión arterial y diabetes mellitus 2 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 (4). La nutrición es la base para prevenir o tratar todas las complicaciones mencionadas.

Los alimentos aportan nutrientes (carbohidratos, proteínas, grasas, vitaminas y minerales) a la célula para mantener sus funciones vitales. Los alimentos, especialmente 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 evitar el estrés oxidativo y mantener una buena salud a largo plazo (5).

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 se destacan los polifenoles, los esteroides vegetales, las



xantinas y los extractos de plantas medicinales (5).

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 (6). 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 polimorfismos de nucleótido único (SNP por su denominación en inglés: single-nucleotide polymorphism). 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 (7). 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. El efecto fenotípico no depende de un solo polimorfismo sino en el conjunto de éstos (8) (Figura 1).

Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) y de genes candidatos (CGAS) han identificado 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 o biodisponibilidad (9). Cuando hablamos de biodisponibilidad nos referimos a la fracción y velocidad a la cual un compuesto activo alcanza la diana terapéutica (10). 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 y se dirige al intestino delgado donde ocurre la absorción de los componentes bioactivos que pasarán a la sangre y por la vena porta hasta llegar al hígado (11).

La biodisponibilidad varía según la categoría de los compuestos bioactivos, su fuente alimentaria y la forma de procesar los alimentos previa al consumo (12). 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 (12).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica mediante la construcción y aplicación de dos ecuaciones de búsqueda específicas en la base de datos PubMed. La primera ecuación de búsqueda incluyó los términos: “dietary bioactive [Title/Abstract] AND obesity [Title/Abstract]” y la segunda: “nombre del componente [Title/Abstract] AND obesity [Title/Abstract] AND genetic polymorphism”.

Los criterios de inclusión para la selección de artículos fueron: a) idioma inglés y b) estudios enfocados en la respuesta genética a componentes bioactivos dietéticos en el control de la obesidad en humanos y sus comorbilidades.

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. La información de interés se registró en una matriz de Microsoft Excel, donde se asociaron 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 (14-16).

Esta revisión se centra en la asociación entre los componentes bioactivos y la variabilidad interindividual en obesidad y sus comorbilidades, con la finalidad de sintetizar la información y elaborar un test nutrigenético que pueda ser de utilidad a los profesionales de la 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 (17) y en la página informativa Vitónica (18).

RESULTADOS

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

La búsqueda bibliográfica permitió encontrar 25 interacciones de 8 tipos de bioactivos/extractos con 20 SNPs en 14 genes. La influencia de las variantes genéticas identificadas en la respuesta a cada familia de bioactivos considerada en la obesidad y sus comorbilidades se resume en las Tablas 1, 2, 3 y 4.

En la familia de los flavonoides 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 (19,20). La ingesta de antocianinas aumenta los niveles de colesterol HDL, el incremento de 1mg de HDL en sangre, 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. 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) (20).

La quercetina podría tener un papel protector frente a las enfermedades cardiovasculares dependiendo del genotipo/fenotipo de la apolipoproteína E (apoE). La 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 (21). La ingesta de quercetina se relacionó con una reducción significativa de la presión arterial sistólica para el fenotipo apoE3 (clasificación para personas con genotipo E3/E3. 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) (21). El genotipo apoE3/2 se relaciona con niveles de colesterol total más bajos que los genotipos apoE4/4 y apoE4/3 tras la ingesta de cafeína, lo que significa que para estos dos últimos genotipos 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. Para el genotipo apoE3/2, la cafeína muestra un papel protector. Cabe mencionar que en este estudio no diferenciaron entre los tipos de café normal o descafeinado, por lo que se requieren estudios adicionales que analicen esta relación (Tabla 4). La recomendación nutricional sobre la ingesta de cafeína y quercetina debe basarse en el fenotipo de la apolipoproteína de cada paciente para prevenir comorbilidades de la obesidad, tales como hipertensión arterial y eventos coronarios (12).

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 (22). El consumo de Epigallocatequina galato (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 debe tener especial cuidado en los portadores del alelo G, ya que puede ser contraproducente y desarrollar hiperinsulinemia (Tabla 1) (12).

Influencia de las variantes genéticas en la respuesta a esteroides vegetales en la obesidad

La ingesta de esteroides vegetales se relaciona con una mejoría en el perfil lipídico en los pacientes con obesidad, al relacionarse con la proteína NPC1L1 que se encuentra en las células del tracto gastrointestinal y participa regulando la absorción del colesterol. Una limitación importante en este estudio es la exclusión de mujeres. Los polimorfismos encontrados en NPC1L1 son haplotipos, es decir, combinaciones de SNPs que se presentan conjuntamente, en tanto que si el paciente tiene el polimorfismo rs523613 G > A, también tendrá el rs2072183 C > G, por lo que la ingesta de esteroides vegetales mantendría la reducción de LDL en ambos polimorfismos (23,24). La proteína codificada por el gen ABCG8 también actúa a nivel intestinal, promoviendo la excreción de colesterol y facilitando el transporte de esteroides de regreso al lumen, se ve que el cambio de alelos C > A contribuye a una mejor respuesta del gen y disminución de colesterol LDL (Tabla 2) (25).

La enzima colesterol 7- α -hidroxilasa, que participa en la biosíntesis de ácidos biliares también responde positivamente a los esteroides vegetales, generando un incremento de ácidos biliares intestinales y la disminución de los niveles de colesterol en sangre (Tabla 2) (26).

Influencia de las variantes genéticas en la respuesta a extractos de plantas en la obesidad

En la Tabla 3 se resumen las respuestas a los extractos de plantas medicinales. El extracto Bofutsushosan también podría incluirse como parte de las

recomendaciones nutricionales por la asociación con la proteína que codifica el gen ADRB3, receptor localizado en el tejido adiposo que regula la lipólisis y termogénesis (27). También el extracto se relaciona con el gen GNB3 que codifica receptores y efectores de transducción de señales relacionados con el tejido adiposo (28). La proteína codificada por el gen PPAR γ 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 (29).

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 los problemas gastrointestinales son efectos adversos conocidos del consumo de este extracto, los autores del estudio aseguran que no hubo impacto tóxico en la función hepática o renal de los participantes (Tabla 3) (30).

La UCP2, una proteína que facilita la transferencia de aniones entre las membranas de la mitocondria, se expresa especialmente en el músculo esquelético y cumple un papel importante en la termogénesis (31). Una asociación de respuesta de esta proteína con el extracto Bofutsushosan y los capsinoides se ha identificado, al promover la disminución de la grasa abdominal (32).

Influencia de las variantes genéticas en la respuesta a otros compuestos en la obesidad

La capsaicina también ha demostrado tener relación con TRPV1, el receptor de capsinoides que se activa por aumentos de temperatura producida comúnmente por la ingesta de alimentos picantes (33). La ingesta de capsinoides tienen 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 (Tabla 4) (32).

En cuanto a la ingesta de cafeína, existe una respuesta por parte del receptor adrenérgico alfa 2B que regula la liberación de adrenalina y noradrenalina y su correspondiente efecto en la presión arterial. El alelo C parece no mostrar respuesta en la liberación de estas hormonas tras la ingesta de cafeína (34). La proteína codificada por el gen ADORA2A desempeña un papel en el ritmo cardíaco, circulación y flujo renal. Tras la ingesta de cafeína, los homocigotos TT han demostrado tener una mayor actividad de este gen (Tabla 4) (35).

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 (36). Aunque ha demostrado tener una respuesta positiva a la presencia de polifenoles, éstos pueden disminuir el porcentaje de grasa corporal de manera significativa, lo que indica que para los pacientes con obesidad con el alelo C del gen IL6, la ingesta de jugo de manzana puede incluirse en las recomendaciones nutricionales para estos pacientes (Tabla 4) (37).

Todos estos resultados obtenidos de la revisión bibliográfica han permitido crear una propuesta de un test en base a los polimorfismos identificados, determinando sus limitaciones y aplicaciones nutricionales (Tabla 5). 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.

DISCUSIÓN

Los resultados de esta revisión bibliográfica sugieren recomendar la ingesta de componentes bioactivos en base a un test genético. El estudio de los polimorfismos de los genes se está constituyendo en 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 para

la identificación de marcadores para la prevención y tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades, así como para la personalización de test nutrigenéticos de las recomendaciones que se brindan durante la consulta por parte de los profesionales de salud y nutrición (38).

Los estudios de análisis de la interacción gen-dieta han permitido recolectar datos importantes sobre los diferentes genotipos/fenotipos y cómo éstos responden a los diferentes componentes bioactivos, como por ejemplo el polimorfismo rs659366 del gen UCP2 asociado con el desarrollo de la obesidad, se ha visto regulado positivamente por la ingesta de capsinoides, con beneficios en la oxidación lipídica y la pérdida del tejido adiposo a nivel abdominal (39).

Estos resultados podrían indicar que la ingesta de antioxidantes tiene un impacto significativo y son indispensables para mantener una buena salud a largo plazo (5). Sin embargo, existen polimorfismos genéticos que responden negativamente a algunos componentes bioactivos. Tal es el caso de la apoE4, asociada 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 (21). 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 relevante lo constituyen los portadores de alelos homocigotos TT en el polimorfismo rs2236624 del receptor de adenosina, para los cuales la ingesta de 3mg de cafeína/ Kg de peso, puede aumentar la presión arterial sistólica. Las limitaciones del estudio exponen el tamaño pequeño de la muestra y el hecho de que la población objetivo fueron hombres no fumadores, por lo que los datos no podrían extrapolarse a toda la población (40). Sin embargo, considerando las costumbres alimentarias y datos estadísticos que reportan que el 63% de la población

española adulta bebe un promedio de 3,6 tazas de café, estos datos pueden servir como referencia para prevenir la hipertensión arterial y también para el desarrollo de estudios comparativos en Ecuador (41).

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 (30). En el caso de los polimorfismos de UCP2 y PPAR2 se destaca la reducción del peso corporal, colesterol total y colesterol HDL, por lo que en las recomendaciones nutrigenéticas de la Tabla 7 se incluye la recomendación de fomentar el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos insaturados y equilibrar los efectos del componente bioactivo (30).

La información registrada en este estudio permitió la elaboración de un test nutrigenético con recomendaciones personalizadas para el tratamiento y prevención de la obesidad y sus comorbilidades. 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 individualizada, con resultados efectivos y permanentes (5). Las consultas de los profesionales de salud tienen una duración promedio de veinte minutos, tiempo insuficiente para la atención personalizada y lectura de las interacciones de los genes. Por tal motivo, la aplicación del test nutrigenético se sugiere como una herramienta útil para el cálculo de los planes nutricionales de los pacientes ambulatorios y hospitalizados.

Así mismo para el diagnóstico del estado nutricional, el análisis de la expresión de genes relacionada 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 predisponen a ellas (42).

Existen otros determinantes del estilo de vida tales como el consumo de alcohol, tabaquismo, las emociones, el estrés, la actividad física, las horas de sueño y los fármacos que también tienen la capacidad de cambiar la expresión de algunos genes. Esto indica que el trabajo en equipo multidisciplinario es importante para el tratamiento y prevención de la obesidad y sus comorbilidades (42). 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 (38,43).

CONCLUSIONES

Tras la revisión bibliográfica que se realizó en la base de datos PubMed se encontraron 33 compuestos bioactivos que demostraron tener evidencia de los efectos en la obesidad en estudios clínicos. Los resultados obtenidos se presentan en Tablas, a manera de resúmenes en los que se detallan el compuesto bioactivo, 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 describe 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 heterocigoto. Adicionalmente se identificó un estudio que asocia dos haplotipos con la disminución de los niveles de LDL.

El análisis e interpretación de la información recolectada permitió la elaboración de un test genético en base a los polimorfismos identificados. En el test se detallan sus posibles aplicaciones y limitaciones. Se sugiere la aplicación de este test nutrigenético como una herramienta útil en la evaluación integral del estado nutricional del paciente.

ANEXOS

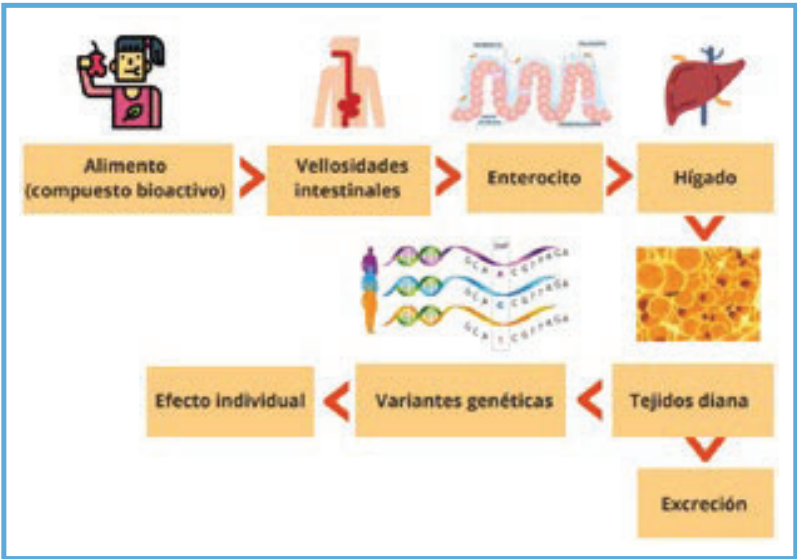


FIGURA 1. Variabilidad interindividual y la respuesta del efecto

Las variantes genéticas afectan a la biodisponibilidad de un compuesto bioactivo y por tanto a la respuesta del efecto. La variabilidad interindividual puede encontrarse en la capacidad de absorción (enterocito), forma de metabolismo (hígado) o en los tejidos diana de cada individuo.

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	Nº 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	



Antocianinas	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)	(Rizzi et al., 2016)
	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 (2 mm/dL)	
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 150 mg/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 150 mg/d de quercetina, en portadores de apoE3 no se encontraron reducciones significativas de de cHDL	
EGCG	rs4680	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 836 mg de EGCG (en 6.2 mmHg la sistólica y 7.7 mmHg la diastólica)	Milenkovic et al., 2017; Miller et al., 2011)
	rs4680	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 836 mg de EGCG, no hay diferencia en los niveles de glucosa plasmática	
	rs4680	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)

Se elaboró 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.

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

Bioactivo	SNP	Gen	Nombre del gen	Genotipo Fenotipo	Tipo de estudio	Nº 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. Haplotipo 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. Haplotipo con rs2072183 C > G	

Se elaboró 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.

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	Nº del estudio	Sexo	Edad	Población	Resultado principal	Cita del estudio
Bofutsushosan	rrs4994	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		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	88		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)

Se elaboró 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.

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	Nº 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	Dina-marca	Portadores de apoE32 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	ADRA 2B	receptor adrenérgico alfa 2B	A>C; Ins>Del	Experim-ental	110	hombres	18-40	Descen-dencia Europea	Portadores del alelo C evitan el aumento de la presión arterial tras la ingesta de 3 mg 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	Experim-ental	110	hombres	18-40	Descen-dencia Europea	Homocigotos TT muestran un aumento más significativo de la presión arterial sistólica tras la ingesta de 3 mg de cafeína por Kg peso durante 2 días	
capsinoides	rs222741	TRPV1	receptor vanilloide 1	Val >Ile; Val585Ile	Experim-ental	80	ambos	30-60	EEUU	Portadores del alelo Val relacionado con una mayor disminución de la grasa abdominal tras la ingesta de 6 mg/d de capsinoides, homocigotos Ile no perdieron grasa abdominal significativa	(Snitker et al., 2009)
	rs659366	UCP2	proteína de desacoplamiento 2	G > A; Ala55 > Val	Experim-ental	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	

Se elaboró 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.



TABLA 5.
Test nutrigenético para la respuesta a compuestos bioactivos

Bioactivo	SNP	Gen	Genotipo/fenotipo/alelo	Consejo nutrigenético
Antocianinas	rs854549	PON1	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	AA	
	rs854552	PON1	Portadores de T	
	rs854572	PON1	GG	
Quercetina	rs429358	APOE	E3/3	Aumentar la ingesta de alimentos ricos en quercetina tales como el ajo, tomate de jardín y pimienta 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	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	rs4680	COMT	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
	rs4680	COMT	GG	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
Esteroles vegetales	rs2072183	NPC1L1	Portadores de G	Incluir la ingesta de 2g de esteroides 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	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 G	
	rs659366	UCP2	DD	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
	rs1801282	PPARY2	CC	
	rs4994	ADRB3	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
cafeína	rs4680	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	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	TT	Controlar la ingesta de cafeína, se recomienda consumir menos de 3 mg 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 80 mg 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 pimienta verde, naranja y rojo, así como en la pimienta y chili con la finalidad de disminuir la grasa abdominal
	rs659366	UCP2	Portadores de A	

La variabilidad genética modifica la respuesta a los componentes bioactivos de los alimentos. 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. El test permite brindar consejería nutricional personalizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Lorenzo A, Soldati L, Sarlo F, Calvani M, Di Lorenzo N, Di Renzo L. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J Gastroenterol*. 14 de enero de 2016;22(2):681-703.
2. Obesidad y sobrepeso [Internet]. [citado 5 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. González Jiménez E. Genes y obesidad: una relación de causa-consecuencia. *Endocrinol Nutr*. 1 de noviembre de 2011;58(9):492-6.
4. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 25 de marzo de 2009;9:88.
5. Martínez-Navarrete N, Camacho Vidal M del M, Martínez Lahuerta JJ. Los compuestos bioactivos de las frutas y sus efectos en la salud. *Rev Esp Nutr Hum Diet*. 1 de mayo de 2008;12(2):64-8.
6. Gen | NHGRI [Internet]. Genome.gov. [citado 2 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Gen>
7. Torrades S. Diversidad del genoma humano: los polimorfismos. *Offarm*. 1 de mayo de 2002;21(5):122-5.
8. Borel P, Desmarchelier C. Bioavailability of Fat-Soluble Vitamins and Phytochemicals in Humans: Effects of Genetic Variation. *Annu Rev Nutr*. 21 de agosto de 2018;38:69-96.
9. de Roos B. Personalised nutrition: ready for practice? *Proc Nutr Soc*. febrero de 2013;72(1):48-52.
10. Research C for DE and. Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2019 [citado 18 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/food-effect-bioavailability-and-fed-bioequivalence-studies>
11. Enterocito. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2021 [citado 5 de julio de 2021]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Enterocito&oldid=132995004>
12. Milenkovic D, Morand C, Cassidy A, Konic-Ristic A, Tomás-Barberán F, Ordovas JM, et al. Interindividual Variability in Biomarkers of Cardiometabolic Health after Consumption of Major Plant-Food Bioactive Compounds and the Determinants Involved. *Adv Nutr*. 6 de julio de 2017;8(4):558-70.
13. 2016 MeSH Highlights [Internet]. U.S. National Library of Medicine; [citado 16 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.nlm.nih.gov/bsd/disted/clinics/mesh_2016.html
14. rs1801282 RefSNP Report - dbSNP - NCBI [Internet]. [citado 24 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1801282>
15. rs1801282 related genes - GeneCards Search Results [Internet]. [citado 24 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.genecards.org/Search/Keyword?queryString=rs1801282>
16. SNPedia [Internet]. [citado 24 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.snpedia.com/index.php/>
17. FoodData Central [Internet]. [citado 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/381183/nutrients>
18. Gottau G. Alimentos ricos en esteroides para reducir el colesterol en el organismo [Internet]. Vitónica. 2012 [citado 13 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.vitonica.com/alimentos-funcionales/alimentos-ricos-en-esteroides-para-reducir-el-colesterol-en-el-organismo>
19. Kim M, Yoo HJ, Kim M, Ahn HY, Park J, Lee SH, et al. Associations among oxidative stress, Lp-PLA activity and arterial stiffness according to blood pressure status at a 3.5-year follow-up in subjects with prehypertension. *Atherosclerosis* [Internet]. 201702 [citado 14 de noviembre de 2018];257. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.006>
20. Rizzi F, Conti C, Dogliotti E, Terranegra A, Salvi E, Braga D, et al. Interaction between polyphenols intake and PON1 gene variants on markers of cardiovascular disease: a nutrigenetic observational study. *J Transl Med* [Internet]. 23 de junio de 2016 [citado 9 de junio de 2021];14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918189/>
21. Egert S, Boesch-Saadatmandi C, Wolfram S, Rimbach G, Müller MJ. Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype. *J Nutr*. febrero de 2010;140(2):278-84.
22. El estrés crónico pone tu salud en riesgo [Internet]. Mayo Clinic. [citado 7 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/healthy-living/stress/expert-answers/stress/faq-20058101>

mayoclinic.org/es-es/healthy-lifestyle/stress-management/in-depth/stress/art-20046037

23. NPC1L1. En: Wikipedia [Internet]. 2020 [citado 7 de julio de 2021]. Disponible en: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=NPC1L1&oldid=992941672>

24. Zhao HL, Houweling AH, Vanstone CA, Jew S, Trautwein EA, Duchateau GSMJE, et al. Genetic variation in ABC G5/G8 and NPC1L1 impact cholesterol response to plant sterols in hypercholesterolemic men. *Lipids*. diciembre de 2008;43(12):1155-64.

25. Miembro 8 de la subfamilia G del casete de unión de ATP ABCG8 [Homo sapiens (humano)] - Gene - NCBI [Internet]. [citado 8 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/64241>

26. EL COLESTEROL FORMA ÁCIDOS BILIARES [Internet]. [citado 7 de julio de 2021]. Disponible en: <http://www.medicina.uat.edu.mx/bioquimica/lipidos/colab.htm>

27. Adrenoceptor beta 3 de ADRB3 [Homo sapiens (humano)] - Gen - NCBI [Internet]. [citado 8 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/155>

28. Subunidad beta 5 de la proteína GNB5 G [Homo sapiens (humano)] - Gen - NCBI [Internet]. [citado 8 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10681>

29. PubChem. PPARG - peroxisome proliferator activated receptor gamma (human) [Internet]. [citado 8 de julio de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/PPARG/human>

30. Park J, Bose S, Hong SW, Lee DK, Yoo JW, Lim CY, et al. Impact of GNB3-C825T, ADRB3-Trp64Arg, UCP2-3'UTR 45 bp del/ins, and PPARγ-Pro12Ala Polymorphisms on Bofutsushosan Response in Obese Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Med Food*. 1 de mayo de 2014;17(5):558-70.

31. UCP2 uncoupling protein 2 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [citado 8 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7351>

32. Snitker S, Fujishima Y, Shen H, Ott S, Pi-Sunyer X, Furuhashi Y, et al. Effects of novel capsinoid treatment on fatness and energy metabolism in humans: possible pharmacogenetic implications. *Am J Clin Nutr*. enero de 2009;89(1):45-50.

33. PubChem. TRPV1 - transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (human) [Internet]. [citado 8 de julio de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/TRPV1/human>

34. ADRA2B adrenoceptor alpha 2B [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [citado 8 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/151>

35. Receptor de adenosina A2a ADORA2A [Homo sapiens (humano)] - Gene - NCBI [Internet]. [citado 8 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/135>

36. IL6 interleucina 6 [Homo sapiens (humano)] - Gen - NCBI [Internet]. [citado 8 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3569>

37. Barth SW, Koch TCL, Watzl B, Dietrich H, Will F, Bub A. Moderate effects of apple juice consumption on obesity-related markers in obese men: impact of diet-gene interaction on body fat content. *Eur J Nutr*. octubre de 2012;51(7):841-50.

38. Ayala G, Emilia A. Nutrigenómica y nutrigenética. *Offarm*. 1 de abril de 2007;26(4):78-85.

39. Le Fur S, Le Stunff C, Dos Santos C, Bougnères P. 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*. enero de 2004;53(1):235-9.

40. Renda G, Zimarino M, Antonucci I, Tatasciore A, Ruggieri B, Bucciarelli T, et al. Genetic determinants of blood pressure responses to caffeine drinking. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 de enero de 2012;95(1):241-8.

41. appleTREE. Consumir 4 o 5 tazas de café al día reduce un 14% el riesgo de muerte [Internet]. Fundación Española del Corazón. [citado 4 de julio de 2021]. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/prensa/notas-de-prensa/2509-consumir-4-o-5-tazas-de-cafe-dia-reduce-14-riesgo-de-muerte.html>

42. Calvar AN. La comida del futuro. *El País* [Internet]. 2 de junio de 2015 [citado 12 de julio de 2021]; Disponible en: https://elpais.com/elpais/2015/06/01/eps/1433169848_895382.html

43. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM, et al. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. febrero de 2006;47(2):296-308.