



FACULTAD DE MEDICINA. GRADO EN NUTRICIÓN
HUMANA Y DIETÉTICA

TRABAJO DE FIN DE GRADO:
“GENES, NUTRIENTES Y
ENFERMEDADES. LA NUTRICIÓN
PERSONALIZADA, EL FUTURO DE LA
ALIMENTACIÓN”

Autora : Camino Gutiérrez Arrojo

Tutor : Francisco Javier Arias Vallejo

Curso académico 2017/2018

INDICE

1. RESUMEN.....	1
2. GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	1
3. INTRODUCCIÓN.....	1
4. OBJETIVOS.....	2
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	3
6. DESARROLLO.....	6
6.1 Nutrientes y genes. Variabilidad genética e interacción gen-ambiente.....	6
6.2 Concepto de “ómica“ .Diferentes ómicas implicadas en este campo de estudio .Diferencia entre nutrigenómica y nutrigenética.....	7
6.3 Respuestas genéticas a la nutrición.....	7
6.4 Metabolismo e interacción nutrientes-genes.....	8
6.5 Estudio del gen APOE.....	8
6.6 Respuesta metabólica de los nutrientes en función de nuestro genoma, la nutrigenética: hidratos de carbono, grasas (omega 3-omega 6),hierro , gustos y preferencias alimenticias.....	9
6.6.1 Hidratos de carbono.....	9
6.6.2 Grasas poliinsaturadas omega 3 omega 6.....	11
6.6.3 Hierro.....	13
6.6.4 Gustos y preferencias alimentarias en la población infantil.....	14
6.7 Test genéticos:concepto,elaboración e interpretación de los mismos e intervención por parte de clínicas genéticas.....	19
6.7.1 Percepción de la nutrición personalizada.....	22
6.8 Aplicación de la nutrición personalizada.....	25
6.8.1 Interacción entre los genes-dieta-obesidad.....	25
6.8.2 Dieta Mediterránea y genes.....	29
7.DISCUSIÓN.....	31
8.CONCLUSIONES.....	34
9.FUENTES DE INFORMACIÓN RELEVANTES.....	35
10. BIBLIOGRAFÍA.....	36
11.ANEXOS.....	41

1. RESUMEN

Antecedentes: La historia de nuestros genes ,destacando la publicación del proyecto del Genoma en 2003 y sus recientes investigaciones en cuanto a su interacción con los nutrientes, se enfocan en poder desarrollar tratamientos personalizados .Lo que hasta ahora se había establecido como saludable o perjudicial, se ha de evaluar atendiendo a la genética individual.

Objetivos :En la presente revisión bibliográfica se valoran las evidencias científicas que abalan hoy en día la interacción entre los genes y los nutrientes. Así como el empleo de la nutrigenética y la nutrigenómica para la prevención de diversas patologías.

Métodos: Se seleccionó literatura científica publicada entre 2014-2018 que relacionaba la nutrición personalizada y los genes; su aplicación y su eficacia. Entre esta literatura se encuentran : dos metaanálisis , tres estudios transversales , un estudio de casos y controles y dos estudios de cohortes prospectivos derivados del estudio PREDIMED y del programa Food4Me.

Resultados: Se han encontrado las siguientes variantes genéticas: rs838133 del FGF21,rs174546 del FADS1 ,rs855791 del gen TMPRSS6 están relacionadas con el aumento del consumo de alcohol e hidratos de carbono , ácidos grasos poliinsaturados y el metabolismo del hierro respectivamente. Un SNP (Single Nucleotide Polimorfism) en los genes TAS1R2 ,TAS2R38 se asocia con el patrón de consumo de snacks en la población infantil. El gen FTO y el MC4R tienen una relación con la obesidad modulada por la dieta. La adherencia a la Dieta Mediterránea tiene efectos positivos sobre los efectos de patologías derivadas de un alto riesgo genético.

Conclusiones: A pesar de no tener resultados completamente significativos y representativos de la población general en ninguno de los estudios, los efectos sobre pequeñas muestras lleva a pensar que nuestra genética nos hace susceptibles a tener una dieta determinada .De igual forma que las repercusiones saludables o perjudiciales de la misma pueden estar moduladas por nuestros genes.

Palabras clave del trabajo: : Genoma ,nutrientes, interacción gen-nutriente,ómicas , nutrigenética, nutrigenómica , nutrición personalizada , pruebas genéticas, obesidad/FTO,azúcares, ácidos grasos poliinsaturados, Dieta Mediterránea, FADS, Dolores Corella.

ABSTRACT

Background: The history of our genes, highlighting the publication of the Genome project in 2003 and their recent research regarding their interaction with nutrients, focus on developing personalized treatments. What until now had been established as healthy or harmful has to evaluate, taking into account the individual genetics.

Objectives: In this literature review the scientific evidence that nowadays investigation of the interaction between genes and nutrients are valued. As well as the use of Nutrigenetics and Nutrigenomics preventing various pathologies.

Methods: Selected published scientific literature between 2014-2018 that linked the personalized nutrition and genes; their application and effectiveness. Among this literature are: two meta-analysis, three cross-sectional studies, a study of cases and controls and two prospective cohort studies derived from the PREDIMED study and Food4Me program.

Results: found the following genetic variants: rs838133 of the FGF21, rs174546 of the FADS1, rs855791 of the TMPRSS6 gene are related to increased consumption of alcohol and carbohydrates, polyunsaturated fatty acids and the metabolism of iron respectively. A SNP (Single Nucleotide Polimorfism) TAS1R2, TAS2R38 gene is associated with the consumption of snacks in the child population pattern. The FTO and the MC4R gene are related to obesity modulated by diet. Adherence to the Mediterranean diet has positive effects on the effects of pathologies arising from a high genetic risk.

Conclusions: despite not having results completely significant and representative of the general population in any of the studies, the effects on small samples leads to think that our genetics makes us susceptible to have a specific diet. In the same way that the healthy or harmful impact it may be modulated by our genes.

Keywords : Genoma ,nutrientes, interacción gen-nutriente,ómicas , nutrigenética, nutrigenómica , nutrición personalizada , pruebas genéticas, obesidad/FTO,azúcares, ácidos grasos poliinsaturados, Dieta Mediterránea, FADS, Dolores Corella..

Agradecimientos : agradecimiento a Nacho Esteban, socio principal de la clínica 24Genetics por facilitar información acerca del funcionamiento de la clínica y la elaboración de pruebas genéticas.

2. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

IMC: Índice de Masa Muscular.

MDS : Mediterranean Diet Score .(Puntuación de Dieta Mediterránea)

GRS : Genomica Risk Score.(Puntuación de riesgo Genético).

SNP : Single Nucleotide Polimorfism.

FGF21 : Fibroblast Growth factor 21.

PUFA : Acidos grasos poliinsaturados.

SBP : Systolic Blood Pressure.

DBP : Diastolic Blood Pressure.

PS : Presión Sanguínea .

GWAS: Genome-Wide Association Studies

NHS: National Health Service.

PGP: Pruebas Genómicas Personales.

D5D : delta-5 desaturasa.

LA, 18:2n-6 : ácido linoleico.

DGLA n-6: dihomo-gamma linolénico.

ARA ,20:4 n-6: acido araquidónico.

ALA, 18:3n-3: alfa linolénico.

EPA, 20:5n-3:ácido eicosapentanoico.

TA :Tensión Arterial.

ISNN: International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics.

APOE : apolipoproteína E.

CHARGE: Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology.

PBAC: Pictorial Blood Loss Assessment Chart.

IDEFICS:Identification and prevention of dietary and lifestyle induced health effects in children and infants.

SRH:Self Reported Health.

IPAQ :Physical Activity Questionnaire.

TFEQ:Three-Factor Eating Questionnaire

3. INTRODUCCIÓN

Se puede decir que los puntos convergentes de los que se hace referencia en el presente trabajo se basan en dos momentos relevantes de la historia: En primer lugar ,la revolución del genoma .Datando el momento culmen en 1952, cuando Rosalind Franklin dedujo la estructura helicoidal del ADN a partir de una fotografía del mismo. A partir de entonces, gracias a ella y a la publicación de la doble hélice por parte del Dr. Watson y Crick en 1953 se inicia el estudio y secuenciación del genoma humano. El cual fue finalizado con el Proyecto del Genoma en 2003 (1) .

En segundo lugar el planteamiento, llevado a cabo durante el siglo XXI , de la posible interacción entre nuestro genoma–nutrición-enfermedad . Las variaciones producidas en nuestro genoma, relacionadas con la aparición de determinadas enfermedades ,pueden estar influenciadas por diversos factores : actividad física, estrés, alcohol, medio ambiente o la dieta. La influencia de la dieta sobre dichas variaciones parece ser la más importante debida a que cuantitativamente es el factor al que más estamos expuestos .(2) .

Fruto de estos descubrimientos surgen asociaciones actuales como **International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics (ISNN)**(3)cuyas investigaciones se enfocan en conocer la variación de la expresión génica como respuesta a la acción de los nutrientes y por lo tanto la relevancia del papel de una dieta en la vida de las personas. Se tratan de investigaciones multidisciplinarias donde participa la biología celular ,la nutrición ,la genética ,la biología celular y molecular ,la fisiología ,la patología ,la bioquímica ,la medicina clínica ,la epidemiología y salud pública.[**Figura 1**].

Hoy en día, las dietas establecidas, las pirámides dietéticas, en definitiva, los patrones de consumo saludables tienen en cuenta las recomendaciones nutricionales de una población de referencia atendiendo al género y a la edad entre otras cosas. Todo ello no es suficiente ya que nuestro estado nutricional puede variar nuestra respuesta genotípica y fenotípica. De tal forma que , en función de nuestro genoma único e individual ,tendremos unos requerimientos únicos e individuales.(4) Además, las enfermedades metabólicas crónicas siguen creciendo hoy en día por el estilo de vida que rodea a la población actual.

Por tanto el objetivo principal será conocer los técnicas y procesos de interacción entre nuestros genes y los nutrientes . Al igual que valorar la posible prevención de diversas patologías que rodean a nuestra sociedad teniendo en cuenta la genómica nutricional y las dietas personalizadas.

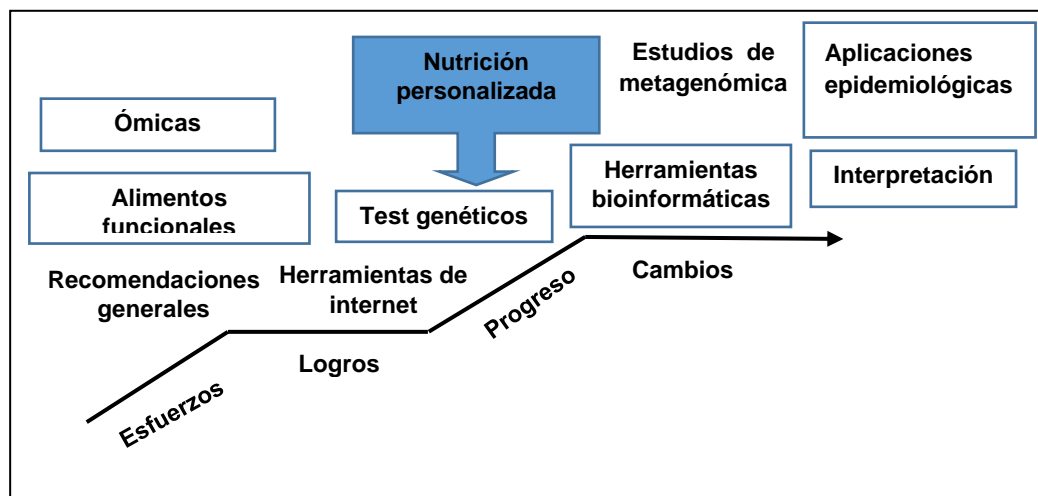


Figura 1. Esfuerzos ,logros y avances hechos en la nutrición personalizada. Sumándose a los progresos y cambios dados en la actualidad y que se darán en el futuro, respecto a la misma (2).

4. OBJETIVOS

General

Conocer el origen, la utilidad y los métodos de la interacción **gen-nutriente**. A través de los estudios realizados ,comprobar si es posible establecer un tratamiento dietético preventivo, contra enfermedades relacionadas con patrones alimenticios inadecuados o no adaptados a nuestro genoma particular.

Específicos

- Tener conocimiento sobre el método de elaboración de las pruebas genéticas actuales y la intervención nutricional que de ellas derivan
- Analizar el efecto de la dieta mediterránea atendiendo a la genética individual.

- Estudiar si es posible establecer un plan alimenticio , preventivo , individualizado y eficiente .

5. MATERIAL Y MÉTODOS

El área de investigación del presente trabajo se ha realizado a través de una revisión bibliográfica de todos aquellos estudios relacionados con la nutrigenética ,nutrigenómica y su relación con enfermedades crónicas actuales. Por ello, las bases conceptuales sobre las que se estructura el trabajo parten de libros ,revistas científicas o trabajos realizados con una antigüedad entre diez y quince años .Mientras que la justificación de la relación entre genes y nutrientes y sus efectos sobre diversas patologías, se ve reflejada en estudios llevados a cabo entre el 2014 y el 2018.

- ❖ **Criterios de inclusión:** artículos que tuvieran como mínimo un resultado significativo .Igualmente estudios donde los análisis de las pruebas genéticas siguieran el principio de equilibrio de Hardy-Weinberg.
- ❖ **Criterios de exclusión:** estudios que tuvieran una antigüedad de más de cinco años . Atendiendo a esto inicialmente , fueron seleccionados 63 artículos y aplicando los criterios de exclusión finalmente fueron 44 los que cumplieron los criterios. El tamaño de la muestra de los estudios no ha sido criterio principal en la exclusión de los estudios ya que se ha priorizado los resultados obtenidos.

Las fuentes de información empleadas: artículos obtenidos de Google Académico y Pubmed ,libros digitales ,documentales y contacto directo con la clínica privada 24Genetics.

Palabras claves de la búsqueda bibliográfica de artículos : Nutrigenómica ,Nutrigenética, Nutrición personalizada, ómicas , Watson y Crick ,Epigenética ,Nutrigenetic, Nutrigenomic ,genes,diet ,FGF21, Fatty acids/genes ,FADS and genes,anemia ,snack pattern and genes ,Mediterranean Diet and genes, Dolores Corella-FTO, obesity and genes.

Fuentes usadas	Palabras claves	Número de Artículos encontrados	Criterio de selección	Artículos seleccionado
Pubmed	Nutrigenomics	1934	Añadiendo a la búsqueda la palabra “nutrigenetics” . Antigüedad 2014-2018. Reducción de números de artículos a 822	1. Annual Review of Genomics and Human Genetics .Nutritional Genomics
	FGF21	1499	Rango de publicación :2014-2018. artículos :1024 Añadiendo a la búsqueda “sugar intake”. Artículos :27	<ol style="list-style-type: none"> 1. Novel locus including FGF21 is associated with dietary macronutrient intake.. 2. Association of two polymorphisms in the FADS1/FADS2 gene cluster and the risk of coronary artery disease and ischemic stroke. 3. Common Allele in FGF21 Associated with Sugar Intake Is Associated with Body Shape, Lower Total Body-Fat Percentage, and Higher Blood Pressure.
	Fatty acids and genes	6485	Rango de publicación: 2014-2018 Añadiendo a la búsqueda FADS .	<ol style="list-style-type: none"> 1. The role of a FADS1 polymorphism in the association of fatty acid blood levels, BMI and blood pressure in young children—Analyses based on path models , on behalf of the IDEFICS and I. Family consortia.
	Obesity and genes	14396	Rango de publicación: 2012-2018 Añadiendo a la búsqueda: Dolores Corella, FTO y diet Número de artículos: 8 Rango de publicación: 2012-2018 Añadiendo a la búsqueda: Dolores Corella, FTO y diet Número de artículos: 8	<ol style="list-style-type: none"> 1. Statistical and Biological Gene-Lifestyle Interactions of MC4R and FTO with Diet and Physical Activity on Obesity 2..Effect of Obesity-Linked FTO rs9939609 Variant on Physical Activity and Dietary Patterns in Physically Active Men and Women.

Fuentes usadas	Palabras claves	Número de artículos encontrados	Criterio de selección	Artículo seleccionado
Pubmed	Anemia	209377	Rango de publicación: 2014-2018 Añadiendo a la búsqueda : Genes . Número de artículos: 1963	TMPRSS6 rs855791 Polymorphism Influences the Susceptibility to Iron Deficiency Anemia in Women at Reproductive Age
	Snack pattern and genes	4	Publicación en 2018 Artículos : 1	1.Single Nucleotide Polymorphisms in Taste Receptor Genes Are Associated with Snacking Patterns of Preschool-Aged Children in the Guelph Family Health Study.
	Mediterranean Diet And genes	167	Rango de publicación: 2014-2018 Número de artículos : 83	1.Mediterranean Diet Adherence and Genetic Background Roles within a Web-Based Nutritional Intervention
Google academico	Nutrigenómica y nutrigenética	499	Antigüedad de publicación: entre el 2007-2017. Añadiendo a la búsqueda las palabras ómicas , y nutrición personalizada	1.Ciencias “ ómicas ”, ¿cómo ayudan a las ciencias de la salud? 2.Nutrigenómica y nutrigenética .La relación entre la alimentación, la salud y la genómica 4. La Nutrición personalizada : nutrigenética y nutrigenómica 5 .Nutrigenómica : enlace entre nutrición genes y salud.
	Epigenética	13900	Artículo más actual :2018.	Contaminación y epigenética: ¿nuestras experiencias afectan la salud de nuestros hijos?
	Genoma Humano	63800	Publicación :2000-2005 Añadiendo a la búsqueda : Watson y Crick	2. El genoma humano. La Tadeo.

6. DESARROLLO

6.1 Nutrientes y genes. Variabilidad genética e interacción gen-ambiente

Para poder entender cualquier efecto y relación recíproca gen-nutriente debemos partir de la variabilidad genética interindividual que poseemos. La existencia de polimorfismos (variaciones múltiples de alelos de un gen) establecen nuestra diferente respuesta metabólica (4).El polimorfismo genético más habitual es el conocido como Single Nucleotide Polimorfism (SNP) dentro de los cuales encontramos: sustitución de bases nitrogenadas , inserción o delección de nuevas bases .Estos polimorfismos se dan tanto en regiones codificantes como en no codificantes .Se sabe que en el genoma humano hay diez millones de SNP .(4)

A la variabilidad genética individual se le añade la correlación de nuestro genoma con el ambiente (la dieta , contaminantes o estilo de vida) . Interacción de cuyo estudio se encarga la conocida como **epigenética** .Definida como el estudio de los cambios heredables en la lectura de nuestro ADN por efectos externos que no afectan a la secuencia del mismo(4).

Podemos entenderlo con el ejemplo comparativo de dos gemelos homocigóticos con exacto genoma. Al nacer son separados; uno vive en un ambiente contaminado con una actividad sedentaria y una alimentación alta en grasas saturadas .Por el contrario, el otro gemelo vive en un ambiente de baja contaminación , practica deporte regularmente y lleva una alimentación sana y equilibrada .El primero de ellos desarrolla diabetes y obesidad y el otro no .Su genética no ha sido la causante de la enfermedad si no el ambiente que rodeaba a ambos gemelos . Se ha producido un cambio en los genes , produciéndose marcas epigenéticas en el ADN . Marcas , como la metilación ,fosforilación o acetilación del ADN , que, dándose en momentos críticos del desarrollo, derivan en patologías futuras ,además de ser heredables.(5).

Lo podemos comprobar en un artículo sobre la hipótesis de Barker acerca de cómo una desnutrición intrauterina desencadena el desarrollo de un feto con bajo peso y la aparición de diabetes en su vida adulta(6)

6.2 Concepto de “ómica“ .Diferentes ómicas implicadas en este campo de estudio .Diferencia entre nutrigenómica y

Es importante conocer que para poder llegar a la prevención de ciertas patologías debe llevarse a cabo el trabajo conjunto que estudie al individuo para establecer un tratamiento eficaz. La evolución de las tecnologías ha permitido esto y ha traído consigo el desarrollo y evolución en potencia de las conocidas como “ómicas. Las “ómicas “de forma general se encargan del estudio de un conjunto de moléculas . Pudiendo encontrar la genómica, transcriptómica , proteómica y la metabolómica como las principales “ómicas” que hoy en día más se usan para la búsqueda , prevención y tratamiento de enfermedades.(7)

Es de la interacción entre la genómica y la nutrición cuando surge la genómica nutricional .Esta permite establecer un diagnóstico individual fundamentado en el estudio de los genes del paciente.(7).

A partir de la genómica nutricional diferenciamos dos ramas: la **nutrigenética** y la **nutrigenómica**. Por un lado la **nutrigenética** se encarga de realizar un estudio de nuestro genoma y una interpretación de las diferentes respuestas fenotípicas que de él derivan y por lo tanto capaz de establecer la dieta adaptada a ese genoma .Mientras que la **nutrigenómica** se encarga de estudiar la interacción entre el nutriente y el genoma y los cambios que se producen por acción de los nutrientes. Por tanto la **nutrigenómica** explica cómo los nutrientes regulan la expresión de los genes y la **nutrigenética** se encarga de ver nuestra respuesta o posible respuesta a una dieta en función de nuestro genoma.(8)

6.3 Respuestas genéticas a la nutrición

La nutrición actual, por tanto, tiene una proyección futura en la personalización de la dieta .Atendiendo a todos los conceptos previamente definidos sabemos que la respuesta fenotípica varía entre individuos teniendo en cuenta aspectos conductuales , sociodemográficas y genéticos (9).De tal forma que podemos encontrar a individuos que respondan a una misma dieta , aparentemente saludable y equilibrada , de forma

distinta. A dichos individuos se les clasificará de la siguiente forma:

hiporrespondedores, normorrespondedores e hiperrespondedores en función de si su respuesta es menor de la esperada, la esperada o superior a la esperada respectivamente. Hoy en día las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) , la Diabetes Mellitus (DM) y la obesidad son las enfermedades que más se están investigando en esa diferenciación y personalización de la dieta.(9).

6.4 Metabolismo e interacción nutrientes-genes

De forma general la expresión genética permite la síntesis de una proteína a partir de la transcripción del ADN en ARN mensajero (ADN primario) y su traducción en el citoplasma, en una cadena polipeptídica específica. La alteración de esta expresión se puede dar en cualquiera de estas fases pero, ¿los nutrientes pueden ser principales efectores de esa alteración?(10)

La respuesta sería sí ,de manera directa e indirecta los nutrientes pueden : actuar como ligandos para la activación de factores de transcripción , alterar la concentración de metabolitos primarios o secundarios al introducirse en rutas metabólicas y producir su efecto en rutas de señalización .Entre los nutrientes que encontramos en dichas interacciones encontramos : los **ácidos grasos poliinsaturados** en relación a los receptores activados por proliferadores de peroxisomas(PPAR), **la vitamina A** y la gínestína (isoflavona presente en la soja asociada a una reducción del cáncer de mama (11)) o la hiperforina(principal componente de la conocida como planta de San Juan , relacionada con la inhibición de amplio espectro de la recaptación de neurotransmisores, en particular de la serotonina, la dopamina, la noradrenalina, el glutamato y el ácido gamma-aminobutírico , así como su efecto en la reducción de absorción intestinal y biodisponibilidad de fármacos (12)) ; o **el hierro** en el control transcripcional de la ferritina o la transferrina (10).

6.5 Estudio del gen APOE

La interacción entre los nutrientes y los genes ; la dieta y nuestra genética , fue estudiada por primera vez en el año 2001 en un estudio liderado por José María Ordovás.(13)

En este estudio el objetivo principal era observar la relación entre el alcohol y el colesterol LDL modulado por la apolipoproteína E (APOE). Se realizó un estudio de cohortes transversal concretamente en la cohorte de Framingham, Estados Unidos .Este estudio se realizó sobre una población sana de 1014 hombres y 1133 mujeres.

Por una parte se observó como el gen APOE, localizado en el cromosoma 19, codificaba una proteína con diversas funciones ,implicada en el metabolismo lipídico, determinando fundamentalmente las concentraciones plasmáticas de LDL-c. Este gen podía tener una serie de variaciones y producían cambios en los aminoácidos (aa) en posiciones 112 y 158. En función de los cambios que pudieran darse, se distinguían tres alelos en la población, denominados: E2, E3 y E4 .Esos cambios hacían referencia a las diversas posiciones que podían adquirir los aa cisteína y arginina y ,en función de ello existía una distribución porcentual diferente en cada población.(13)

Por lo general sujetos portadores del alelo E2 presentan menos concentraciones de LDL-c pero solamente si el consumo de alcohol del individuo era regular.Si no eran consumidores de alcohol no se producía esa reducción . Pero los portadores del alelo E3 y E4 el consumo de alcohol, aumentaría aún más las concentraciones de LDL-c comparándolo con los no consumidores de alcohol.(13).

6.6 Respuesta metabólica de los nutrientes en función de nuestro genoma, la nutrigenética: hidratos de carbono, grasas (omega 3-omega 6),hierro , gustos y preferencias alimenticias.

Hasta ahora hemos explicado la distinta interacción de los nutrientes sobre nuestro genoma ,es decir ,la nutrigenómica .Ahora explicaremos, la nutrigenética o lo que es lo mismo, la predisposición o susceptibilidad a tener una ingesta determinada en función de nuestro perfil genético.

6.6.1 Hidratos de carbono

La recomendación general sobre el consumo de hidratos de carbono, para la población general es del 45-65 % del Valor calórico total de la ingesta diaria (14) . Pero nuestro genoma también nos predispone al consumo de hidratos de carbono . Para mostrarlo debemos explicar que es el Fibroblast Growth factor 21 (FGF21) .El FGF21 se trata de una hormona con propiedades de sensibilización a la insulina, estudios han

demostrado como un alelo del gen del FGF21 más concretamente el **rs838133** está asociado a una mayor ingesta de hidratos de carbono y menor consumo de proteínas(14). Este estudio consistía en un metaanálisis con una muestra independiente (n=538360) del grupo de trabajo de nutrición del Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) . Obtuvieron la información sobre el genoma de tres cohortes en el que se valoraban distintas asociaciones del genoma ,entre los que se encontraba el FGF21, con la ingesta de macronutrientes : proteínas , grasas e hidratos de carbono. El estudio de la ingesta se ajustó a la edad , sexo y IMC de los sujetos participantes .Concluyendo que en aquellos sujetos con presencia del gen FGF21 podrían ser susceptibles a generar obesidad y diabetes tipo II. Es importante recalcar, para posteriores explicaciones en relación a la obesidad y la genética, que en este estudio también se encontró como la variante en el rs10163409 del gen FTO (gen implicado en el desarrollo de la obesidad) incrementaba la ingesta de carbohidratos(14).

En un metaanálisis reciente, fueron más allá y se centraron en los efectos que rodeaban a la presencia de la variante **rs838133** del **FGF21**. Todos esos resultados fueron obtenidos a partir de datos de UK Biobank y del Genome-Wide Association Studies (GWAS). UK Biobank se trata de un recurso de salud a nivel nacional e internacional , apoyado por el National Health Service (NHS) , el cual recogió datos de 500.000 personas a lo largo de cuatro años con el fin de mejorar el diagnóstico, prevención y el desarrollo de enfermedades(15). GWAS se trata de un centro de compilación de estudios de datos genéticos asociados y que son de dominio público. Este centro no recoge la información genética individualizada de cada paciente sino que muestra los datos resultados o datos resumen de un conjunto de individuos en diversos estudios realizados.(16) .

Por un lado se analizaron los datos de la UK Biobank .Para la obtención de resultados fiables , evitando la aparición de sesgos de confusión los datos genéticos, antropométricos y bioquímicos obtenidos de los pacientes , fueron corregidos atendiendo al consumo de alcohol y de tabaco. Se obtuvieron los siguientes resultados : la presencia del alelo se asociaba con un aumento del consumo de carbohidratos en un 0,026 % por alelo y de alcohol en un 0,015% por alelo; un menor consumo de

proteínas a expensas del consumo de tabaco ;una menor grasa corporal y paradójicamente se asoció con un mayor ratio cintura cadera .

Después de ajustar los datos atendiendo al IMC, encontraron una mayor relación entre el alelo y el aumento de la presión sanguínea e hipertensión ,niveles que no se redujeron después de corregir los datos atendiendo al consumo de alcohol , tabaco e ingesta de sal . No se encontró asociación con el desarrollo de enfermedades coronarias, ni el desarrollo de DM2 .

Finalmente encontraron , atendiendo a los datos del GWAS, que el alelo se asociaba a unos niveles mayores de colesterol LDL , gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) y una reducción de los niveles de fosfatasa alcalina .(17)

6.6.2 Grasas poliinsaturadas omega 3 omega 6

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga tienen efectos beneficiosos en la presión sanguínea(BP) y la hipertensión, en especial los ácidos grasos de cadena larga omega 3 (n-3 LC PUFA). Esta relación positiva tiene en cuenta, no solo la ingesta de ácidos grasos de cadena larga en la dieta sino también el metabolismo de los mismos y los genes implicados en la codificación de enzimas elongasas o desaturasas del proceso de su metabolismo.(18)

Concretamente la delta-5 desaturasa (D5D) encargada de transformar el ácido linoleico ((LA, 18:2n-6) y el dihomogamma linolénico (DGLA n-6) en ácido araquidónico (ARA ,20:4 n-6) y el alfa linolénico (ALA, 18:3n-3) en ácido eicosapentanoico (EPA, 20:5n-3) .Por tanto esta enzima estará implicada en la determinación de los niveles de PUFA en sangre , la BP, la adiposidad , la tensión arterial (TA) y desarrollo de enfermedades cardiovasculares.(18)

Son los **FADS1** el grupo de genes encargados de la codificación de la D5D y es un SNP, **rs174546** , el que produce la alteración en la concentración de D5D y por tanto en los niveles de PUFA en sangre. Este polimorfismo reduce la actividad de la D5D y por tanto se ve aumentada el nivel de los LA18:2 n-6 y ALA 18:3 n-3 y se reducen el de ARA 20:4 n-6 y EPA 20:5 n-3 y por tanto su efecto en la BP. El eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico n-3(DHA) reducen la BP mientras que el ARA n-6 incrementa la BP.(18)

En un estudio transversal quisieron enfocar esta alteración en la población infantil teniendo en cuenta la actual y creciente obesidad infantil (19). Tenía como objetivo observar los efectos directos, sin tener en cuenta otras variables, e indirectos, teniendo en cuenta otras variables, de esta alteración, sobre la presión sanguínea y el IMC de los niños incluidos en el estudio. La selección de la cohorte del estudio se realizó a través de una encuesta base IDEFICS (Identification and prevention of dietary and lifestyle induced health effects in children and infants). Se realizó sobre 16,228 niños de 8 países europeos, entre 2 y 10 años. Se recogieron datos antropométricos, clínicos y sobre el estilo de vida, con todos los consentimientos previos necesarios. De todos ellos, solo realizó el estudio sobre aquellos niños de los cuales se tenía análisis con perfil lipídico incluido. **[Figura 2]**

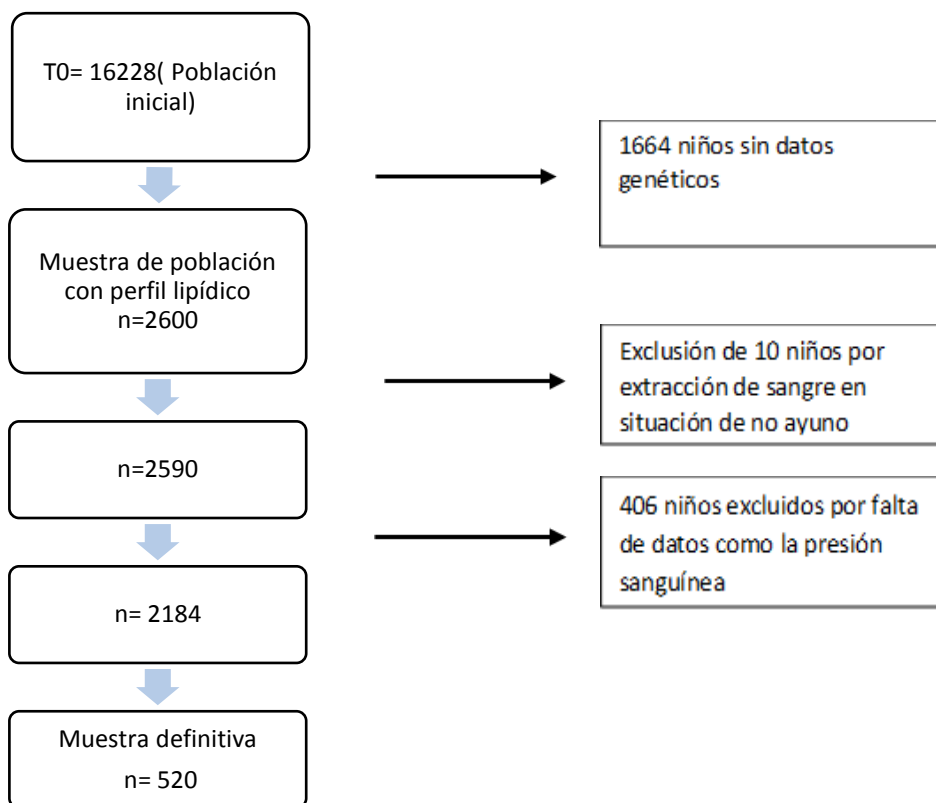


Figura 2: criterios de exclusión del estudio (19)

Se analizaron a niños con normopeso y sobrepeso .De todos los niños se recogió: el perfil genético (a través de una extracción de saliva) , la presión sanguínea , perfil lipídico de PUFA n-6 , ARA y DGLA y PUFA n- 3 , EPA y el IMC. Para establecer los resultados tuvieron en cuenta las covariables que pudieron influir sobre todo en el IMC de los sujetos ,tales como : estilo de vida familiar , nivel socioeconómico del país y de la familia y antecedentes familiares .

Los resultados más relevantes fueron los siguientes :

- ❖ La variante rs174546 se encontraba en el 29% de la población teniendo en cuenta que el 9% era homocigótica y el 40 % eran portadores heterocigóticos del alelo minoritario. **(Tabla A1 de los anexos).**
- ❖ Aparición de una relación significativa entre el IMC , SBP(Systolic Blood Pressure) , DGLA y ARA . El DGLA tenía una relación positiva con el SNP . Mientras que la presencia de ese SNP estaba relacionada inversamente con los niveles de ARA y los niveles de D5D.**(Tabla A2 de los anexos).**

Encontrando por tanto que aquellos sujetos que presentaban el SNP rs174546 tenían niveles significativamente mayores de DGLA y niveles más bajos de ARA y EPA, así como un índice de D5D más bajo. A través de los datos obtenidos de ARA e IMC el polimorfismo produjo una disminución indirecta de la presión arterial sistólica para cada alelo T adicional (estimación del efecto estandarizado -0.057, $p = 0.007$). Para los niveles de DGLA, EPA y D5D, que presentaban el alelo rs174546,dieron valores negativos de SBP pero no eran estadísticamente significativos. En cambio esos mismos niveles sobre el IMC tenían una relación indirecta con el aumento de la presión arterial sistólica . Los resultados para la DBP (Diastolic Blood Pressure) fueron en general similares, pero las estimaciones del efecto fueron más bajas en comparación con la presión sistólica .(19).

6.6.3 Hierro

Los niveles recomendados de hierro sérico en mujeres en edad fértil están entre 12 y 16 g/dl .Cuando alcanzan niveles <12g/dl y <10 ng/dl de ferritina se consideraría. Además la anemia afecta a 1620 millones de personas que corresponde el 24,8 % de

la población de las cuales el 30% corresponde a mujeres no embarazadas y el 41,8 % son mujeres embarazadas. (20)

En un estudio de casos y controles quisieron demostrar la relación que existía entre la alteración genotípica de un SNP particular y la anemia en mujeres fértiles (21) . El SNP al que hace referencia el estudio es el rs855791 en el gen Tmprss6 que codifica la matriptasa-2, una enzima proteasa que reprime la hepcidina ,hormona peptídica producida por el hígado y reguladora del metabolismo del hierro. Este SNP se trata de una sustitución (C>T) inhibiendo la enzima que participa en la transcripción de la hepcidina. Encontrando tres genotipos en rs855791 (CC , TC y TT)

En el estudio se seleccionaron a 67 mujeres con anemia y 107 mujeres sanas . Se llevó un control sobre su sangrado menstrual; análisis sanguíneos para controlar los números de células sanguíneas ,Hb, el hematocrito, el volumen corpuscular medio , la hemoglobina corpuscular media, la concentración de hemoglobina corpuscular media, la distribución de glóbulos rojos y los recuentos de plaquetas ; y análisis del genoma para detectar la presencia del SNP a estudiar .

En cuanto a los resultado genéticos se encontró como en el grupo de casos el porcentaje de rs855791 TC era mucho mayor que en el grupo de controles (62,7 % vs 46,7% respectivamente con un p-valor de 0.06).

Se realizó un Pictorial Blood Loss Assessment Chart (PBAC) para establecer la relación entre el genotipo de los sujetos y los niveles de Hb en sangre según sus perdidas menstruales .

- ❖ En el caso del grupo de mujeres con genotipo TC se vio como existía una relación estadísticamente significativa ($p < 0.001$) e inversa entre los niveles de Hb y la cantidad de sangrado menstrual.
- ❖ En el caso de mujeres con genotipos C homocigóticos no se encontró un resultado significativo ($p < 0.15$) debido a que las mujeres en el grupo de casos tenían edades superiores a la del grupo de control y las edades superiores están asociadas a una cantidad de sangrado menstrual mayor .

6.6.4 Gustos y preferencias alimentarias en la población infantil

Como se ha explicado hasta ahora nuestro patrón genético marca nuestro patrón alimenticio y nos hace susceptibles a recibir una dieta con unos niveles de macronutrientes y micronutrientes determinada .Pero lo que actualmente se está investigando es ,si nuestras aversiones y gustos por la comida también están relacionados con nuestros genes , determinando de igual manera nuestros hábitos alimenticios .

Esto es lo que quisieron observar en un reciente estudio piloto .Se llevó a cabo en Canadá, país donde el 31,5 % de los niños entre 5-17 años presentan sobrepeso u obesidad (22). Atendiendo a esto, como objetivo a paliar, y al consumo de bocadillos o “snacks“ en meriendas , almuerzos o cenas como una fuente energética importante para los niños ,quisieron ver la asociación de distintos SNP´s con la apetencia por los distintos sabores y por tanto el patrón alimenticio en esas horas del días.(22)

Los SNP´s que se estudiaron fueron:

- ❖ En el gen CD36 el rs1761667 asociado a una mayor sensibilidad por el sabor graso.
- ❖ En el gen TAS1R2 el rs35874116relacionado con una mayor preferencia al sabor dulce.
- ❖ En el TAS2R38 el rs713598asociado a una mayor aversión a los vegetales amargos y de hojas verdes.

Se realizó un estudio transversal (22) recogiendo los datos del Guelph Family Health Study (GFHS), estudio de cohortes de seguimientos a diferentes familias para establecer factores de riesgo de vida tempranos ,enfermedades crónicas , establecer comportamientos saludables de vida . Los niños escogidos tenían edades comprendidas entre 1,5 y 5 años. De las 44 familias integrantes en el GFHS participaron 38 y 47 niños en edad preescolar. Se recogió la saliva de cada uno de los niños con 30 minutos de ayuno previo a la recogida.

Se realizó un recordatorio de 3 días a las familias sobre todos los alimentos que consumían sus hijos incluyendo 2 días entre semana y 1 día de finde semana . En el recordatorio se tenía que especificar técnicas culinarias, calidades y se valoraba la calidad nutricional , la ingesta de nutrientes, la ingesta energética total y la frecuencia de ingestas entre comidas principales por día, lo que el estudio denomina como

“snacks” incluyendo meriendas y almuerzos (**Tabla 1**). De todas los snacks se estableció la densidad energética media (kcal/g) consumida por los niños :

$$\frac{\text{kcal totales ingeridas en los snacks}}{\text{peso de todos los snacks}}$$

Del resultado se obtuvieron el % de grasas , carbohidratos y azúcar.

En los resultados obtenidos los niños con SNP´s en el gen CD36 no fueron significativos como para demostrar una ingesta mayor de grasas en los snacks y los niños tampoco mostraban un IMC superior .En el caso de los niños con un genotipo TT en el polimorfismo rs35874116 del gen TAS1R2 presentaban un consumo calórico en los snacks mayor y una ingesta de snacks menor que los niños con genotipo CC/CT[**Figura 3**]. También, el genotipo TT se asoció con un mayor consumo de snacks azucarados durante la tarde pero durante otras horas del día los resultados no fueron significativos[**Figura 4**]. Finalmente del SNP rs713598 en el gen TAS2R38 se encontró como el genotipo CC Y CG se relacionaba con una densidad energética de los snacks mayor que los sujetos con genotipo GG [**Figura 5**] pero en relación a la frecuencia de consumo de snacks y la cantidad de esos snacks no se encontraron diferencias.(22)

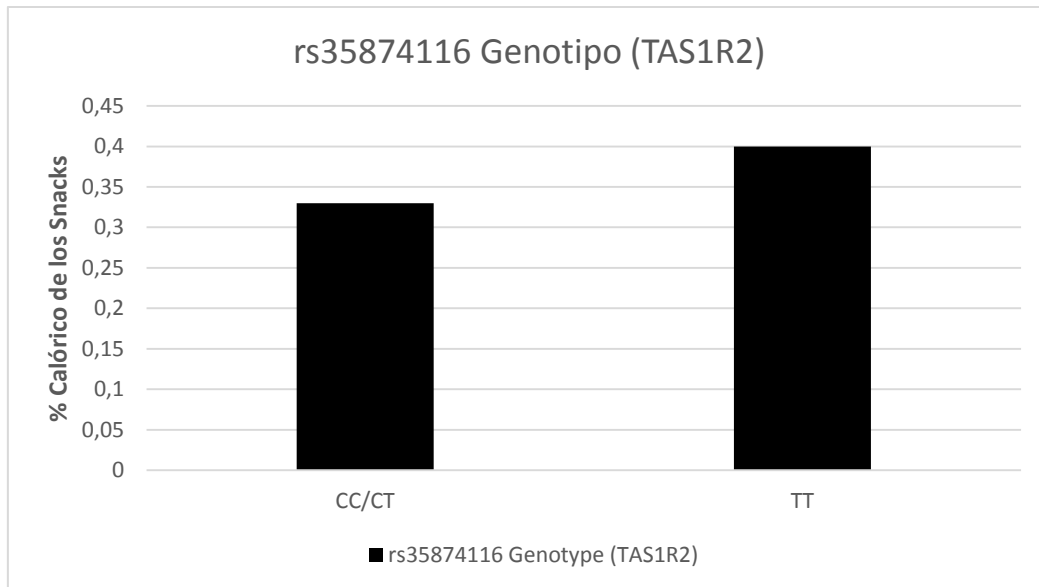


Figura 3 :Diferencias en el porcentaje calóricos de los snacks consumidos por los niños en función del genotipo CC/CT o TT . (n = 47; p = 0.008) Los niños con genotipo TT (n=25) muestran más preferencia por los snacks calóricos que los niños con genotipo CC/CT (n=22) .(0,4- 0.33 respectivamente) p(22).

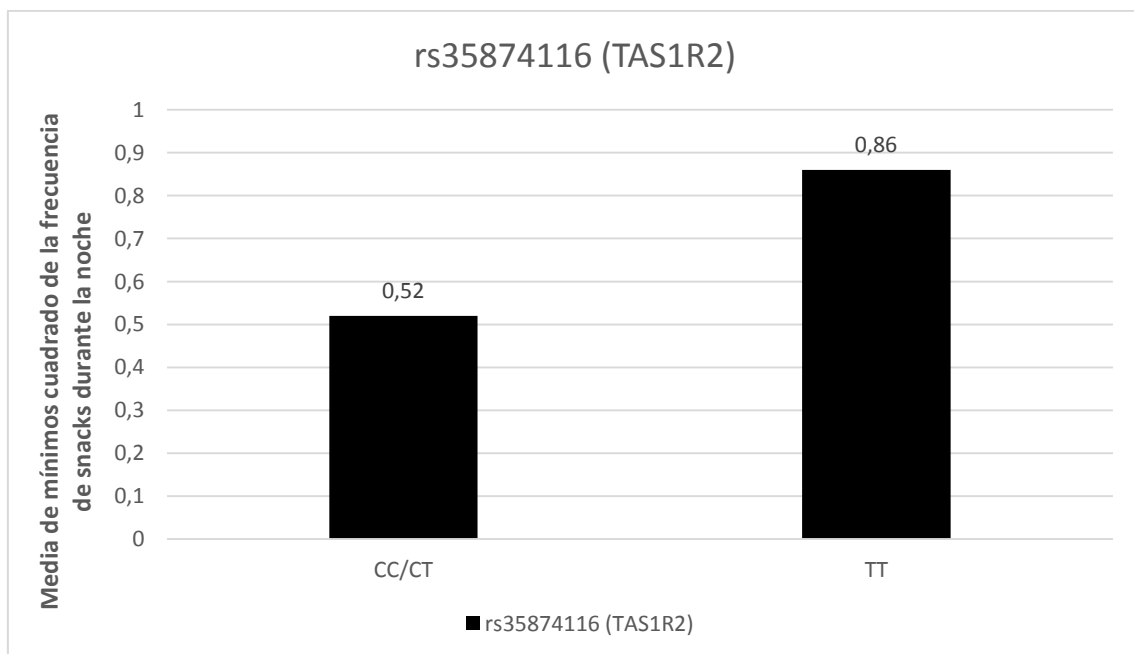


Figura 4 : Diferencias de frecuencias de consumo de snacks azucarados nocturnos entre niños con genotipo CC/CT y TT en rs35874116 (TAS1R2). Diferencias estadísticamente significativas (n=47, p=0.004). Niños portadores del genotipo TT presentan un mayor consumo de snacks azucarados (n=25) que los niños con genotipo CC/CT(n=22) . (22)

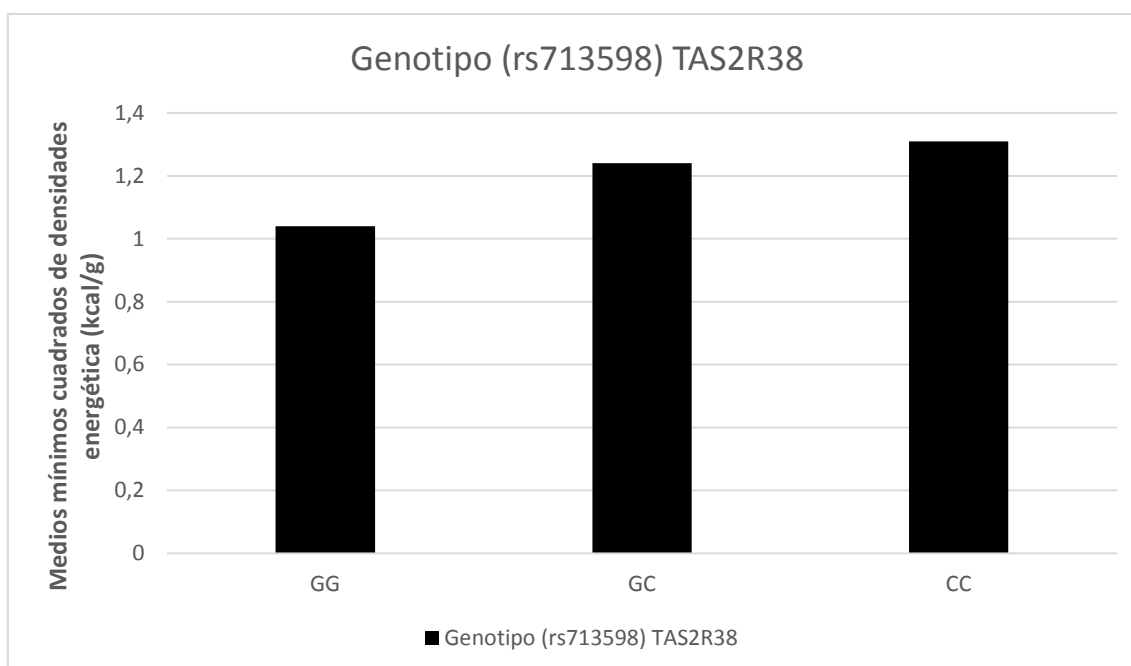


Figura 5 : Diferencias de la densidad energética entre los niños con genotipo GG, GC, CC (n=47 , p=0,001). La densidad energética de los genotipos GC (1,24 n= 27) , CC (1,31 n=12) son superiores a los del genotipo GG (1,04 n= 8). (22)

Tabla 1. Datos obtenidos del consumo de snacks por los 47 niños.

Datos de los snacks	Media (SD) n= 47
Ingesta total energética diaria (Kcal/día)	1407 (347)
Energía total ingerida en los snacks (kcal/day)	456 (213)
% de la energía diaria de los snacks	32 (14)
Densidad energética total (kcal/g)	1.13 (0.43)
Frecuencia de consumo de snacks (%)	78 (39) *
Mañana (%)	100 (33) *
Tarde (%)	100 (33) *
Noche (%)	67 (67) *

Tabla 1 . Todos los niños comían snacks diariamente y estos representaban el 32% de la energía diaria .Se calcularon los patrones generales de merienda de los participantes (n = 47) . *Las variables no siguen una distribución normal y por tanto se ha usado la mediana para la tendencia central y el rango intercuartílico para la dispersión.Representando la mediana de la cantidad de ingesta realizada por la mañana, tarde y por noche y entre paréntesis el porcentaje que representa el consumo de snacks.(22)

6.7 Test genéticos: concepto, elaboración e interpretación de los mismos e intervención por parte de clínicas genéticas.

Actualmente la importancia en la salud y el bienestar de las personas ha llevado a un interés sobre las posibles enfermedades que una persona puede desarrollar en el futuro, así como las diversas alteraciones genotípicas que le determinarán una nutrición específica. De ahí, que los test genéticos se estén realizando cada vez más. No solo en investigación o por importancia médica sino también por interés particular.

Un test genético consiste en la elaboración de una serie de pruebas en el laboratorio con el fin de recoger información sobre nuestro ADN. El objetivo de un test genético será detectar problemas de salud, establecer tratamientos más especializados o evaluar la respuesta a un tratamiento. De ahí que podamos encontrar diferentes test genéticos : (23)

- ❖ Test genéticos de diagnóstico : identificar de forma específica y fiable la patología portadora del paciente .
- ❖ Test genéticos prediagnóstico o presíntomas : se analiza la probabilidad del paciente de desarrollar una enfermedad y por tanto establecer un correcto tratamiento preventivo.
- ❖ Pruebas genéticas del portador: en este caso consiste en detectar la alteración genética del paciente que no tiene por qué haber desarrollado síntomas de una enfermedad pero puede ser portador del gen alterado en cuestión . Esta prueba se suele realizar en sujetos con antecedentes familiares de una enfermedad concreta.
- ❖ Pruebas prenatales :facilitan la identificación de enfermedades en los fetos
- ❖ “Newbornscreening”: pruebas de detección de enfermedades dos o tres días después del nacimiento del bebé.
- ❖ Pruebas farmacogenómicas: ayudan a desarrollar fármacos más adaptados a la genómica del paciente en función del metabolismo del mismos.

- ❖ Pruebas genéticas de investigación contribuyen a establecer la relación genes, salud y enfermedad. Aunque estas pruebas no produzcan un beneficio directo para el paciente se obtienen beneficios para los investigadores que ayudarán al establecimiento de un futuro tratamiento .

Se podría decir que de estas pruebas genéticas se pueden obtener diversos beneficios atendiendo al diagnóstico , prevención y tratamiento de las enfermedades. Pero en la realización de estas pruebas también encontramos una serie de perjuicios que pueden ocasionar la realización de las mismas (23):

- **Emocionalmente** : ser consciente de las enfermedades que puedes desarrollar puede afectar anímicamente a la persona y dificultar la predisposición a la cura o tratamiento de la supuesta enfermedad.
- **Económicamente**: el coste de estas pruebas actualmente es bastante elevado .Una prueba genética en función del tipo de test que se realice , métodos y pruebas de laboratorio empleados puede tener un precio entre 100-2000 euros.
- **Discriminación genética**: la discriminación surgida de las diferencias de ADN que hacen ser más susceptible y estar predispuesta a desarrollar una enfermedad ha hecho que se tenga que establecer La Ley de No Discriminación de Información Genética el 21 de Mayo de 2008. Discriminación que puede surgir y surge en aseguradoras que se niegan a prestar su servicio a determinadas personas por el hecho de tener un perfil genético que aumentan las probabilidades de tener una enfermedad mortal . De igual forma empresas que despiden a sus trabajadores por el mismo hecho .(24).

En España existen varias empresas que llevan a cabo este tipo de pruebas tales como: EasyDNA , Lob Genetics , Ampligen , IberiaADN , TellmeGeno ,24Genetics. Esta última, 24Genetics fue una de las primeras empresas en llevar a cabo este tipo de pruebas. Nacho Esteban fundador de dicha empresa explica: “En esta empresa los

clientes previamente son informados del procedimiento, de los beneficios que pueden obtenerse de él y se les realiza un control médico constante. Una vez firmado el consentimiento, se procede a realizar la prueba en el que el cliente manda una muestra de saliva con el “kit de ADN” o viene a la clínica a que se le extraiga. Después, se manda al laboratorio y es examinada. Tras un periodo de tiempo de 3-4 semanas el cliente recibe los resultados por correo aunque, basándose en los resultados, recibe un diagnóstico genético y se le da los consejos pertinentes. Es él, quien decide particularmente contactar con un nutricionista o médico para llevar a cabo un tratamiento individualizado aunque la propia clínica también dispone de estos servicios”.

Es importante saber que cuando se analizan las pruebas genéticas de los pacientes o en estudios donde se quiere medir la frecuencia genotípica o presencia de un determinado polimorfismo genético los resultados que se obtengan siguen el equilibrio de Hardy-Weinberg que viene a ser un modelo que nos permite establecer frecuencias genotípicas a partir de frecuencias alélicas. Las características de este modelo son las siguientes:

- ❖ Los individuos de la población de estudio tienen la misma probabilidad de aparearse y será un apareamiento es al azar.
- ❖ La población tiene que ser lo suficientemente grande para que las diferencias entre los individuos se reduzcan lo máximo posible.
- ❖ La población no ha sufrido ninguna migración, mutación o selección alélica
- ❖ Las frecuencias génicas y genotípicas se mantienen constantes de generación en generación.

Este modelo de equilibrio es usado en la mayor parte de los estudios referidos en el presente trabajo (25)

Con estas pruebas la clínica pretende encaminar al paciente hacia un estilo de vida más saludable, determinar cuál es la dieta más adecuada para cada paciente . Además de averiguar que alimentos debemos consumir para aumentar o perder peso o los sabores por los que tenemos mayor predilección. (24)**[Figura 6]**. Las pruebas

que se realizan en la clínica : “Tienen como objetivo la comprobación de estudios con relevancia significativa acerca de los genes, su expresión y su interacción ambiental “.

¿Qué dice tu genética?

Gen	Tu Genotipo
TAS2R38	GG
TAS2R38	GG
TAS2R38	CC
TAS2R16	TT

Estado



Tu genotipo no está asociado a una mayor sensibilidad al sabor amargo, por lo que no tendrás problemas a la hora de ingerir verduras y otros alimentos con este sabor.

Figura 6: Fragmento del documento recibido por los clientes, previo a la realización de las pruebas genéticas en la clínica 24Genetics .(26)

6.7.1 Percepción de la nutrición personalizada

Todo lo explicado en epígrafes anteriores explica la interacción entre nuestros genes , los nutrientes y la dieta . Pero se debe analizar también la efectividad de la aplicación de las pruebas genéticas a la hora de establecer un plan dietético a las personas .Al otorgar a los pacientes su información genética y sus riesgos patológicos se les da más autonomía sobre su salud y se plantea la duda del posible cumplimiento libre y personal de un cambio de estilo de vida y hábitos alimenticios .

Esto es lo que se quiso comprobar en un encuesta longitudinal a un grupo de 1042 clientes de dos empresas que llevan a cabo pruebas genéticas :”23andMe” and “Pathway Genomics” .Se estableció un plan dietético y un plan de ejercicios a los clientes antes y después de darles las Pruebas Genómicas Personales (PGP). La

elaboración de las recomendaciones se realizó atendiendo al estado de salud auto declarado y el riesgo de enfermedades de los participantes .Se centraron en examinar el consumo de frutas y verduras y la realización de ejercicio antes y después de darles PGP .(27)

Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 6 meses a través de un cuestionario de frecuencia de alimentos en las que diferenciaban el consumo en: nada ,poco o diario .Al igual que la evaluación del ejercicio semanal clasificándolo en: ligero ,moderado e intenso .Se tuvo en cuenta que no todos los participantes completaron esas encuestas durante los 6 meses previos a las PGP y luego completaron las encuestas de los 6 meses posteriores ,de ahí que de los 1042 participantes iniciales finalmente se analizaron a 1002 .También se tuvo en cuenta , el hecho de que los participantes completaron las encuestas en épocas del año diferentes por lo que podía influir en el comportamiento de la salud.

Debido a que el cambio de dieta y el ejercicio es beneficioso contra enfermedades cardiovasculares se estableció cual era el riesgo genético de los participantes en desarrollar DM , obesidad o enfermedades cardiovasculares, diversos cánceres y enfermedades neurológicas. Con un puntaje de (0-29). Además del riesgo genético real que tuvieran los participantes ,también tuvieron en cuenta cual era el riesgo percibido por ellos mismos en desarrollar dichas enfermedades.(27)

Se realizaron unas regresiones lineales para la comparación en parejas de los cambios en la dieta y en la práctica de ejercicio . Los resultados después de los 6 meses fueron distintos a los que se producían previos a darles el PGP. Estas regresiones lineales de comparación se realizaron ajustándolo a variables como la edad , sexo , origen étnico , raza ,IMC , estado de salud auto declarado y los cambios de estación (**Tabla 2**).Se produjo un aumento significativo del consumo de frutas y verduras (de media 0.19 y 0.31 porciones por día respectivamente) de igual forma un aumento de 10 min por día de ejercicio vigoroso y de fuerza (aumento de frecuencia media de 0.58 y 0.47 días a la semana). Se estratificaron los datos por SRH (Self Reported Health) se observaron aumentos significativos en todas las conductas de dieta y ejercicio en el grupo de SRH inferior, mientras que se observó una disminución significativa en la frecuencia de ejercicio ligero en el grupo de SRH mayor (disminución promedio de frecuencia de 0,25 días por semana).El 30% de los participantes realizó

un cambio en su dieta después del PGP y el 26% cambió su práctica de ejercicio. Aunque estos cambios no tuvieron asociaciones significativas con el riesgo de aparición de enfermedades cardiometabólicas ni de la percepción del riesgo de enfermedad por parte de los participantes.

Por tanto atendiendo al objetivo propio del estudio podemos decir que facilitar las PGP a los pacientes aumenta los cambios en los hábitos de vida de los mismos. (27).

Tabla 2. Cambios producidos después de ofrecer a los participantes el PGP

	Muestra completa N=1,002		Pobre/Equilibrado /Bueno SRH N = 449		Muy Bueno /Excelente SRH		p-valor
Cambio	%	Prueba t-test apareada	%	Prueba t-test apareada	%	Prueba t-test apareada	
Consumo de frutas por día							
Disminuye	24.0	$\Delta = 0.06$ P=0.07	21.2	$\Delta = 0.11$ P=0.0148	26.1	$\Delta = 0.01$ P=0.77	0.7191
No cambia	49.0		50.1		48.3		
Incrementa	27.0		28.7		25.6		
Consumo de verduras por día							
Disminuye	21.2	$\Delta = 0.11$ P=0.0003	19.8	$\Delta = 0.16$ P=0.0005	22.3	$\Delta = 0.06$ P=0.11	0.7032
No cambia	49.8		50.6		49.0		
Incrementa	29.0		29.6		28.7		
Ejercicio Ligero							
Disminuye	35.2	$\Delta = -0.02$ P=0.80	31.2	$\Delta = 0.25$ P=0.0263	38.7	$\Delta = -0.25$ P=0.0111	0.0452
No cambia	31.0		32.3		30.0		
Incrementa	33.8		36.5		31.3		
Ejercicio vigoroso							
Disminuye	28.7	$\Delta = 0.09$ P=0.11	24.5	$\Delta = 0.23$ P=0.0097	32.3	$\Delta = -0.02$ P= 0.76	0.1236
No cambia	40.6		44.5		37.4		
Incrementa	30.7		31.0		30.3		
Ejercicio fuerte							
Disminuye	21.6	$\Delta = 0.09$ P=0.0153	17.4	$\Delta = 0.19$ P=0.0369	25.1	$\Delta = 0.10$ P=0.18	0.2690
No cambia	53.2		57.2		49.7		
Incrementa	25.2		25.4		25.2		

Tabla 2. Datos ajustados en función del sexo, edad, IMC, raza , origen étnico ,estación del año y SRH .Se observa un aumento después de ofrecer el PGP en ambos grupos SHR inferior y SRH superior aunque entre ambos grupos solo hubo diferencias significativas en cuanto a la práctica de ejercicio ligero .SRH (Self Reported Health)(27).

6.8 Aplicación de la nutrición personalizada

Hasta se ha podido ver la interacción de los nutrientes con nuestros genes y la predisposición de la ingesta de determinadas dietas en función de nuestro perfil genético. Todo ello impulsará la existencia de una nutrición personalizada e individualizada. Pero al final, irá encaminado a beneficiar el estado de salud de la población disminuyendo la aparición de enfermedades como la obesidad y enfocados a determinar la eficacia real de dietas establecidas como saludables tales como la Dieta Mediterránea. Ambos aspectos se abordarán a continuación.

6.8.1 Interacción entre los genes-dieta-obesidad

La obesidad es actualmente uno de los principales problemas de salud a nivel mundial y su asociación genética cada vez es más evidente atendiendo el efecto que esta tiene en el consumo de ciertos alimentos que promueven la obesidad y por consiguiente las enfermedades que de ésta deriva. Muchos estudios abalan esta relación, como es el caso de un estudio llevado a cabo en EEUU sobre la población latinoamericana. Este relacionaba la presencia de una variante concreta (rs4977574) del cromosoma 9p21, con la mayor aparición de infartos de miocardio y un aumento del consumo bebidas azucarada (28). Demostrando que una ingesta inadecuada fomentan la actividad de dicho cromosoma y la aparición de enfermedades coronarias.

El gen que más se ha estudiado en los últimos años es el gen FTO asociado con la masa grasa y obesidad. Estudiado especialmente por la doctora Dolores Corella jefa de grupo del CIBEROBN desde el 2006, doctora en farmacia, catedrática de Universidad de Valencia y licenciada en ciencias de la alimentación además de haber publicado más de 325 artículos (29). Ella misma explica: "Este gen hace a la persona portadora, predispuesta a desarrollar obesidad, por lo que mutaciones genéticas en el gen FTO hace que dichas personas comiendo lo mismo y realizando el mismo ejercicio que otra persona no portadora de mutaciones en este gen, pueden llegar a tener entre 3-4 kg más que la otra persona, por cada variante mutada" y acaba aclarando: "En este tipo de pacientes no tendríamos que centrarnos en establecerles dietas restrictivas, si

no prácticas más elevadas de ejercicio” (30). A través de los estudios de asociación de genoma completo (GWA) se han ido determinando los genes relacionados con la obesidad siendo el primero en encontrarse el FTO .Los polimorfismos de este gen pueden ser modificados por la influencia de la dieta o el ejercicio . Además del gen FTO otros de los genes asociados a la obesidad común son :MC4R, BDNF, NRXNB, TFAP2B, SH2B1, APOA2, PLIN1.(31)

En un estudio sobre las interacciones entre los genes y la obesidad ,en el cual participaron Dolores Corella y Jose M. Ordovás entre otros (32), tuvieron como objeto de investigación los genes FTO y el MC4R (Melanocortin-4 receptor) . Inicialmente se partía del hecho de que el rs9939609 (C>A) en el FTO se asociaba con un IMC mayor y el rs17782313 (T>C) se asociaba con un IMC mayor .Se estudiaron a 7000 participantes (3000 hombres y 4000 mujeres) obtenidos de un estudio de PREDIMED(Prevención de Dieta Mediterránea) ,ensayo clínico para el control y prevención de enfermedades cardíacas, accidente cerebrovascular y ataque cardíaco.(33)

De dicho estudio se cogieron a 7447 participantes con el fin de comprobar el efecto de estos polimorfismos sobre el peso,modulado por la dieta y la actividad física. El punto de partida era la asociación del SNP rs9939609 del FTO con un IMC mayor y una circunferencia de cintura más elevada . En el caso del gen MC4R existía una tendencia mayor de ambas medidas,pero no fueron significativas .

En cuanto a la interacción de la actividad física y los polimorfismos de los genes se encontró lo siguiente :una actividad física baja se asociaba significativamente ($p = 0.007$) con un aumento del riesgo de obesidad en portadores de ese alelo variante .Sin embargo esos polimorfismos no se asociaban al desarrollo de la obesidad cuando la actividad era alta.

En relación a la interacción de la dieta y los genes relacionados con la obesidad no se encontraron resultados significativos pero si que se encontró una interacción biológica.[Figura 7][Figura 8] Individuos portadores de los alelos de riesgo consumiendo una dieta sana tuvieron un IMC similar a individuos que no eran portadores de dichos alelos y no consumían una dieta sana y estos a su vez tenían un IMC más bajo que los portadores de los alelos que no llevaban una dieta sana .

Tampoco hubo relación con el consumo de macronutrientes ni de grupos de comida específicos, con los genes en cuestión, salvo en el alcohol cuyo consumo elevado se relacionaba significativamente ($p=0.009$) con la presencia de estos alelos.(32).

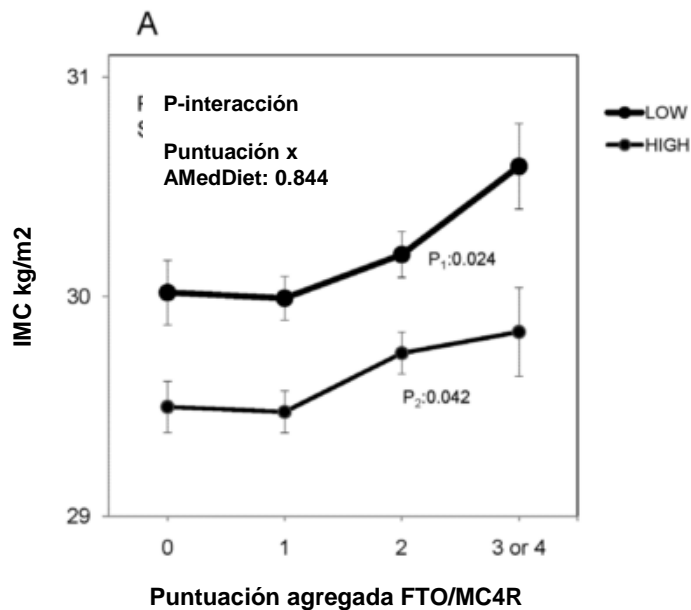


Figura 7: Asociación biológica pero no significativa, entre una adherencia mayor y menor a la dieta equilibrada (Dieta mediterránea) y el nivel de IMC, con la presencia de los genes FTO/MC4R. Relación no significativa ($p=0,844$). (32)

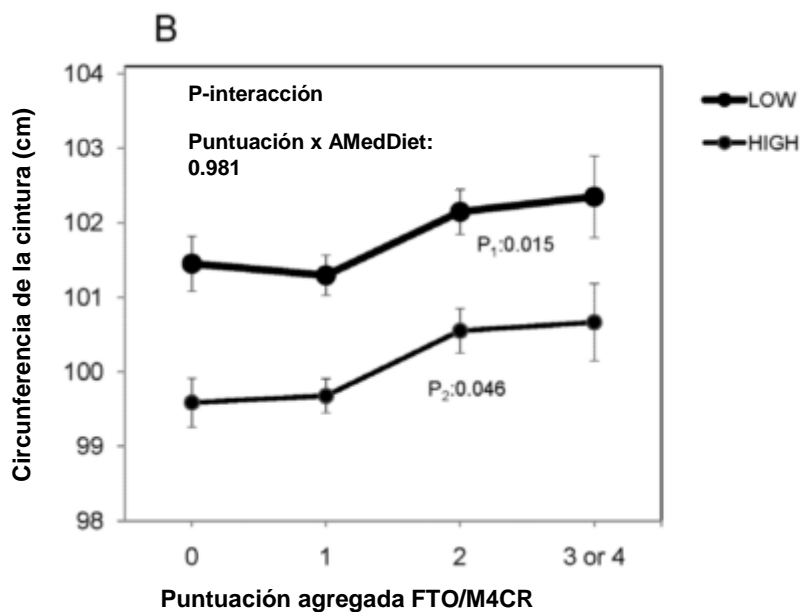


Figura 8 : Asociación biológica entre la interacción de la adherencia a la dieta equilibrada con la circunferencia de la cintura y la presencia de los genes FTO/MC4R. (32)

En relación al gen FTO se publicó recientemente un estudio donde se comparaba los parámetros en relación a la obesidad de 528 hombres y mujeres de una media de edad de 35 años , físicamente activos y con presencia de variantes en el SNP rs9939609 FTO.(34).Recogieron las medidas antropométricas de los participantes: peso ,altura ,IMC, circunferencia de la cintura .Se les realizó cuestionarios de actividad física y cuestionarios de alimentación , Physical Activity Questionnaire (IPAQ) y Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) respectivamente .(34)

El TFEQ consiste en un cuestionario para medir el comportamiento alimenticio a través de 51 items que miden la restricción dietética , la desinhibición y el hambre . Puntuaciones más altas indicaban una alimentación más restringida, una alimentación desinhibida o una predisposición al hambre. El IPAQ se trataba de un cuestionario de frecuencia de la actividad física en la que se clasificaba el grado de actividad en moderada, vigorosa e intensa.El análisis genético se obtuvo a través de muestras de saliva que se recogieron a los participantes .(34)

En los resultados se corroboró que la población de estudio era físicamente activa. No encontraron diferencias significativas entre los participantes portadores de variantes del rs9939609 del FTO en las medidas antropométricas , ni en el nivel de actividad pero si en la relación con el comportamiento alimentario **(Tabla A3 y Tabla A4 en los Anexos)** . Modelo de medición mixta observó una relación ($p=0.03$) entre la restricción cognitiva y el FTO. Analizando posteriormente que portadores de alelos homocigóticos AA presentaban más puntuación de restricción dietética que los heterocigóticos AT . Pero no hubo diferencias en la medición de la desinhibición y el hambre.**(Tabla A5 en los Anexos)** (34)

Por último en otro estudio (35) realizado sobre 18 cohortes de adultos europeos sobre la interacción gen/dieta/obesidad, se basaron en el IMC y el índice cintura-cadera en presencia de los SNP asociados a un índice de cintura-cadera mayor (GRB14 rs10195252; LYPLAL1 rs4846567) y otros dos para un IMC mayor (LRRN6C rs10968576; MTIF3 rs4771122) .

La valoración de la dieta se calculó en base a las ingestas de granos enteros, pescado, frutas, verduras, nueces / semillas (favorables) y carnes rojas / procesadas,

dulces, bebidas azucaradas y patatas fritas (desfavorable). Se recogió la información de esas 4 cohortes a través de cuestionarios de frecuencia de consumo y registros . Con una puntuación del 0-3 para alimentos favorables en sentido ascendente y del 0-3 para alimentos desfavorables en sentido descendente. De tal forma que se recogía una puntuación total entre 0-27 cuyo valor más alto se asociaba con unas opciones de alimentos más saludables. Se usó una regresión multivariable para establecer la asociación en cada cohorte .(35)

La interacción entre riesgo genético y la dieta (obtención de una puntuación alta) tuvo una relación positiva: LRRN6C rs10968576 (P= 0.040) y MTIF3 rs4771122 (P= 0.008) para IMC, y GRB14 rs10195252 (P = 0.028) y LYPLAL11 rs4771122 (P=0.006) . Aunque al ajustar los resultados a través de la corrección para pruebas múltiples de Bonferroni los resultados no fueron significativos .(35)

6.8.2 Dieta Mediterránea y genes

Al establecer esta relación, la nutrigenómica se plantea que al igual que nuestro genoma nos predispone a la ingesta de determinados macronutrientes nuestra respuesta a determinadas dietas, establecidas como beneficiosas , también puede ser distinta en función de nuestro perfil genético .

Pero antes de llegar a esa conclusión debemos partir del hecho de que la Dieta Mediterránea ha demostrado ser preventiva y tener más beneficios en personas portadores de un gen determinado en el desarrollo de enfermedades como el ictus cerebral . Esta demostración es la que se llevó a cabo en una investigación que se hizo sobre el estudio PREDIMED (Prevención de la Dieta Mediterránea)(33). Se encontró que el 14 % de los participantes, eran portadores del factor de transcripción 7-tipo 2 o TCF7L2 (vinculado a las diabetes tipo 2) . Los portadores de dos variantes de riesgo en este gen tenían más riesgo de padecer un infarto cerebrovascular. Pero se vio como estableciendo una Dieta Mediterránea a los individuos, anulaban su probabilidad de sufrir un ictus hasta el punto de tener las mismas posibilidades que aquellas personas que no eran portadores de esas dos variantes de riesgo.(36).

En base a esta relación la doctora Dolores Corella explica que de la Dieta Mediterránea se pueden extraer muchos beneficios atendiendo a la genética individual y su efecto será por tanto diferente. De hecho según explica: "Al investigar esto sobre el estudio PREDIMED se vio como el 90% de las personas obtuvieron un gran beneficio con la dieta pero el 10% no obtuvieron tanto beneficio" (33)(37).

Partiendo de esta base encontramos un estudio de cohortes prospectivo (39) en el que quisieron observar la adherencia a la Dieta Mediterránea y su efecto en diferentes riesgos metabólicos derivados de la genética individual. Así se seleccionaron 1607 participantes finalmente aplicando los criterios de exclusión fueron 1263 participantes los que se incluyeron en los análisis definitivos. Los participantes se escogieron del estudio The Food4Me study (38), estudio que investiga la aplicación de la nutrición personalizada.

La duración del estudio fue de 6 meses y se recogió lo siguiente: información dietética a través de cuestionarios de frecuencia de consumo y de hábitos dietéticos antes y después de los 6 meses, la adherencia a la Dieta Mediterránea a través de Mediterranean Diet Score (MDS), antes de los 6 meses y durante los 6 meses, medidas antropométricas antes y después de los 6 meses, análisis bioquímicos (colesterol total, glucosa, omega 3, carotenoides totales) antes y después del programa y por último se recogieron diferentes Genetics Risk Score (GRS) de diferentes polimorfismos para diferentes patologías (39):

- ADRB2 (rs1042713 and rs1042714) : riesgo de infarto de miocardio.
- AGT (rs5051 and rs699) : gen asociado a la hipertensión.
- APOE (rs429358 and rs7412) : gen asociado al Alzheimer.
- FTO (rs1121980 and rs9939609) : gen asociado a la obesidad.
- GC rs2282679, rs7041, and rs4588 : gen asociado a la determinación de las concentraciones de vitamina D.
- CETP (rs3764261 and rs708272) : gen asociado a los niveles de colesterol y desarrollo de dislipidemias

Inicialmente se establecieron los niveles iniciales de GRS y MDS. Así como la asociación entre las medidas antropométricas y marcadores bioquímicos relacionados

con los GRS Y MDS ajustados a las variables de confusión sexo, centro de intervención, etnia, nivel de actividad física, consumo de energía reportado, hábitos de fumar .

Se encontró lo siguiente:

- Antes de iniciar el programa de Food4me :se observó la existencia de una asociación entre el GRS y un IMC mayor .Al igual que aquellos participantes que tenían una puntuación de MDS mayor tenían un menor IMC , una menor circunferencia de cintura y mejores índices de colesterol ,carotenoides y omega 3 .Pero a la hora de establecer la interacción entre el GRS y la MDS no se encontró ninguna interacción significativa en relación al IMC de los participantes.
- Tras el seguimiento de los 6 meses en el programa de Food4me : se vió como se había producido una diferencia significativa en la disminución de los niveles de colesterol total .Aquellos que tenían una puntuación alta de GRS y una adherencia a la Dieta Mediterránea alta tuvieron unos niveles mucho menores de IMC, de la circunferencia de la cintura y de glucosa. **(Tabla A6 y Tabla A7 en los Anexos)**.Pero tuvieron niveles significativamente más bajos de carotenoides que los que se encontraron antes de los 6 meses del estudio.En cambio , para los que tenían un riesgo bajo genético su adherencia a la dieta mediterránea no tuvo asociación.(39).

7.DISCUSIÓN

A continuación se realizará la discusión de los estudios cuyos resultados pueden resultar más controvertidos. Centrándonos en los hidratos de carbono , ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y omega 6 , la obesidad y la Dieta Mediterránea .

Hidratos de carbono

A partir de los resultados obtenidos del estudio (17) en relación a variaciones del gen FG21 y su relación con aparición de alteraciones antropométricas asociadas a ciertas

patologías ,podríamos establecer que personas portadoras de dicho SNP tendrían que tener una dieta controlada en hidratos de carbono .Pero,una de las limitaciones que nos encontramos en el estudio es que no se trata de una evidencia experimental ,en segundo lugar, los efectos del alelo FGF21 son muy pequeños : sobre la presión sanguínea su efecto es de 0.33mmHg y sobre la circunferencia y la altura de la cadera es de 1 mm. Pero cuando vemos que la presencia de ese gen puede tener repercusión en un futuro tratamiento frente a enfermedades como la diabetes u obesidad ,el grado de su efecto no resulta tan relevante . (17).

Omega 3 y Omega 6

En el estudio sobre la correlaciones entre los acidos grasos poliinsaturados omega 3 y omega 6 , el SNP rs174546 del FADS1 y niveles de presión sanguínea y el IMC , la recogida de datos fue transversal y por tanto la causalidad de la relación entre el gen y el perfil lipídico no se pudo medir (19) .Pero en cualquier caso se produce una interacción en el metabolismo de los PUFAS en presencia del polimorfismo en cuestión y por tanto a personas que portaran este SNP se le recomendaría controlar la ingesta de omega-6 e incrementar la de alimentos ricos en omega-3(19).Otra de las limitaciones fue que no existían datos sobre las concentraciones de acidos grasos absolutos y se midieron a partir de los porcentajes de acidos grasos saturados y acidos grasos monoinsaturados.Hecho que no afectó a los resultados obtenidos en el estudio(19).

Otro aspecto que debemos tener en cuenta es que el estudio se realizó sobre una población infantil .Este hecho puede darnos más veracidad en las conclusiones debido a que el genoma infantil no está tan afectado como puede estarlo el de un individuo adulto influido y modificado por el ambiente y el paso del tiempo.(19).

Obesidad

La relación entre genes y obesidad es más facil de esclarecer que la interacción de la dieta entre los genes y la obesidad(40) .Según lo obtenido podríamos entrar en contradicción con lo establecido hasta ahora; en cuanto a que unos comportamientos de vida saludables disminuye el riesgo de obsesidad .Porque el desarrollo de la obesidad dependería con más influencia de su genética.(32)

No se encontraron resultados completamente significativos de la interacción entre el consumo de los alimentos con los genes y el desarrollo de la obesidad ,salvo con el alcohol (32). Curiosamente otro de los estudios obtiene que la predisposición genética y los rasgos de obesidad fueron más fuertes en sujetos que llevaban una dieta más saludable. Pero de momento , podemos decir que en personas con presencia de genes asociados a la obesidad (LYPLAL1 ,MTIF3 ,GRB14 and LRRN6C) su IMC será menor si mantienen comportamientos de vida saludables.(35).

Dieta Mediterránea

La Dieta Mediterránea nos produce muchos beneficios aunque el grado de estos, estará marcado por nuestro perfil genético. Además, su efecto beneficioso sobre ciertos parámetros antropométricos y bioquímicos ,aún existiendo un riesgo genético alto , hace evidente una interacción positiva entre MDS y GRS.Realizando una prevención contra el desarrollo de enfermedades como diabetes tipo 2 , obesidad , enfermedades cardiovasculares.(39)

Por otro lado uno de los puntos a tener en cuenta en el estudio Food4Me fue que al principio , voluntarios que seguían una dieta mediterránea presentaban niveles de carotenoides y omega 3 aumentados ,mientras que después del programa de 6 meses , los niveles de carotenoides disminuyeron considerablemente(39). Esto se debe a que las vías de absorción de los carotenoides son compartidas con los lípidos y sus niveles plasmáticos estaban positivamente relacionados con los de colesterol.(41).

Pruebas genéticas

En relación a la aplicación de las pruebas genéticas éstas encuentran su mayor desventaja en que se tratan de pruebas costosas y que estudios ,donde estas se aplican, son estudios de duración extensa , requiriendo seguimientos muy exhaustivos ,habiendo influido en la exclusión de varios participantes en muchos de los estudios reflejados , ya que no podían cumplir el control y seguimiento solicitado por los investigadores. A pesar de eso debemos priorizar el objetivo que con todo ello podemos llegar a obtener que es el control y la prevención de patologías que hoy en día rodean a la población actual.(23).

8.CONCLUSIONES

Establecer tratamientos mucho más específicos en función de la presencia de determinados genes así como demostrar que ,cambios en el estilo de vida , modifican los efectos de las variantes genéticas , hacen que sea muy interesante la inversión en futuros estudios experimentales.(9).

Nuestro perfil genético hace que estemos predispuestos a metabolizar los nutrientes de una forma específica y particular.Y si bien para algunos científicos es más importante centrarse en el estudio de un solo nutriente para otros es más prioritario enfocarse en todos los desequilibrios nutricionales que afectan a nuestro genoma.(8).

La presencia del **rs838133 del FGF21** se asoció con un mayor consumo de azúcar y alcohol .Se produjo la disminución del porcentaje de grasa corporal total y aumento de la presión sanguínea y índice cintura cadera(17).

Sujetos portadores de **rs174546 del FADS1** tenían niveles significativamente mayores de DGLA y niveles más bajos de ARA y EPA, así como un índice de D5D más bajo. Los resultados indican que la variación del gen FADS1 rs174546 influyen en el PB a través de los ARA y el IMC. Además los efectos saludables de la dieta de los omega 3 y omega 6 podrían depender de las variantes del FADS1 (19).

La variante C homocigótica del **rs855791 del gen TMPRSS6** tiene efecto de protección contra el desarrollo de la anemia aunque no fue un resultado significativo (21).

Niños con genotipo **TT del gen TAS1R2** consumieron más snacks calóricos basados en azúcar durante la tarde. La densidad energética de los snacks estaba más aumentada en sujetos con genotipo **CC y CG** comparados con el genotipo **GG en el gen TAS2R38** y más aumentados en sujetos con genotipo **AA en el gen CD36** .

Frente a las limitaciones emocionales,económicas que se encuentran en la elaboración de pruebas genéticas (23).Su aplicación tiene efectos positivos en el comportamiento dietético y saludable de una población(27)

La cohorte físicamente activa que eran portadores de alelos de riesgo de **FTO rs9939609** tuvieron más niveles de actividad física y más restricción cognitiva que los

no portadores de estos alelos demostrar medidas similares relacionadas con la adiposidad. En un futuro será necesario mediciones repetidas y objetivas que pueden potenciar los efectos de la FTO sobre el riesgo de obesidad (32).

La Dieta Mediterránea aplicada sobre unos sujetos con alto GRS disminuyó su IMC, el índice de cintura y los niveles de glucosa y aumentaron los niveles de carotenoides. Sin obtenerse resultados significativos para los que tenían bajo puntuación de GRS.(39).

Se podría decir que los resultados obtenidos plantean hipótesis muy interesantes pero los resultados no llegan a tener una validez absoluta por el tamaño de las muestras, limitaciones en la elaboración de los diferentes estudios y el complejo control que supone estos estudios sobre poblaciones grandes. Pero la individualidad genética es la que refleja la excepción o excepciones que se tienen que tener en cuenta en la nutrición personalizada.

Obtener las excepciones a las recomendaciones generales y establecer pautas individuales es el camino a seguir de la alimentación del futuro. Pero todo ello se dará con una futura, exhausta, detallada y continuada investigación experimental, en la que habrá cabida para equipos multifactoriales donde el nutricionista pueda desenvolver sus competencias en la aplicación práctica de nuevas dietas.

9.FUENTES DE INFORMACIÓN RELEVANTES

1. <https://www.researchgate.net/>
2. <http://www.predimed.es/>
3. <http://www.ciberobn.es/programas-de-investigacion>
4. <https://www.karger.com/Journal/Details/232009>
5. <https://www.hindawi.com/journals/job/>
6. <https://24genetics.com/es/nutrigenetica>

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Groot de Restrepo H. **2002**. El genoma humano. *La Tadeo*, **67**, pp.17-24. [Internet]. **[Consulta: 1 Junio 2018]**. Disponible en : http://avalon.utadeo.edu.co/dependencias/publicaciones/tadeo_67/67017.pdf
2. Corella D, Ordovás J. **2001**. *Genética Nutrición y Enfermedad. La revolución del genoma humano. ¿Qué significa genómica, epigenética, nutrigenética, nutrigenómica, metabolómica*. En: *Conferencia la revolución del genoma humano* . Madrid :Instituto Tomás Pascual Sanz , pp.15-17. **[Consulta :14 Abril 2018]**. Disponible en : <http://www.genutren.es/actividades/LibroGenutren.pdf>
3. *ISNN - International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics*. **2018**. [Internet]. **[Consulta :3 Junio 2018]**. Disponible en: <http://www.nutritionandgenetics.org/>
4. Ordovas JM, Corella D. **2004**. Annual Review of Genomics and Human Genetics . *Nutritional Genomics* , **5**(1), pp .71-118. [Internet]. **[Consulta: 4 Abril 2018]**. Disponible en : <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.genom.5.061903.180008>
5. Chin-Chan M, Maldonado-Velázquez M. **2018**. Contaminación y epigenética: ¿nuestras experiencias afectan la salud de nuestros hijos?. *Revista Digital Universitaria*, **19**(1), [Internet]. **[Consulta :14 April 2018]**. Disponible en: <http://www.revista.unam.mx/?p=3429>
6. Durán Pablo. **2004**. Nutrición temprana y enfermedades en la edad adulta: acerca de la "hipótesis de Barker". *Arch. argent. pediatr*, **102**(1), pp.26-34. [Internet]. **[Consulta : 11 Junio 2018]**. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752004000100009&lng=e
7. E. Frigolet M, E. Frigolet R. **2017**. Ciencias “ómicas”, ¿cómo ayudan a las ciencias de la salud?. *Revista Digital Universitaria* , **18**(7). [Internet]. **[Consulta :16 Abril 2018]**. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22201/codeic.16076079e.2017.v18n7.a36>.
8. Gómez Ayala E. **2007**. Nutrigenómica y nutrigenética .La relación entre la alimentación, la salud y la genómica . *Revista Offarm*, **26**(4), pp78–85. **[Consulta :16 Abril 2018]**. Disponible en: <http://anme.com.mx/libros/Nutrigenomica%20y%20Nutrigenetica.pdf>
9. Corella Piquer D. **2011**. La Nutrición personalizada : nutrigenética y nutrigenómica. En: A. Carbajal Azcona ; C. Martínez Roldán (coords). *Manual práctico de nutrición y salud*. Madrid: Kellogg , **16**, pp 254-268. **[Consulta: 17 Abril 2018]**. Disponible en: https://www.kelloggs.es/content/dam/europe/kelloggs_es/images/nutrition/PDF/Manual_Nutricion_Kelloggs_Capitulo_16.pdf.
10. Bolívar P, García F. **2011**. NUTRIGENOMICA: ENLACE ENTRE NUTRICIÓN GENES Y SALUD. *Biotempo* , **11**, pp 47-49. **[Consulta: 25 Abirl 2018]**. [Internet] . Disponible en: <http://www.urp.edu.pe/pdf/biologia/NITRIGENOMICA.pdf>.

11. Dahdouh Cabia S, Bermejo López LM, Plaza BL, Milla SP, Cortés BP, Santamaría Jaramillo B, et al. **2017**. Revisión de la evidencia científica sobre el papel de compuestos bioactivos de alimentos como coadyuvantes a los tratamientos antineoplásicos de cáncer de mama. *Revisión Revista Esp Nutr Comunitaria* ,**23**(2).[Internet]. [**Consulta : 25 Abril 2018**]. Disponible en: http://www.renc.es/imagenes/auxiliar/files/RENC_2017_2_06._Dahdouh_Cabia__S._Papel_de_compuestos_bioactivos_en_cancer_de_mama.pdf
12. Chrubasik-Hausmann S, Vlachoianis J, McLachlan AJ. **2018**. Understanding drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): impact of hyperforin content. *Revista Farmacia y Farmacología*. [Internet]. [**Consulta :25 Abril 2018**]. doi:10.1111/jphp.12858.Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29411879>
13. Corella D, Tucker K, Lahoz C, Coltell O, Cupples LA, Wilson PWF, et al. **2001** Alcohol drinking determines the effect of the APOE locus on LDL-cholesterol concentrations in men: The Framingham Offspring Study. *Revista de Nutrición Clínica Americana*, **73**(4),pp 736–45. [Internet]. [**Consulta: 25 Abril 2018**].Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/90d3/0d93b89625a721adacd6e6d3a95ba040c046.pdf>
14. Chu AY, Workalemahu T, Paynter NP, Rose LM, Giulianini F, Tanaka T, et al. **2014**. Novel locus including FGF21 is associated with dietary macronutrient intake. *Hum Mol Genet* . Prensa de la Universidad de Oxord, **22**(9),pp 1895-902.[Internet] . [**Consulta: 26 Abril 2018**]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23372041>
15. UK Biobank | UK Biobank [Internet]. [**Consulta: 2 Mayo 2018**].Disponible en: <http://www.ukbiobank.ac.uk/about-biobank-uk/>
16. GWAS Central – Information [Internet]. [**Consulta: 7 Mayo 2018**]. Disponible en: <https://help.gwascentral.org/about/>
17. Frayling TM, Beaumont RN, Jones SE, Weedon MN, Tyrrell J. **2018**. Common Allele in FGF21 Associated with Sugar Intake Is Associated with Body Shape, Lower Total Body-Fat Percentage, and Higher Blood Pressure. *Cell Reports* ,**23**,pp 327-336.[Internet]. [**Consulta: 26 Abril 2018**].Disponible en: [https://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247\(18\)30431-5.pdf](https://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247(18)30431-5.pdf)
18. Yang Q, Yin R-X, Cao X-L, Wu D-F, Chen W-X, Zhou Y-J. **2015**. Association of two polymorphisms in the FADS1/FADS2 gene cluster and the risk of coronary artery disease and ischemic stroke. *Int J Clin Exp Pathol* ,**8**(6),pp 7318-31.[Internet]. [**Consulta 17 Mayo 2018**].Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261632>
19. Wolters M, Dering C, Siani A, Russo P, Kaprio J, Risé P, et al. **2017**. The role of a FADS1 polymorphism in the association of fatty acid blood levels, BMI and blood pressure in young children—Analyses based on path models , on behalf of the IDEFICS and I. Family consortia. *PLOS ONE*, **12**(7).[Internet]. [**Consulta: 11 Mayo 2018**].Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5521833/pdf/pone.0181485.pdf>.

20. OMS .2013.Prevalencia mundial de la anemia y número de personas afectadas. WHO. World Health Organization. **[Consulta: 11 Junio 2018]**.Disponible en: http://www.who.int/vmnis/database/anaemia/anaemia_data_status_t2/es/
21. Pei, S.-N., Ma, M.-C., You, H.-L., Fu, H.-C., Kuo, et al. **2014**. Tmprss6 rs855791 Polymorphism Influences the Susceptibility to Iron Deficiency Anemia in Women at Reproductive Age. *International Journal of Medical Sciences*, **11**(6), 614–619.[Internet].**[Consulta: 13 Mayo 2018]**. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4003547/>
22. Chamoun E, Hutchinson JM, Krystia O, Mirotta JA, Mutch DM, Buchholz AC, et al. **2018**.Single Nucleotide Polymorphisms in Taste Receptor Genes Are Associated with Snacking Patterns of Preschool-Aged Children in the Guelph Family Health Study: A Pilot Study.*Nutrients*,**10**(2),153 .[Internet].**[Consulta: 28 Mayo]**.Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5852729/pdf/nutrients-10-00153.pdf>
23. A. Chappelle.**2009**. Diagnóstico de una enfermedad genética . Sharon F. Terry.Cómo entender la genética.Nueva York: Alliance G, Screening Services**[Consulta: 11 Junio 2018]**.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132200/>
24. *Genetic Discrimination Fact Sheet - National Human Genome Research Institute (NHGRI)*.**2018**. **[Consulta : 30 Mayo 2018]**. Disponible en: <https://www.genome.gov/10002328/genetic-discrimination-fact-sheet/>
25. *Modelo de HARDY-WEINBERG - Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology* .**2018**.**[Consulta: 4 Junio 2018]**.Disponible en: <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/HardySp.html>
26. *Nutricional N. Nutrigenética: Test Nutrigenómica*.**2018**. **[Consulta: 9 Mayo 2018]**.Disponible en : <https://24genetics.com/es/nutrigenetica>
27. Nielsen D, Carere D, Wang C, Roberts J, Green R. **2017**.Diet and exercise changes following direct-to-consumer personal genomic testing. *BMC Medical Genomics*,**10**(1). [Internet].**[Consulta: 31 Mayo 2018]**.Disponible en: <https://bmcmmedgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12920-017-0258-1>
28. Zheng Y, Li Y, Huang T, Cheng H-L, Campos H, Qi L. **2016**.Sugar-sweetened beverage intake, chromosome 9p21 variants, and risk of myocardial infarction in Hispanics 1. *Am J Clin Nutr*, 103,pp 1179-86.[Internet]. **[Consulta: 2018 May 31]**.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4807696/pdf/ajcn107177.pdf>
29. La catedrática de la Universitat de València Dolores Corella, premio Jaume I de Investigación Médica .**2018**.**[Consulta : 2018 Jun 13]**.Disponible en: https://www.uv.es/uvweb/universidad/es/ficha-persona/catedratica-universitat-valencia-dolores-corella-premio-jaume-investigacion-medica-1285950309813/Novetat.html?id=1286043412584&plantilla=UV_Noticies/Page/TPGDe tailNews.

30. Estupinyà, P. **2016**. El cazador de cerebros : la nutrición personalizada. [Video en línea]. Madrid:RTVE. **[Consulta: 31 Mayo]**. 29 min. Disponible en: <http://www.rtve.es/television/20161004/nutricion-personalizada/1420241.shtml>.
31. Corella D, Coltell O, Ordovás JM. **2016**. Genética y epigenética de la obesidad. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 164(4), pp319-24. [Internet]. **[Consulta: 1 Junio 2018]**. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=24045531>
32. Corella D, Ortega-Azorín C, Sorlí J V., Covas MI, Carrasco P, Salas-Salvadó J, et al. **2012**. Statistical and Biological Gene-Lifestyle Interactions of MC4R and FTO with Diet and Physical Activity on Obesity: New Effects on Alcohol Consumption. Dasgupta K, editor. *PLoS One. Public Library of Science*, 7(12). [Internet]. **[Consulta: 1 Junio 2018 M]**. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0052344>.
33. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. **2013**. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*, 368(14), pp 1279-90. [Internet]. **[Consulta 3 Junio 2018]**. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432189>.
34. West NR, Dorling J, Thackray AE, Hanson NC, Decombel SE, Stensel DJ, et al. **2018**. Effect of Obesity-Linked FTO rs9939609 Variant on Physical Activity and Dietary Patterns in Physically Active Men and Women. *Hindawi Journal of Obesity*, 2018, 8 pages. [Internet]. **[Consulta :4 Junio 2018]**. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/job/2018/7560707/>
35. Nettleton JA, Follis JL, Ngwa JS, Smith CE, Ahmad S, Tanaka T, et al. **2015**. Gene × dietary pattern interactions in obesity: analysis of up to 68 317 adults of European ancestry. *Oxford University Press*, 24 (16), pp 4728–38. [Internet]. **[Consulta: 1 Junio 2018]**. Disponible en: <https://academic.oup.com/hmg/article/24/16/4728/745105>
36. Insitituo de Salud Carlos III. **2013**. *La dieta mediterránea contrarresta el riesgo genético de accidente cerebrovascular*. **[Consulta: 4 Junio 2018]**. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-comunicacion/fd-noticias/CIBERobn-NP-Dieta-Mediterranea.shtml>
37. **Corella D. 2016**. Entrevista con Dolores Corella: La dieta mediterránea nos ayuda tanto física como mentalmente. *Revista Mètode*. [Internet]. **[consultado 4 Junio 2018]**. Disponible en: <https://metode.es/noticias/entrevistas/dolores-corella-dieta-mediterranea.html>
38. Food4me.org. **2018**. **[Consulta 13 Junio 2018]**. Disponible en: <http://www.food4me.org/es/>.
39. San-Cristobal R, Navas-Carretero S, Livingstone KM, Celis-Morales C, Mcready AL, Fallaize R, et al. **2017**. Mediterranean Diet Adherence and Genetic Background Roles within a Web-Based Nutritional Intervention: The Food4Me Study. *Nutrients*, 9(10), 1107. [Internet]. **[Consulta: 4 Junio 2018]**. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2072-6643/9/10/1107>

40. Liu L, Fan Q, Zhang F, Guo X, Liang X, Du Y, et al. **2018.**A Genomewide Integrative Analysis of GWAS and eQTLs Data Identifies Multiple Genes and Gene Sets Associated with Obesity. *Biomed Res Int. Hindawi Journals* ,2018,pp 1-5. [Internet]. **[Consulta : 11 Junio 2018]**. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/3848560/>
41. Lietz G, Hesketh J. **2009.**A network approach to micronutrient genetics: interactions with lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol.Ovid Journals* , 20(2),pp 112–20. [Internet]. **[Consulta: 5 Junio 2018]**.Disponible en: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=19276889>

ÍNDICE DE ANEXOS

<p>1.Tablas punto 6.6.2 del trabajo</p>	<p>Tabla A1. Características genéticas de la población de estudio</p> <p>Tabla A2. Relación de ácidos grasos poliinsaturados con la presencia del gen rs174546</p>
<p>2. Tablas punto 6.8.1 del trabajo</p>	<p>Tabla A3. Valores de los parámetros relacionados con la obesidad de hombres y mujeres portadores de diferentes polimorfismos del gen FTO rs9939609</p> <p>Tabla A4. Nivel de actividad física para hombre sy mujeres portadores del gen FTO rs9939609</p> <p>Tabla A5. Comportamiento alimentario de hombres y mujeres con diferentes SNP´s del FTO rs9939609</p>
<p>3. Tablas punto 6.8.2 del trabajo</p>	<p>Tabla A6. Cambios tras 6 meses de participación en el programa Food4Me en función de su adherencia a la Dieta Mediterránea y a la puntuación de riesgo genético</p> <p>Tabla A7. Efectos generales de la variación de MDS en los rasgos antropométricamente biomédicos de los voluntarios de Food4Me durante la intervención y en función de las categorías de GRS</p>

11.ANEXOS

1. Tablas estudio omega 3 y omega 6 con el gen FADS1 rs174546 y la Presión sanguínea

Tabla A1. Características genéticas de la población de estudio .

		FADS1 rs174546		
		CC	CT	TT
Total	N(%)	266(51.2)	206(39.6)	48 (9.2)
Sexo	Chicas	118 (45.4)	115(44.2)	27(10.4)
	Chicos	148(56.9)	91(35.0)	21(8.1)
Edad (años)	Media (SD)	6.45(1.67)	6.52(1.65)	6.13(1.77)
	2<6 años , n(%)	89(50.3)	68(38.3)	20(11.3)
	6<10 años , n(%)	177(51.6)	138(40.2)	28(8.2)
IMC media(SD)	z-score	0.95(1.29)	0.82(1.24)	0.73(1.26)
Presión Sanguínea	Sistólica	0.35(0.76)	0.47(0.81)	0.44(0.71)
	Diastólica	0.62(0.59)	0.63(0.58)	0.71(0.60)
PUFA % Media (SD)	18:2n-6, LA	17.5 (1.86))	18.2 (2.13)	18.5 (1.89)
	20:3n-6, DGLA	1.16 (0.23)	1.25 (0.22)	1.43 (0.33)
	20:4n-6, ARA	7.81 (1.33)	7.34 (1.34)	6.88 (1.06)
	18:3n-3, ALA	0.19 (0.07)	0.21 (0.09)	0.21 (0.10)
	20:5n-3, EPA	0.27 (0.11)	0.26 (0.11)	0.25 (0.09)
	22:6n-3, DHA	1.22 (0.45)	1.18 (0.45)	1.13 (0.40)
Índice D5D media SD	20:4n-6/20:3n-6	6.86(1.18)	5.94(1.08)	4.98 (1.11)

SD (Desviación Estándar), CT (Alelos heterocigóticos) , TT (Alelos homocigóticos). (17)

Tabla A2. Coeficientes de correlación y valores p encontrados entre ARA , EPA , IMC , SBP, DBP y rs174546 .

	SBP z-score	DBP z-score	IMC z-score	DGLA	ARA	EPA	D5D	Rs174546
SBPz-score	1.00							
DBPz-score	0.62	1.00						
	<0.0001							
IMCz-score	0.28	0.04	1.00					
	<0.0001	0.360						
DGLA	0.04	-0.08	0.23	1.00				
	0.385	0.060	<0.0001					
ARA	0.05	-0.05	0.21	0.44	1.00			
	0.294	0.284	<0.0001	<0.0001				
EPA	0.04	0.09	-0.02	-0.08	-0.04	1.00		
	0.387	0.040	0.693	0.060	0.384			
D5D	-0.02	0.04	-0.04	-0.06	0.42	0.05	1.00	
	0.738	0.356	0.410	<0.0001	<0.0001	0.266		
Rs174546	0.007	0.04	-0.04	0.27	-0.22	-0.09	-0.48	1.00
	0.120	0.420	0.328	<0.0001	<0.0001	0.041	<0.0001	

Tabla A2 :El análisis estadístico sigue una correlación de Spearman con los diferentes p-valores en las casillas inferiores .En la tabla observamos cómo los valores de las asociaciones establecidas se encuentran muy próximos a 1 por lo que , según la correlación de Sperman, la correlación es positiva y presentan un nivel de significación $p < 0.005$.Por lo que ,rechazaríamos la hipótesis nula de que no exista relación entre las

variables mostradas en la matriz. SBP (Sistolic Blood Pressure), DBP (Diastolic Blood Pressure) IMC (Índice de Masa Corporal) .(17)

2.Tablas sobre los resultados obtenidos entre la obesidad y el gen FTO rs9939609

Tabla A3 .Valores de los parámetros relacionados con la obesidad de hombres y mujeres portadores de diferentes polimorfismos del gen FTO rs9939609.

FTO rs9939609				
	AA	AT	TT	P-valor
Peso corporal (kg)	83,7 (14,7)	84,4 (16,5)	82 (17,2)	0,69
IMC (kg/m2)	26,8 (3,9)	26,8 (4,3)	26,4 (4,3)	0.66
Circunferencia de la cintura (cm)	85,2 (9,4)	84,9 (10,4)	84,1 (11,0)	0.87
Relación altura- cintura	0,48 (0,05)	0,48 (0,06)	0,48 (0,06)	0,85
*Obesidad Central	6 (7%)	16 (7%)	15 (8%)	0.92

Tabla A3 : Los valores para el peso,IMC, circunferencia de la cintura y relación altura-cintura representan la media (SD) analizados.Usando un modelo mixto lineal ajustado al sexo y la edad . No hay diferencia significativas entre los distintos SNP. Los valores de la obesidad central representan la frecuencia (%) y fueron analizados con un test chi-cuadrado.*Para establecer la obesidad central se estableció una circunferencia de la cintura >88cm en mujeres y >102 cm para hombres (28). IMC(Índice de Masa Corporal)

Tabla A4 : Nivel de actividad física para hombre sy mujeres portadores del gen FTO rs9939609.

FTO rs9939609				
	AA (n=74)	AT (n=177)	TT (n=157)	P-valor
Vigorosa MET (min/semana)	2808 (1966)	2751 (1903)	2407 (1876)	0.19
Moderada (min/semana)	726 (1069)	816 (1127)	654 (874)	0.41
Andar (min/semana)	1240 (1242)	1207 (1345)	1043 (1192)	0.34
MET total (min/semana)	4774 (3125)	4774 (3193)	4104 (2795)	0.10

Tabla A4 Valores medios (SD) para n= 408 .La comparación se hizo mediante un modelo lineal mixto ajustado a edad y sexo. No hay diferencia significativas (28) .

Tabla A5 .Corpotamiento alimentario de hombres y mujeres con diferentes SNP´s del FTO rs9939609.

FTO rs9939609				
	AA	AT	TT	P-valor
Puntuación Restricción dietética	13 (4)	12(4)	11(4)	0.03
Puntuación de deshinibición	6 (3)	7(4)	6 (4)	0.38
Puntuación de hambre	5 (3)	5 (4)	5 (4)	0.92

Tabla A5 : valores medios (SD) para n=528. Las comparaciones se hicieron con un modelo lineal ajustado a edad y sexo. Diferencia significativa entre AA y TT FTO rs9939609 ($p<0.05$) (28).

3.Tablas. punto 5.8.2. Dieta Mediterránea y genes

Tabla A6. Cambios tras 6 meses de participación en el programa Food4Me en función de su adherencia a la Dieta Mediterránea y a la puntuación de riesgo genético.

	Categorías de GRS					P-valor †	
	Bajo riesgo		p-valor*	Alto riesgo			p-valor *
BMI (Kg/m2)	-0,281	+/- 0.047	<0.001	-0.333	+/- 0.044	<0.001	0.417
Circunferencia de la cintura (m)	-0.012	+/- 0.002	<0.001	-0.012	+/-0.002	< 0.001	0.920
Glucosa (mmol/l)	-0.251	+/- 0.039	<0.001	-0.338	+/-0.039	<0.001	0.114
Colesterol total (µmol/l)	-0.209	+/- 0.040	<0.001	-0.093	+/-0.041	0.024	0.043
Carotenoides (µmol/l)	-0.043	+/- 0.026	0.102	-0.085	+/-0.028	0.003	0.282
Índice Omega 3 (UA)	0.217	+/- 0.045	<0.001	0.195	+/-0.044	<0.001	0.718

	Categoría de MDS					P- valor †	
	Bajo riesgo		P-valor *	Alto riesgo			p-valor *
IMC (Kg/m2)	-0.217	+/- 0.044	<0.001	-0.397	+/- 0.052	<0.001	0.011
Circunferencia de la cintura (m)	-0.009	+/- 0.002	<0.001	-0.015	+/-0.002	<0.001	0.010
Glucosa (mmol/l)	-0.230	+/- 0.036	<0.001	-0.360	+/-0.43	<0.001	0.022
Colesterol total (µmol/l)	-0.174	+/- 0.042	<0.001	-0.127	+/-0.044	0.003	0.453
Carotenoides (µmol/l)	-0.041	+/- 0.024	0.097	-0.087	+/-0.031	0.005	0.244
Índice Omega 3 (UA)	0.187	+/- 0.038	<0.001	0.225	+/-0.053	<0.001	0.573

Tabla 6. GRA (Genetic Risk Score), MDS (Mediterranean Diet Score). * p-valor que cuantifica los efectos del cambio tras los 6 meses de estudio. Ajustado al sexo , edad , actividad física , hábitos de fumar ,ingesta ingerida. † p-valor para las diferencias entre el efecto de un grado alto y bajo de GRS y MDS. IMC(Índice de Masa Corporal),UA (Unidad Arbitraria).(35)

Tabla A7. Efectos generales de la variación de MDS en los rasgos antropométricamente biomédicos de los voluntarios de Food4Me durante la intervención y en función de las categorías de GRS.

	General		p-valor*	GRS				p-valor. †
	-	+/-		Bajo		Alto		
IMC(Kg/m2)	-0.065	+/- 0.022	0.003	-0.060	+/- 0.024	-0.069	+/- 0.021	0.457
Circunferencia de cintura (m)	-0.002	+/- 0.001	0.003	-0.002	+/- 0.001	-0.002	+/- 0.001	0.709
Glucosa (mmol/l)	-0.050	+/- 0.017	0.003	-0.043	+/- 0.043	-0.057	+/- 0.017	0.182
Colesterol total(μmol/l)	0.006	+/- 0.018	0.753	-0.004	+/- 0.004	0.015	+/- 0.018	0.058
Carotenoides total	-0.018	+/- 0.012	0.118	-0.014	+/- 0.014	-0.023	+/-0.012	0.206
Índice de Omega 3 (UA)	-0.010	+/- 0.019	0.611	-0.007	+/- 0.007	-0.012	+/-0.020	0.677

Tabla 7: expresados como la media ajustada de cambio +/- error estándar para cada punto de variación de MDS.* p-valor para los efectos de la MDS durante los 6 meses.† p-valor para los cambios entre los diferentes GRS. MDS(Mediterranean Diet Score), GRS (Genetic Risk Score), UA (Unidad Arbitraria). (35).

