



Informe de Nutrigenética

CASO ÍNDICE		INSTITUCIÓN CLIENTE	
Nombre:	N.A.	Nombre del médico referente:	N.A.
Género:	N.A.	Referencia:	N.A.
Fecha de nacimiento:	N.A.	Institución:	N.A.
Edad:	N.A.		
Etnia:	N.A.		
Número del proceso:	N.A.	Fecha de entrada de la solicitud:	N.A.
Razón:	Adecuación de plan nutricional	Fecha de cumplimiento de la solicitud:	2017-01-27
Propósito:	Nutrigenética		
Tipo de muestra:	N.A.		

1. ¿QUÉ ES LO QUE SE EVALÚA EN ESTA PRUEBA GENÉTICA?

- En esta prueba genética, el Laboratorio HeartGenetics analiza el ADN extraído de una muestra de saliva, con el fin de evaluar 54 genes (un total de 80 variantes genéticas) que de manera decisiva están vinculados a la nutrición y gestión de peso.
- El resultado obtenido, designado de perfil genético, es exclusivo para cada individuo y puede contribuir decisivamente al desarrollo de un plan nutricional personalizado.
- Esta prueba genética sólo necesita realizarse una vez en la vida.
- Las asociaciones identificadas entre los genes estudiados y la respuesta del organismo a la ingesta de alimentos se apoyan en estudios científicos de referencia internacional, con un impacto en cinco áreas.

ÁREAS DE ACTUACIÓN

	Predisposición al aumento de peso
Impacto:	Peso, recuperación de pérdida de peso, índice cintura-cadera, índice de masa corporal (IMC)
	Influencia de la nutrición sobre la masa grasa
Impacto:	Índice de masa corporal (IMC) asociado a la alimentación, distribución de la grasa corporal, respuesta al consumo de grasas, respuesta al consumo de hidratos de carbono
	Metabolismo nutricional
Impacto:	Respuesta a la dieta hipocalórica, metabolismo de las grasas, metabolismo de los carbohidratos, respuesta de la insulina al ejercicio y alimentación
	Sensibilidades nutricionales, necesidades y desintoxicación
Impacto:	Sensibilidad a la cafeína y a la sal, necesidad de vitaminas B6, B12, A, C, D y E, omega 3 y 6, antioxidantes
	Control del apetito, saciedad y comer emocional
Impacto:	Sensación de hambre/falsa hambre, control del apetito, ritmo circadiano/reloj biológico, regulación del ritmo sueño-vigilia

ADVERTENCIA

- La nutrigenética es una ciencia que investiga la asociación de los genes en respuesta a la ingesta de nutrientes de cada individuo. El uso de la información acerca de la predisposición genética en la definición de un plan nutricional debe integrarse con la información sobre las características físicas (por ejemplo, edad, sexo, índice de masa corporal, etc.) e información del comportamiento (por ejemplo, hábitos alimenticios, actividad física, etc.).
- Los resultados de la prueba genética no se pueden utilizar en el diagnóstico o en la prevención de enfermedad o condición médica.
- Los resultados de la prueba genética no dependen de la condición física, clínica o terapia utilizada por la persona examinada

2. RESULTADOS – PERFIL GENÉTICO

2.1. ANÁLISIS DE LA PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

En esta prueba genética fueron identificadas 32 variantes genéticas, de un total de 80 variantes evaluadas, con impacto en la definición de un plan nutricional.

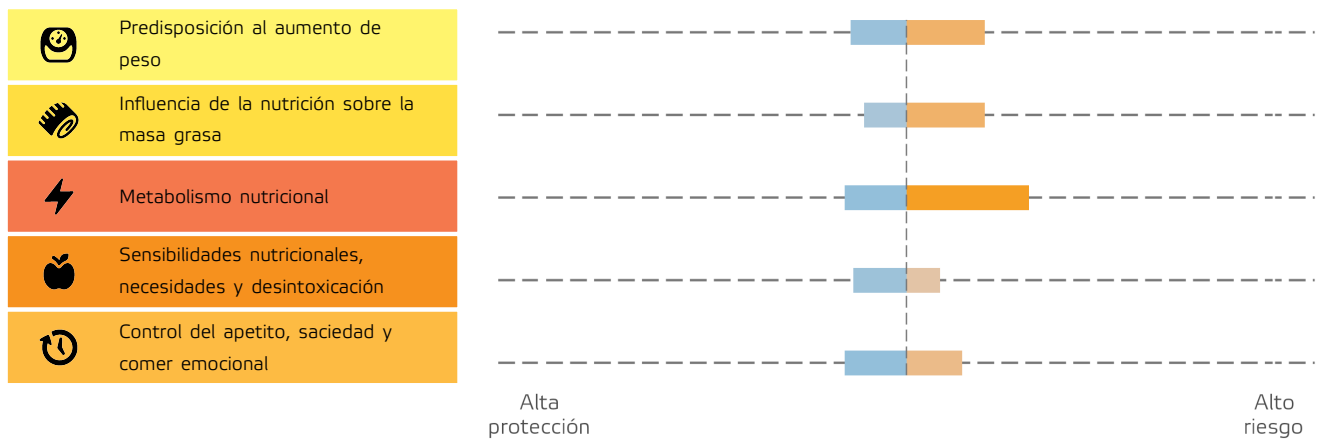


Figura 1: Relevancia de las variantes genéticas identificadas, en el contexto de la población global.

2.2. INDICACIONES PARA UN PLAN DE NUTRICIÓN PERSONALIZADO

PLAN DE ACCIÓN

El plan de acción se obtuvo a partir del perfil genético. Las acciones ilustradas están asociadas con áreas de actuación.

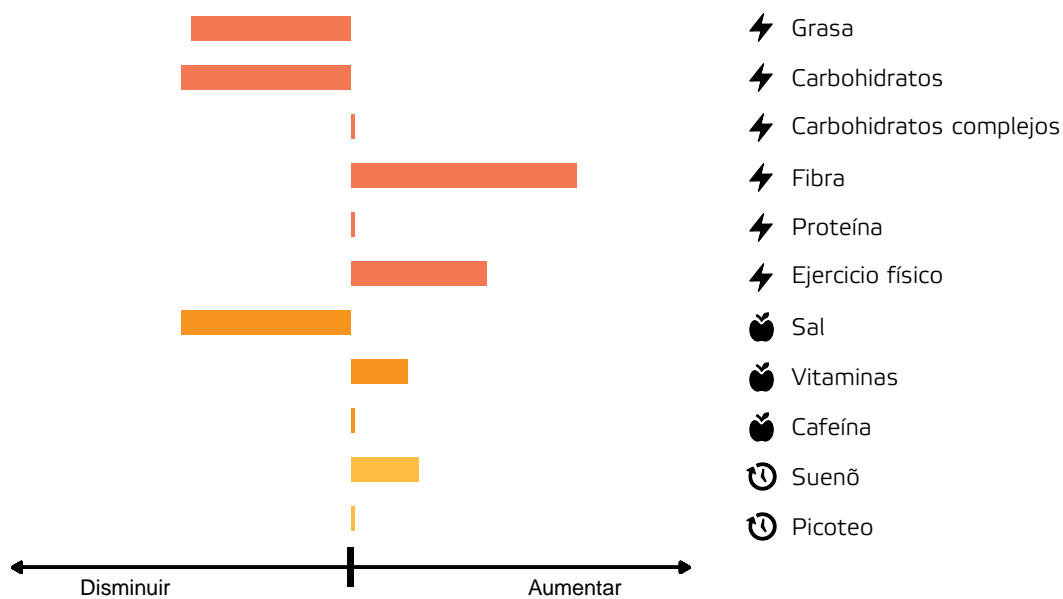


Figura 2: Resumen del plan de acción

DETALLE DEL PLAN DE ACCIÓN

Cada una de las informaciones clasificada como la predisposición genética o beneficio está asociado con una o más variantes genéticas evaluadas. Puede haber información similar a la existencia de diferentes variantes genéticas que contribuyen al mismo tipo de riesgo o protección. La existencia de información similar refuerza la importancia del riesgo o de protección para el análisis de parámetros.

La información identificada como beneficiosas deben verse como acciones de protección y son parte del plan de acción (figura 2.2).

PREDISPOSICIÓN AL AUMENTO DE PESO		
	IMPACTO	INFORMACIÓN
Peso	Riesgo moderado	<ul style="list-style-type: none"> ■ Predisposición a dificultad para perder peso. Esta es una variante común en la población y que contribuye a un efecto acumulado. ■ Predisposición al exceso de peso.
Recuperación de pérdida de peso	Riesgo moderado	<ul style="list-style-type: none"> ■ Predisposición a recuperar el peso perdido. Esta es una variante común en la población y que contribuye a un efecto acumulado.
Índice cintura-cadera	Riesgo moderado	<ul style="list-style-type: none"> ■ Predisposición a una alta relación cintura-cadera.
Índice de masa corporal (IMC)	Riesgo moderado	<ul style="list-style-type: none"> ■ Predisposición a un alto índice de masa corporal (IMC).

INFLUENCIA DE LA NUTRICIÓN SOBRE LA MASA GRASA		
	IMPACTO	INFORMACIÓN
Distribución de la grasa corporal	Alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> ■ Predisposición a la acumulación de grasa abdominal y/o alrededor de los órganos. ■ Predisposición a la acumulación de grasa abdominal. Impacto acentuado con la ingesta de grasas saturadas ■ Predisposición a la acumulación de grasa alrededor de los órganos.
Respuesta al consumo de grasas	Riesgo moderado	<ul style="list-style-type: none"> ■ Predisposición a la acumulación de grasa corporal. Esta es una variante común en la población y que contribuye a un riesgo acumulado.
Índice de masa corporal (IMC) asociado a la alimentación	Riesgo moderado	<ul style="list-style-type: none"> ■ Predisposición a un índice de masa corporal (IMC) y a una relación cintura-cadera más altos. Impacto acentuado con la ingesta de grasas saturadas.

METABOLISMO NUTRICIONAL		
	IMPACTO	INFORMACIÓN
Metabolismo de las grasas	Alto riesgo Acción protectora	<ul style="list-style-type: none">■ Predisposición a niveles más altos de colesterol LDL (colesterol malo).■ Predisposición a niveles más altos de triglicéridos.■ Predisposición a valores más altos de ácidos grasos por la ingesta de grasas.■ Beneficia de la reducción de la ingesta de grasas saturadas, hidrogenadas y trans.■ Beneficia de la reducción de la ingesta de grasas. Reducción de los valores de colesterol LDL y el IMC.■ Beneficia del ejercicio físico. Aumento de los valores de colesterol HDL (colesterol bueno).■ Beneficia del ejercicio físico. Pérdida de peso más fácil. Esta es una variante común en la población y que contribuye a un efecto acumulado.
Metabolismo de los carbohidratos	Bajo Acción protectora	<ul style="list-style-type: none">■ Predisposición a cantidades más altas de ácidos grasos no esterificados por la ingestión de carbohidratos.■ Protección: Predisposición a valores más bajos de LDL (colesterol malo).■ Beneficia de la reducción de la ingesta de carbohidratos. Reducción del IMC.■ Beneficia de la reducción de la ingesta de carbohidratos. Resistencia a la insulina disminuida.
Respuesta a la dieta hipocalórica	Acción protectora	<ul style="list-style-type: none">■ Beneficia de un plan alimenticio bajo en grasas y rico en fibras.■ Beneficia de una dieta hipocalórica asociada con un ritmo de sueño adecuado. Pérdida de peso más fácil.■ Beneficia de una dieta hipocalórica con reducción de la ingesta de grasas. Pérdida de peso más fácil.
Respuesta a la insulina	Riesgo moderado Acción protectora	<ul style="list-style-type: none">■ Predisposición a la insulinoresistencia. Impacto acentuado con la ingesta de carbohidratos.■ Predisposición a la insulinoresistencia. Impacto acentuado con la ingesta de grasas saturadas.■ Beneficia de un plan alimenticio rico en fibras. Insulinoresistencia disminuida.■ Beneficia de una dieta hipocalórica con reducción de la ingesta de grasas. Insulinoresistencia disminuida.

SENSIBILIDADES NUTRICIONALES, NECESIDADES Y DESINTOXICACIÓN		
	IMPACTO	INFORMACIÓN
Necesidad de vitamina B6	Riesgo moderado	<ul style="list-style-type: none">▪ Predisposición a valores más bajos de vitamina B6.
Necesidad de vitamina B6 y B12	Riesgo moderado	<ul style="list-style-type: none">▪ Predisposición a niveles más altos de homocisteína.
	Acción protectora	<ul style="list-style-type: none">▪ Beneficia de un plan alimenticio rico en vitaminas B6 y B12.
Sensibilidad a la cafeína	Protección moderada	<ul style="list-style-type: none">▪ Protección: Predisposición para una metabolización más rápida de la cafeína.
Sensibilidad a la sal	Riesgo moderado	<ul style="list-style-type: none">▪ Predisposición a la sensibilidad al sodio y para el aumento de la retención de líquidos.▪ Predisposición a la sensibilidad al sodio y para el aumento de la retención de líquidos. Esta es una variante común en la población y que contribuye a un efecto acumulado.
	Acción protectora	<ul style="list-style-type: none">▪ Beneficia de la reducción de los alimentos con alto contenido de sal.

CONTROL DEL APETITO, SACIEDAD Y COMER EMOCIONAL		
	IMPACTO	INFORMACIÓN
Ritmo circadiano/reloj biológico	Riesgo moderado	<ul style="list-style-type: none">▪ Predisposición a la acumulación de grasa corporal y/o más alto índice de masa corporal debido a cambios en el equilibrio del ritmo circadiano.

DIRECCIÓN TÉCNICA
Cantanhede, 2017-01-27

Helena Vazão
Bióloga Molecular, PhD
Directora Asociada del Laboratorio
(Responsabilidad de la operación)

Susana Rodrigues Santos
Especialista en Genética Humana; Biología Molecular, PhD
Directora del Laboratorio
(Responsabilidad de la validación)

3. INFORMACIÓN TÉCNICA

3.1. METODOLOGÍA

1. La extracción de ADN se realizó en la maquina de extracción MagNA Pure Compact (ROCHE) utilizando el MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I (ROCHE). La evaluación de la concentración y de la calidad del ADN se realizó mediante el uso del espectrofotómetro MultiskanGo (Thermo Scientific).
2. La genotipificación se realizó mediante el estudio de 80 variantes genéticas, en 54 genes, descritas como asociadas con la nutrición y la gestión de peso.
3. La genotipificación se realizó utilizando un Microchip de ADN en una plataforma de alto rendimiento que hace uso de la tecnología del sistema iPLEX® MassARRAY® (Agena Bioscience, Inc). Esta plataforma permite el análisis genético óptimo mediante la combinación de las ventajas de una química exacta de los cebadores de extensión con la espectrometría de masas MALDI - TOF. Las diferentes masas de cada uno de los productos de PCR generados se convierten en información del genotipo.
4. El sistema iPLEX® MassARRAY® tiene una precisión de 99 %.

3.2. PANEL MyNutriGenes

ADD1 : Adducin 1 alpha ENSG00000087274	FABP2 : Fatty Acid Binding Protein 2 NM_000134.3	MTHFR : Methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H) NM_005957
ADIPOQ : Adiponectin, C1Q and collagen domain containing NM_004797.3	FADS1 : Fatty Acid Desaturase 1 ENSG00000149485	MTRR1B : Melatonin Receptor 1B NM_005959.3
ADRB2 : Adrenoceptor Beta 2 ENSG00000169252	FTO : Fat Mass And Obesity Associated NM_001080432.2	NR1D1 : Nuclear Receptor Subfamily 1 Group D Member 1 ENSG00000126368
AHR : Aryl Hydrocarbon Receptor NM_001621.4	FUT2 : Fucosyltransferase 2 NM_000511.5	OPRM1 : Opioid Receptor Mu 1 NM_000914.4
ALPL : Alkaline Phosphatase, Liver/Bone/Kidney NM_000478.4	GC : GC, Vitamin D Binding Protein ENSG00000145321	PCSK1 : Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 NM_000439.4
APOA1 : Apolipoprotein A1 ENSG00000118137	GHSR : Growth Hormone Secretagogue Receptor NM_198407.2	PER2 : Period Circadian Clock 2 ENSG00000132326
APOA2 : Apolipoprotein A2 ENSG00000158874	GIPR : Gastric Inhibitory Polypeptide Receptor NM_000164.2	PPARD : Peroxisome Proliferator Activated Receptor Delta NM_006238.4
APOA5 : Apolipoprotein A5 ENSG00000110243	GRB14 : Growth Factor Receptor Bound Protein 14 ENSG00000115290	PPARG : Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma NM_015869.4
APOB : apolipoprotein B ENSG00000084674	GRK4 : G Protein-Coupled Receptor Kinase 4 ENSG00000125388	PPM1K : Protein Phosphatase, Mg2+/Mn2+ Dependent 1K NM_152542.4
APOE : Apolipoprotein E ENSG00000130203	GSTM1 : Glutathione S-Transferase Mu 1 ENSG00000134184	PROX1 : Prospero Homeobox 1 NM_001270516.1
BCMO1 : Beta-Carotene Oxygenase 1 ENSG00000135697	IL6 : Interleukin 6 NM_000600.3	rs12272004 : Intergenic marker near APOA5 NC_000011.10
CLCNKA : Chloride voltage-gated channel Ka ENSG00000186510	IRS1 : Insulin Receptor Substrate 1 NM_005544.2	SIRT1 : Sirtuin 1 ENSG00000096717
CLOCK : Clock Circadian Regulator ENSG00000134852	LIPC : Lipase C, Hepatic Type NM_000236.2	SLC23A1 : Solute Carrier Family 23 Member 1 ENSG00000170482
CRY1 : Cryptochrome Circadian Clock 1 ENSG00000008405	LPL : Lipoprotein lipase NM_000237.2	SLC2A2 : Solute Carrier Family 2 Member 2 ENSG00000163581
CRY2 : Cryptochrome Circadian Clock 2 ENSG00000121671	LYPLAL1 : Lysophospholipase Like 1 NM_138794.4	SOD2 : Superoxide Dismutase 2, Mitochondrial ENSG00000112096
CYP11A1 : Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 1 NM_000499.3	MC4R : Melanocortin 4 Receptor NM_005912.2	TCF7L2 : Transcription Factor 7 Like 2 NM_030756.4
CYP11A2 : Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 2 NM_000761.3	MMAB : Methylmalonic Aciduria (Cobalamin Deficiency) CblB Type ENSG00000139428	TFAP2B : Transcription Factor AP-2 Beta NM_003221.3
DHCR7 : 7-Dehydrocholesterol Reductase NM_001360.2	MSRA : Methionine Sulfoxide Reductase A ENSG00000175806	
DRD2 : Dopamine Receptor D2 NM_000795.3		

3.3. RIESGOS Y LIMITACIONES

HeartGenetics utiliza un estricto control de calidad, sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de errores que pueden influir en el resultado de las pruebas. Los resultados presentados en este informe se limitan a los conocimientos científicos existentes hasta la fecha de elaboración de esta prueba. La fiabilidad de los resultados siempre está garantizada ya que las recomendaciones estándar de calidad se han seguido durante la ejecución de las pruebas genéticas por HeartGenetics, Genética y Biotecnología, SA. HeartGenetics, Genética y Biotecnología, SA garantiza la exactitud del conocimiento científico presentado en el informe. Se han asumido como verdaderas todas las declaraciones anteriores sobre la identidad del paciente y del médico, el propósito del estudio, caso índice y la naturaleza y identificación de los productos biológicos analizados.

©2017 HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA.

4. APÉNDICE

4.1. DATOS GENÉTICOS

En la siguiente tabla se enumeran las variantes genéticas que se han identificado como teniendo un impacto en la definición de un plan nutricional. Los resultados se describen de acuerdo a la nomenclatura estipulada por la Sociedad de Variación del Genoma Humano. (<http://www.hgvs.org>) se refiere a la fecha del 1 de junio de 2016.

No se identificaron otras variantes genéticas del panel de HeartGenetics, además de las que se muestran en la tabla.

Gen	Referencia de la variante genética HGMD	Ensembl	Cambio nucleotídico ¹	Cambio aminoacídico	Observación ²
ADD1	CM021240	rs4961	c.1378G>T	p.Gly460Trp	htc
ADIPOQ	CR052432	rs17300539	c.-1138G>A	-	htc
ADRB2	CM950016	rs1042713	c.46A>G	p.Arg16Gly	hmc
AHR	-	rs4410790	g.17284577T>C	-	htc
AHR	-	rs6968865	g.17287269A>T	-	htc

ALPL	-	rs4654748	c.134-9113C>T	-	htc
APOA1	CR900263	rs670	c.-113G>A	-	hmc
APOA2	CR024268	rs5082	c.-323C>T	-	hmc
APOA5	CM023881	rs3135506	c.56C>G	p.Ser19Trp	htc
APOA5	CR033141	rs662799	c.-620C>T	-	hmc
APOB	-	rs512535	c.-965A>G	-	htc
APOE	CM900020	rs429358	c.388T>C	p.Cys130Arg	wt
APOE	CM860003	rs7412	c.526C>T	p.Arg176Cys	hmc
CLOCK	CR121503	rs3749474	c.*897G>A	-	htc
CRY1	-	rs2287161	c.-562G>C	-	hmc
CRY2	-	rs11605924	c.32+4259A>C	-	hmc
CYP1A2	CR993820	rs762551	c.-9-154C>A	-	hmc
DHCR7	-	rs12785878	c.146+1233G>T	-	htc
FTO	CS076623	rs9939609	c.46-23525T>A	-	htc
GIPR	-	rs2287019	c.886+14C>T	-	htc
GRB14	-	rs10195252	g.165513091T>C	-	hmc
LIPC	CR002154	rs2070895	c.-293G>A	-	hmc
LIPC	CR971949	rs1800588	c.-557C>T	-	hmc
LPL	CS890131	rs285	c.1019-1582C>T	-	htc
LPL	CM900164	rs328	c.1421C>G	p.Ser474Term	htc
MC4R	-	rs11152221	g.60350016T>C	-	htc
MC4R	-	rs17700633	g.60262199G>A	-	htc
MTHFR	CM950819	rs1801133	c.665C>T	p.Ala222Val	hmc
MTNR1B	CR110512	rs10830963	c.223+5596C>G	-	htc
PPARΔ	CR035869	rs2016520	c.-87C>T	-	htc
PROX1	-	rs340874	c.-68+2590T>C	-	hmc
TCF7L2	CS065626	rs7903146	c.382-41435C>T	-	wt

¹ El ID numérico asociado a cada una de las alteraciones, está indexado a una secuencia de referencia obtenida de la base de datos Ensembl (<http://www.ensembl.org/index.html>).

² HMC - Homocigosis; HTC - Heterocigosis; WT - Wild type

4.2. PRUEBAS PARA LA INCIDENCIA DE LA GENÉTICA

En el anexo se incluye la interpretación detallada sobre el estudio genético. Todas las pruebas se apoyan en los artículos científicos indexados en PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) y la base de datos HGMD Profesional 2.015,4 (<http://www.hgmd.org>), encontrado en mayo de 2016.

ADD1, CM021240 / rs4961

La proteína alfa-aducina codificada por el gen ADD1, participa en la reabsorción y retención de sodio en los túbulos renales. Estudios de asociación genotipo-fenotipo indican que el genotipo GT induce el aumento de la actividad de la bomba Na⁺-K⁺ y por lo tanto incrementa la reabsorción de sodio a nivel de los túbulos renales. En resultado, los portadores de este genotipo demuestran una predisposición para la sensibilidad a la sal, con la consiguiente retención de líquidos, principalmente de agua en las células grasas, lo que provoca hinchazón y el consecuente aumento de peso [1, 2, 3, 4, 5].

ADIPOQ, CR052432 / rs17300539

La hormona ADIPOQ (adiponectina) promueve la capacidad de los músculos a que utilicen los carbohidratos, aumenta el metabolismo de las grasas, regula la sensación de saciedad y consecuentemente el nivel del apetito. Por lo general, se encuentra en niveles más bajos en personas con sobrepeso [6, 7, 8, 9, 10, 11].

ADRB2, CM950016 / rs1042713

La proteína ADRB2 participa en la regulación de las catecolaminas (por ejemplo: adrenalina, dopamina) que son importantes en la lipólisis y en el consumo de energía mediante la movilización de energía a partir de los adipocitos. Las variantes del gen ADRB2 están asociadas a la predisposición al exceso de peso. Estudios de asociación genotipo-fenotipo indican que los individuos con el genotipo GG tienen una mayor predisposición al sobrepeso, una mayor facilidad de recuperación del peso perdido y una mayor dificultad para perder peso. Estos individuos benefician de la reducción de grasas. Esta es una variante común en la población y que contribuye a un riesgo acumulado [12, 13, 14, 15].

La proteína ADRB2 participa en la regulación de la vasodilatación, una vez que induce la reabsorción de sodio por vía renal. (Los) estudios de asociación

genotipo-fenotipo indican que los individuos con el genotipo GG tienen una mayor sensibilidad al sodio, lo que induce la retención de líquidos. La retención de líquidos, en su mayoría de agua en el interior de las células grasas, provoca hinchazón y el consecuente aumento de peso. Esta es una variante común en la población (y) que contribuye a un riesgo acumulado [12, 13, 14, 15].

AHR, – / rs4410790

La enzima AHR regula la actividad de los genes CYP1A1, CYP1A2 asociados a la metabolización de la cafeína. Metaanálisis indican que los cambios genéticos que aumentan la actividad del gen AHR están probablemente asociados con niveles más altos de metabolismo de la cafeína. Individuos portadores del alelo C tienden a la ingesta de más cafeína [16, 17, 18, 19, 20, 21].

AHR, – / rs6968865

La enzima AHR regula la actividad de los genes CYP1A1-CYP1A2 asociados a la metabolización de la cafeína. Metaanálisis indican que los cambios genéticos que aumentan la actividad del gen AHR están probablemente asociados con niveles más altos de metabolismo de la cafeína. Individuos portadores del alelo T tienden a la ingesta de más cafeína [16, 17, 18, 19, 20, 21].

ALPL, – / rs4654748

La proteína ALPL regula el proceso de catabolismo de la vitamina B6. Estudios de meta-análisis indican que los individuos portadores del alelo A tienen menores cantidades de vitamina B6. La vitamina B6 participa en la síntesis del triptófano y en su conversión a niacina, en la producción de adrenalina y serotonina, entre otros neurotransmisores y en la degradación del glucógeno [21].

APOA1, CR900263 / rs670

La apolipoproteína A1 (APOA1) es el principal componente proteico de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en el plasma. La proteína APOA1 se sintetiza en el hígado y en el intestino, y actúa como un cofactor para la Lecitina Colesterol Acil Transferasa (LCAT), responsable por la esterificación del colesterol libre en las partículas HDL. Está implicada en el transporte inverso del colesterol promoviendo el eflujo de colesterol libre y de los fosfolípidos de las células. Los estudios de asociación genotipo-fenotipo demuestran que las alteraciones genéticas de este gen inducen a la acumulación de grasa abdominal y a la insulinorresistencia, de impacto más significativo con el consumo de grasas saturadas [22, 23, 24].

APOA2, CR024268 / rs5082

La proteína APOA2 participa en el transporte de los lípidos insolubles en el torrente sanguíneo. Estudios de asociación genotipo-fenotipo indican que los individuos de genotipo CC tienen una predisposición para el aumento de peso y para un alto índice de masa corporal, siendo el impacto más significativo con la ingesta de grasas saturadas [25, 26].

APOA5, CM023881 / rs3135506

La proteína APOA5 regula el metabolismo de los lípidos y el nivel de triglicéridos en el plasma circulante. Estudios de asociación genotipo-fenotipo indican que los individuos portadores del alelo C tienen niveles más altos de triglicéridos, siendo el impacto más significativo debido a la ingesta de grasas saturadas [27, 28, 29].

La proteína APOA5 regula el metabolismo de los lípidos y triglicéridos circulantes en el plasma. Los estudios indican que el alelo C está asociado con niveles más altos de triglicéridos debido principalmente a un exceso de consumo de grasas saturadas [27, 28, 29].

APOA5, CR033141 / rs662799

La proteína APOA5 regula el metabolismo de los lípidos y el nivel de triglicéridos en el plasma circulante. Estudios de asociación genotipo-fenotipo indican que los individuos con el genotipo TT tienen una predisposición a la acumulación de grasa corporal, el sobrepeso y la dificultad en la pérdida de peso, con impacto más significativo con el consumo de grasas saturadas [27, 29, 30, 31].

APOB, – / rs512535

La apolipoproteína B-100 (APOB-100) mantiene la integridad de las partículas de colesterol LDL (LDL-C) y funciona como un ligando para el receptor de LDL hepático (LDLR), promoviendo su eliminación del torrente sanguíneo. Alteraciones del gen APOB originan una molécula de APOB-100 con baja afinidad por el LDLR, reduciendo la eficacia de la eliminación del colesterol LDL-C e incrementando así su concentración plasmática. Los estudios de asociación genotipo-fenotipo muestran que los cambios genéticos inducen a la acumulación de grasa abdominal y a la insulinorresistencia, con repercusión más significativa si existe consumo de grasas saturadas, siendo el impacto más significativo con la ingesta de grasas saturadas [22, 23].

APOE, CM860003 / rs7412 + APOE, CM900020 / rs429358

La apolipoproteína E (APOE) participa en la regulación de la absorción del colesterol en la mucosa intestinal, en respuesta a la ingestión de grasas. En general, el alelo ε2 se asocia con niveles más bajos de colesterol LDL y el alelo ε4 a niveles más altos de colesterol que circula en la corriente sanguínea. En la medida en que una dieta rica en grasas conlleva a menudo a elevado LDL, para los individuos portadores del alelo ε2 es benéfico un plan

alimenticio con bajo contenido graso y alto en carbohidratos y fibra. A su vez, para los portadores del alelo $\epsilon 4$ es benéfica una dieta con bajo contenido de grasas para reducir los niveles de colesterol LDL. Para los individuos con el alelo $\epsilon 3$ es benéfico un plan alimenticio rico en fibras [32, 33, 34].

CLOCK, CR121503 / rs3749474

La proteína CLOCK participa en la regulación de los ritmos circadianos, regulando el equilibrio entre el gasto energético y el metabolismo de las grasas, de los carbohidratos y de las proteínas. Estudios de asociación genotipo-fenotipo muestran que en los individuos con el alelo T hay un cambio en este equilibrio. Estas personas tienen una predisposición a cambios en el ritmo del sueño y a mayores niveles de grelina, una hormona que desempeña un papel importante en la regulación del apetito mediante la inducción de la sensación de hambre. Relativamente a los portadores del genotipo CC, estos tienen una predisposición a un aumento de peso, a un IMC más alto y a una mayor dificultad en la pérdida de peso. Benefician de una dieta hipocalórica con reducción de la ingesta de grasas y de un ritmo regular de sueño para la pérdida de peso [35, 36, 37, 38, 39].

CRY1, - / rs2287161

La proteína CRY1 participa en la regulación de los ritmos circadianos, regulando el equilibrio entre la ingesta de carbohidratos y el metabolismo de la glucosa. Estudios de asociación genotipo-fenotipo muestran que los individuos con el genotipo CC tienen una predisposición a la insulinoresistencia por la ingesta excesiva de carbohidratos (superior a 44 %) [40, 41, 42, 43, 44].

CRY2, - / rs11605924

La proteína CRY2 participa en la regulación de los ritmos circadianos, regulando el equilibrio entre el gasto energético y la ingesta de alimentos y el metabolismo de la glucosa. Estudios de asociación genotipo-fenotipo muestran que en los individuos con el genotipo CC hay un cambio en este equilibrio que luego genera una predisposición a la acumulación de masa grasa y al aumento de peso [41, 42, 43, 44].

CYP1A2, CR993820 / rs762551

La enzima CYP1A2 está asociada al metabolismo de la cafeína. Estudios de asociación genotipo-fenotipo indican que los cambios de CYP1A2 resultan en diferentes niveles de actividad enzimática y por consiguiente en diferentes niveles de metabolismo de la cafeína, es decir, el metabolismo rápido y el metabolismo lento. Para los individuos portadores del genotipo AA, la actividad metabolizadora de la cafeína es incrementada. La cafeína se encuentra en el café, té, chocolate, refrescos y bebidas energéticas [18, 19].

DHCR7, - / rs12785878

La enzima 7-dehidrocolesterol reductasa (DHCR7) está involucrada en la producción del colesterol, un precursor de la vitamina D. El genotipo GG se asocia con el aumento de la actividad de la enzima DHCR7, inhibiendo el proceso de activación de la vitamina D, que la convierte en un nutriente de fuente externa obligatoria. A su vez, los estudios clínicos indican que un plan alimenticio favorecido en alimentos ricos en proteínas puede modular la función del gen DHCR7 y por consiguiente influir tanto en los niveles de la vitamina D como en la insulinoresistencia. Por lo tanto, en un plan alimenticio para bajar de peso, los individuos portadores del alelo T benefician de una alimentación favorecida en proteínas, con el fin de inducir la disminución de la resistencia a la insulina y la consiguiente pérdida de peso [45, 46].

FTO, CS076623 / rs9939609

La proteína FTO tiene un papel importante en la regulación del peso corporal, en el consumo energético, en la insulinoresistencia, en el apetito y en la sensación de saciedad. El apetito se define como la necesidad de comer, mientras que la sensación de saciedad se refiere a sentirse saciado después de una comida. Estudios de meta-análisis indican que los individuos portadores del alelo A tienen una predisposición a un IMC y una relación cintura-cadera más elevados sobre todo en personas con estilos de vida sedentarios. Además se verifica insulinoresistencia, particularmente en individuos que ingieren demasiadas grasas. En estos individuos, la práctica de ejercicio físico y la reducción de la ingesta de grasas son benéficas para la pérdida de peso [47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60].

GIPR, - / rs2287019

La hormona GIP es segregada por las células del epitelio intestinal, en respuesta a la ingestión de carbohidratos y grasas, teniendo como acción primaria estimular la secreción de insulina. Los estudios de asociación genotipo-fenotipo indican que en los individuos portadores del alelo T es benéfico un plan nutricional con reducción de grasas, ya que así se disminuye la resistencia a la insulina [61, 62, 63, 64, 65, 66].

GRB14, - / rs10195252

El receptor GRB14 inhibe la secreción de insulina. Algunos estudios de asociación genotipo-fenotipo indican que en los individuos con el genotipo TT hay una predisposición para una alta relación cintura-cadera y un alto índice de masa corporal (IMC). Estos individuos benefician de una dieta rica en fibras [62, 67, 68, 69, 70].

LIPC, CR002154 / rs2070895

La proteína LIPC participa en la regulación de los valores de los triglicéridos y del colesterol LDL y HDL en el plasma circulante. Se aconseja a los individuos portadores del alelo A para reducir la ingesta de grasas saturadas y de carbohidratos para evitar el aumento de los niveles de triglicéridos [71, 72].

LIPC, CR971949 / rs1800588

La proteína LIPC participa en la regulación de los valores de los triglicéridos y del colesterol LDL y HDL en el plasma circulante. Estudios de meta-análisis indican que los individuos portadores del alelo T tienen una predisposición a niveles más altos de triglicéridos y de colesterol LDL (colesterol malo) y bajos niveles de HDL (colesterol bueno). Los individuos con el genotipo TT benefician con la reducción de la ingesta de grasas y carbohidratos, y del ejercicio físico para reducir el colesterol LDL, el IMC y la insulinoresistencia [72, 73, 74].

LPL, CM900164 / rs328

La proteína LPL regula el metabolismo y el transporte de lípidos además del nivel de triglicéridos circulantes en el plasma. Los genotipos que provocan una reducción de la actividad de esta proteína se asocian con mayores valores de triglicéridos y de LDL (colesterol malo). Estudios de asociación genotipo-fenotipo indican que los individuos portadores del alelo T tienen una predisposición a niveles más altos de triglicéridos y de LDL (colesterol malo) y a bajos niveles de HDL (colesterol bueno). Estos individuos benefician de la reducción del consumo de grasas saturadas, hidrogenadas y trans, ya que disminuye el nivel de los valores de triglicéridos [72, 73, 75, 76, 77, 78].

LPL, CS890131 / rs285

La proteína LPL regula el metabolismo y el transporte de lípidos además del nivel de triglicéridos circulantes en el plasma. Los genotipos que causan una reducción de la actividad de esta proteína se asocian con mayores valores de triglicéridos y de LDL (colesterol malo). Estudios de asociación genotipo-fenotipo indican que los individuos con el genotipo TT tienen una predisposición a niveles más altos de triglicéridos y de colesterol LDL (colesterol malo), así como bajos niveles de HDL (colesterol bueno). Estos individuos benefician de la reducción de la ingesta de grasas saturadas, hidrogenadas y trans, ya que rebaja el nivel de los valores de triglicéridos [72, 73, 76, 77, 79, 80].

MC4R, - / rs12970134 + MC4R, - / rs11152221 + MC4R, - / rs17700633 + MC4R, - / rs17782313

La proteína MC4R desempeña un papel importante en la regulación del peso corporal, del consumo de energía, del apetito y de la sensación de saciedad. Estudios indican que los individuos portadores de cambios genéticos que causan la pérdida de la función están predispuestos a una conducta motivada por la ingesta de alimentos altamente palatables (que a menudo son altos en calorías), a comer porciones más grandes y a comer más a menudo. En consecuencia, se comprueba una predisposición al sobrepeso y a un mayor índice de masa corporal. En general, para la pérdida de peso, benefician de una dieta baja en calorías asociada con el ejercicio físico [81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93].

MTHFR, CM950819 / rs1801133 + MTHFR, CM981315 / rs1801131

La enzima MTHFR participa en el metabolismo del aminoácido homocisteína a metionina. Estudios de meta-análisis indican que en los individuos con los genotipos C677T o 677TT del gen MTHFR existe una disminución en la actividad de esta enzima con la consiguiente elevación de los niveles de homocisteína, lo cual podrá tener un efecto adverso de toxicidad en el organismo. También, la combinación de los genotipos 677CT o 677TT con el genotipo 1298CC del mismo gen tiene un efecto acumulativo en los niveles de homocisteína. A su vez, la acumulación de homocisteína se ve reforzada por una dieta pobre en vitaminas B12 y B6. Así que en los individuos portadores de estos genotipos es benéfico incluir en el plan alimentario, alimentos ricos en estas vitaminas. La vitamina B12 es esencial para el metabolismo celular, especialmente del tracto gastrointestinal, de la médula ósea y del tejido nervioso; y para la síntesis de ácidos nucleicos. Aún participa en el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos. La vitamina B6 participa en la síntesis del triptófano y en su conversión a niacina, en la producción de epinefrina y serotonina, entre otros neurotransmisores, y en la degradación del glucógeno [94, 95, 96].

MTNR1B, CR110512 / rs10830963

El receptor MTNR1B participa en la regulación de la producción de melatonina, una hormona sintetizada a partir del triptófano y derivada de la serotonina, que regula el ritmo circadiano o ritmo biológico. La regulación de los ritmos circadianos se relaciona con el equilibrio entre el gasto energético, la ingesta de alimentos y el metabolismo de la glucosa. Estudios de asociación genotipo-fenotipo indican que en los individuos portadores del alelo G hay una reducción en la producción de melatonina asociada a los trastornos del equilibrio de la energía, a la insulinoresistencia, y luego a una predisposición para ganar peso. Este efecto puede ser modulado por un plan alimenticio que contemple el consumo reducido de grasas, en que el equilibrio de gasto energético y la producción de insulina es compensado [41, 42, 44, 97, 98, 99, 100].

PPARD, CR035869 / rs2016520

La proteína PPARD participa en la regulación del metabolismo de los lípidos y en la absorción de las grasas. Estudios de meta-análisis indican que los individuos portadores del alelo C tienen una predisposición para la pérdida de peso con más facilidad y benefician de la práctica de ejercicio físico [101, 102, 103, 104].

PROX1, - / rs340874

La proteína PROX1 participa en la regulación de la secreción de insulina. Estudios de asociación genotipo-fenotipo indican que el genotipo CC se asocia con la pérdida de la función génica inducida por una reducción en la secreción de insulina con el consiguiente aumento de los niveles circulantes

de glucosa. Individuos portadores del genotipo CC tienen una predisposición a la acumulación de grasa visceral, a mayores niveles de ácidos grasos no esterificados en circulación, después de la ingesta de grasas y para disminuir los niveles de oxidación de la glucosa tras la ingesta de carbohidratos [69, 99, 105, 106, 107, 108].

TCF7L2, CS065626 / rs7903146

La proteína TCF7L2 participa en la regulación de los niveles de glucose y en el metabolismo de las grasas. Estudios de asociación genotipo-fenotipo indican que las personas con el genotipo CC benefician de un plan alimenticio rico en fibras, para el mantenimiento del peso perdido [43, 109, 110, 111, 112].

4.3. PALABRAS CLAVE Y CONCEPTOS

ADN: Molécula que determina el perfil genético de cada individuo.

Gen: Un segmento de ADN que codifica información para una característica (por ejemplo, peso), o para una función específica (por ejemplo, el metabolismo de grasas.).

El metabolismo de grasas: Procesamiento de las grasas a lo largo del sistema digestivo, desde la ingestión, digestión, absorción, almacenamiento y uso.

Metabolismo de carbohidratos: Procesamiento de los hidratos de carbono (carbohidratos) a través del sistema digestivo, desde la ingestión, digestión, absorción, almacenamiento y uso.

Perfil genético: Información genética para cada individuo obtenido por el análisis de ADN y sus variantes genéticas.

Variante genética: Alteración de un segmento de ADN que puede resultar en la alteración de la función del gen.

5. REFERENCIAS

- [1] M. H. Zafarmand, Y. T. van der Schouw, D. E. Grobbee, P. W. de Leeuw, and M. L. Bots, *Hypertension* **51**, 1665 (2008).
- [2] V. Franco and S. Oparil, *Journal of the American College of Nutrition* **25**, 247S (2006).
- [3] Y. Li, L. Thijs, T. Kuznetsova, L. Zagato, H. Struijker-Boudier, G. Bianchi, and J. A. Staessen, *Hypertension* **46**, 527 (2005).
- [4] Z. Ju, H. Zhang, K. Sun, Y. Song, H. Lu, R. Hui, and X. Huang, *Journal of Hypertension* **21**, 1861 (2003).
- [5] N. Glorioso, F. Filigheddu, D. Cusi, C. Troffa, M. Conti, M. Natalizio, G. Argiolas, C. Barlassina, and G. Bianchi, *Hypertension* **39**, 357 (2002).
- [6] J.-f. Lu, Y. Zhou, G.-h. Huang, H.-x. Jiang, B.-l. Hu, and S.-y. Qin, *Human Immunology* **75**, 1062 (2014).
- [7] A. AlSaleh, S. D O'Dell, G. S. Frost, B. A. Griffin, J. A. Lovegrove, S. A. Jebb, T. A. Sanders, R. S. Group, *et al.*, *The American Journal of Clinical Nutrition* **94**, 262 (2011).
- [8] E. Goyenechea, L. Collins, D. Parra, I. Abete, A. Crujeiras, S. O'Dell, and J. Martinez, *Hormone and Metabolic Research* **41**, 55 (2009).
- [9] L. J. Rasmussen-Torvik, J. S. Pankow, D. R. Jacobs Jr, J. Steinberger, A. Moran, and A. R. Sinaiko, *Human genetics* **125**, 21 (2009).
- [10] D. Warodomwicit, J. Shen, D. K. Arnett, M. Y. Tsai, E. K. Kabagambe, J. M. Peacock, J. E. Hixson, R. J. Straka, M. A. Province, P. An, *et al.*, *Obesity* **17**, 510 (2009).
- [11] B. S. Sutton, S. Weinert, C. D. Langefeld, A. H. Williams, J. K. Campbell, M. F. Saad, S. M. Haffner, J. M. Norris, and D. W. Bowden, *Human Genetics* **117**, 107 (2005).
- [12] I. Rudkowska and L. Pérusse, *Progress in Molecular Biology and Translational Science* **108**, 347 (2012).
- [13] T. Rankinen, A. Zuberi, Y. C. Chagnon, S. J. Weisnagel, G. Argyropoulos, B. Walts, L. Pérusse, and C. Bouchard, *Obesity* **14**, 529 (2006).
- [14] K. Masuo, T. Katsuya, Y. Fu, H. Rakugi, T. Ogihara, and M. L. Tuck, *Circulation* **111**, 3429 (2005).
- [15] K. Masuo, T. Katsuya, H. Kawaguchi, Y. Fu, H. Rakugi, T. Ogihara, and M. L. Tuck, *American Journal of Hypertension* **18**, 1508 (2005).
- [16] G. McMahon, A. E. Taylor, G. D. Smith, and M. R. Munafò, *PLoS One* **9**, e103448 (2014).
- [17] N. Amin, E. Byrne, J. Johnson, G. Chenevix-Trench, S. Walter, I. Nolte, J. Vink, R. Rawal, M. Mangino, A. Teumer, *et al.*, *Molecular Psychiatry* **17**, 1116 (2012).
- [18] A. R. Josse, L. A. Da Costa, H. Campos, and A. El-Sohemy, *The American Journal of Clinical Nutrition* **96**, 665 (2012).
- [19] M. C. Cornelis, K. L. Monda, K. Yu, N. Paynter, E. M. Azzato, S. N. Bennett, S. I. Berndt, E. Boerwinkle, S. Chanock, N. Chatterjee, *et al.*, *PLoS Genet* **7**, e1002033 (2011).
- [20] P. Sulem, D. F. Gudbjartsson, F. Geller, I. Prokopenko, B. Feenstra, K. K. Aben, B. Franke, M. den Heijer, P. Kovacs, M. Stumvoll, *et al.*, *Human molecular genetics* **20**, 2071 (2011).
- [21] T. Tanaka, P. Scheet, B. Giusti, S. Bandinelli, M. G. Piras, G. Usala, S. Lai, A. Mulas, A. M. Corsi, A. Vestri, *et al.*, *The American Journal of Human Genetics* **84**, 477 (2009).
- [22] C. M. Phillips, *Nutrients* **5**, 32 (2013).
- [23] C. M. Phillips, L. Goumidi, S. Bertrais, M. R. Field, R. McManus, S. Hercberg, D. Lairon, R. Planells, and H. M. Roche, *Atherosclerosis* **214**, 408 (2011).
- [24] J. M. Ordovas, D. Corella, L. A. Cupples, S. Demissie, A. Kelleher, O. Coltell, P. W. Wilson, E. J. Schaefer, and K. Tucker, *The American Journal of Clinical Nutrition* **75**, 38 (2002).
- [25] D. Corella, E. S. Tai, J. V. Sorlí, S. K. Chew, O. Coltell, M. Sotos-Prieto, A. García-Rios, R. Estruch, and J. M. Ordovas, *International Journal of Obesity* **35**, 666 (2011).
- [26] D. Corella, G. Peloso, D. K. Arnett, S. Demissie, L. A. Cupples, K. Tucker, C.-Q. Lai, L. D. Parnell, O. Coltell, Y.-C. Lee, *et al.*, *Archives of Internal Medicine* **169**, 1897 (2009).
- [27] C. Sánchez-Moreno, J. M. Ordovas, C. E. Smith, J. C. Baraza, Y.-C. Lee, and M. Garaulet, *The Journal of Nutrition* **141**, 380 (2011).
- [28] C.-Q. Lai, D. K. Arnett, D. Corella, R. J. Straka, M. Y. Tsai, J. M. Peacock, X. Adiconis, L. D. Parnell, J. E. Hixson, M. A. Province, *et al.*, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **27**, 1417 (2007).
- [29] D. Corella, C.-Q. Lai, S. Demissie, L. A. Cupples, A. K. Manning, K. L. Tucker, and J. M. Ordovas, *Journal of Molecular Medicine* **85**, 119 (2007).
- [30] J. Mattei, S. Demissie, K. L. Tucker, and J. M. Ordovas, *The Journal of Nutrition* **139**, 2301 (2009).
- [31] J. A. Hubacek, R. Bohuslavova, Z. Skodova, J. Pitha, D. Bobkova, and R. Poledne, *Clinical Chemical Laboratory Medicine* **45**, 316 (2007).
- [32] E. Thifault, H. Cormier, A. Bouchard-Mercier, I. Rudkowska, A.-M. Paradis, V. Garneau, C. Ouellette, S. Lemieux, P. Couture, and M.-C. Vohl, *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* **6**, 73 (2013).
- [33] J. M. Ordovas, *Obesity* **16**, S40 (2008).
- [34] S. Q. Ye and P. O. Kwiterovich, *The American Journal of Clinical Nutrition* **72**, 1275s (2000).
- [35] V. Loria-Kohen, I. Espinosa-Salinas, H. Marcos-Pasero, T. Lourenço-Nogueira, J. Herranz, S. Molina, G. Reglero, and A. R. de Molina, *Nutrition* **32**, 453 (2016).
- [36] V. Micó, L. Díez-Ricote, and L. Daimiel, *International Journal of Molecular Sciences* **17**, 299 (2016).
- [37] E. Vieira, E. G. Ruano, A. L. C. Figueroa, G. Aranda, D. Momblan, F. Carmona, R. Gomis, J. Vidal, and F. A. Hanzu, *PLoS One* **9**, e111678 (2014).
- [38] M. Garaulet, M. D. Corbalan, J. A. Madrid, E. Morales, J. Baraza, Y.-C. Lee, and J. Ordovas, *International Journal of Obesity* **34**, 516 (2010).
- [39] M. Garaulet, Y.-C. Lee, J. Shen, L. D. Parnell, D. K. Arnett, M. Y. Tsai, C.-Q. Lai, and J. M. Ordovas, *European Journal of Human Genetics* **18**, 364 (2010).
- [40] H. S. Dashti, C. E. Smith, Y.-C. Lee, L. D. Parnell, C.-Q. Lai, D. K. Arnett, J. M. Ordovas, and M. Garaulet, *Chronobiology International* **31**, 660 (2014).
- [41] K. Mirzaei, M. Xu, Q. Qi, L. De Jonge, G. A. Bray, F. Sacks, and L. Qi, *The American Journal of Clinical Nutrition* **99**, 392 (2014).
- [42] H. Sherman, Y. Genzer, R. Cohen, N. Chapnik, Z. Madar, and O. Froy, *The FASEB Journal* **26**, 3493 (2012).
- [43] F. Renström, D. Shungin, I. Johansson, J. C. Florez, G. Hallmans, F. B. Hu, P. W. Franks, M. investigators, *et al.*, *Diabetes* **60**, 345 (2011).
- [44] A. C. Ellis, T. C. Hyatt, G. R. Hunter, and B. A. Gower, *Obesity* **18**, 2255 (2010).
- [45] Q. Qi, Y. Zheng, T. Huang, J. Rood, G. A. Bray, F. M. Sacks, and L. Qi, *Diabetologia* **58**, 2791 (2015).
- [46] T. J. Wang, F. Zhang, J. B. Richards, B. Kestenbaum, J. B. Van Meurs, D. Berry, D. P. Kiel, E. A. Streeten, C. Ohlsson, D. L. Koller, *et al.*, *The Lancet* **376**, 180 (2010).
- [47] C. Celis-Morales, C. F. Marsaux, K. M. Livingstone, S. Navas-Carretero, R. San-Cristobal, C. B. O'donovan, H. Forster, C. Woolhead, R. Fallaize, A. L. Mcready, *et al.*, *Obesity* (2016).
- [48] L. Xiang, H. Wu, A. Pan, B. Patel, G. Xiang, L. Qi, R. C. Kaplan, F. Hu, J. Wylie-Rosett, and Q. Qi, *The American Journal of Clinical Nutrition* **103**, 1162 (2016).
- [49] K. Kolačková, Ł. Łączmański, F. Lwow, D. Ramsey, A. Zdrojowy-Welna, M. Tupikowska, and G. Bednarek-Tupikowska, *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wrocław Medical University* **25**, 33 (2015).
- [50] L. Brunkwall, U. Ericson, S. Hellstrand, B. Gullberg, M. Orho-Melander, and E. Sonestedt, *Food & Nutrition Research* **57** (2013).
- [51] C. Sandholt, T. Hansen, and O. Pedersen, *Nutrition & Diabetes* **2**, e37 (2012).
- [52] V. Tangpricha, *The American Journal of Clinical Nutrition* **95**, 1299 (2012).
- [53] J. Yang, R. J. Loos, J. E. Powell, S. E. Medland, E. K. Speliotes, D. I. Chasman, L. M. Rose, G. Thorleifsson, V. Steinthorsdottir, R. Mägi, *et al.*, *Nature* **490**, 267 (2012).
- [54] D. Corella, D. K. Arnett, K. L. Tucker, E. K. Kabagambe, M. Tsai, L. D. Parnell, C.-Q. Lai, Y.-C. Lee, D. Warodomwicit, P. N. Hopkins, *et al.*, *The Journal of Nutrition*

- 141**, 2219 (2011).
- [55] E. Sonestedt, B. Gullberg, U. Ericson, E. Wirfält, B. Hedblad, and M. Orho-Melander, *International Journal of Obesity* **35**, 1041 (2011).
- [56] H.-J. Lee, I. Kyoung Kim, J. H. Kang, Y. Ahn, B.-G. Han, J.-Y. Lee, and J. Song, *Clinica Chimica Acta* **411**, 1716 (2010).
- [57] E. Sonestedt, C. Roos, B. Gullberg, U. Ericson, E. Wirfält, and M. Orho-Melander, *The American Journal of Clinical Nutrition* **90**, 1418 (2009).
- [58] M. Tanofsky-Kraff, J. C. Han, K. Anandalingam, L. B. Shomaker, K. M. Columbo, L. E. Wolkoff, M. Kozlosky, C. Elliott, L. M. Ranzenhofer, C. A. Roza, *et al.*, *The American Journal of Clinical Nutrition* **90**, 1483 (2009).
- [59] C. J. Willer, E. K. Speliotes, R. J. Loos, S. Li, C. M. Lindgren, I. M. Heid, S. I. Berndt, A. L. Elliott, A. U. Jackson, C. Lamina, *et al.*, *Nature Genetics* **41**, 25 (2009).
- [60] C. H. Andreassen, K. L. Stender-Petersen, M. S. Mogensen, S. S. Torekov, L. Wegner, G. Andersen, A. L. Nielsen, A. Albrechtsen, K. Borch-Johnsen, S. S. Rasmussen, *et al.*, *Diabetes* **57**, 95 (2008).
- [61] A. E. Locke, B. Kahali, S. I. Berndt, A. E. Justice, T. H. Pers, F. R. Day, C. Powell, S. Vedantam, M. L. Buchkovich, J. Yang, *et al.*, *Nature* **518**, 197 (2015).
- [62] D. Shungin, T. W. Winkler, D. C. Croteau-Chonka, T. Ferreira, A. E. Locke, R. Mägi, R. J. Strawbridge, T. H. Pers, K. Fischer, A. E. Justice, *et al.*, *Nature* **518**, 187 (2015).
- [63] E. Wheeler, N. Huang, E. G. Bochukova, J. M. Keogh, S. Lindsay, S. Garg, E. Henning, H. Blackburn, R. J. Loos, N. J. Wareham, *et al.*, *Nature Genetics* **45**, 513 (2013).
- [64] I. K. S. array BMI Consortium *et al.*, *Human Molecular Genetics*, dds396 (2012).
- [65] Q. Qi, G. A. Bray, F. B. Hu, F. M. Sacks, and L. Qi, *The American Journal of Clinical Nutrition* **95**, 506 (2012).
- [66] E. K. Speliotes, C. J. Willer, S. I. Berndt, K. L. Monda, G. Thorleifsson, A. U. Jackson, H. L. Allen, C. M. Lindgren, J. Luan, R. Mägi, *et al.*, *Nature Genetics* **42**, 937 (2010).
- [67] J. A. Nettleton, J. L. Follis, J. S. Ngwa, C. E. Smith, S. Ahmad, T. Tanaka, M. K. Wojczynski, T. Voortman, R. N. Lemaitre, K. Kristiansson, *et al.*, *Human Molecular Genetics*, ddv186 (2015).
- [68] D. Schleinitz, N. Klötting, C. Lindgren, J. Breitfeld, A. Dietrich, M. Schön, T. Lohmann, M. Dressler, M. Stumvoll, M. McCarthy, *et al.*, *International Journal of Obesity* **38**, 120 (2014).
- [69] R. A. Scott, V. Lagou, R. P. Welch, E. Wheeler, M. E. Montasser, J. Luan, R. Mägi, R. J. Strawbridge, E. Rehnberg, S. Gustafsson, *et al.*, *Nature Genetics* **44**, 991 (2012).
- [70] I. M. Heid, A. U. Jackson, J. C. Randall, T. W. Winkler, L. Qi, V. Steinthorsdottir, G. Thorleifsson, M. C. Zillikens, E. K. Speliotes, R. Mägi, *et al.*, *Nature Genetics* **42**, 949 (2010).
- [71] M. Xu, G. A. Bray, D. H. Ryan, F. M. Sacks, G. Ning, L. Qi, *et al.*, *The Journal of Nutrition* **145**, 1289 (2015).
- [72] E. Boes, S. Coassin, B. Kollerits, I. M. Heid, and F. Kronenberg, *Experimental Gerontology* **44**, 136 (2009).
- [73] J. A. Nettleton, L. M. Steffen, C. M. Ballantyne, E. Boerwinkle, and A. R. Folsom, *Atherosclerosis* **194**, e131 (2007).
- [74] M. Teran-García, N. Santoro, T. Rankinen, J. Bergeron, T. Rice, A. S. Leon, D. Rao, J. S. Skinner, R. N. Bergman, J.-P. Després, *et al.*, *Diabetes* **54**, 2251 (2005).
- [75] A. Garcia-Rios, J. Delgado-Lista, P. Perez-Martinez, C. M. Phillips, J. F. Ferguson, I. M. Gjelstad, C. M. Williams, B. Karlström, B. Kieć-Wilk, E. E. Blaak, *et al.*, *Atherosclerosis* **218**, 416 (2011).
- [76] M.-J. Ariza, M.-Á. Sánchez-Chaparro, F.-J. Barón, A.-M. Hornos, E. Calvo-Bonacho, J. Rioja, P. Valdivielso, J.-A. Gelpi, and P. González-Santos, *BMC Medical Genetics* **11**, 1 (2010).
- [77] G. S. Sgao, I. Tatt, G. Salanti, A. S. Butterworth, N. Sarwar, M. van Maarle, J. W. Jukema, B. Wiman, J. J. Kastelein, A. M. Bennet, *et al.*, *American Journal of Epidemiology* **168**, 1233 (2008).
- [78] C. Garenc, L. Pérusse, J. Bergeron, J. Gagnon, Y. C. Chagnon, I. B. Borecki, A. S. Leon, J. S. Skinner, J. H. Wilmore, D. Rao, *et al.*, *Journal of Applied Physiology* **91**, 1334 (2001).
- [79] G. Askari, M. Heidari-Beni, M. Mansourian, M. Esmail-Motlagh, and R. Kelishadi, *Sao Paulo Medical Journal* **134**, 121 (2016).
- [80] Y. Ma, K. Tucker, C. Smith, Y. Lee, T. Huang, K. Richardson, L. Parnell, C. Lai, K. L. Young, A. Justice, *et al.*, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* **24**, 1323 (2014).
- [81] S. Park, J. W. Daily, X. Zhang, H. S. Jin, H. J. Lee, and Y. H. Lee, *Nutrition & Metabolism* **13**, 1 (2016).
- [82] Z. Yilmaz, C. Davis, N. J. Loxton, A. S. Kaplan, R. D. Levitan, J. C. Carter, and J. L. Kennedy, *International Journal of Obesity* **39**, 114 (2015).
- [83] D. S. Evans, M. A. Calton, M. J. Kim, P.-Y. Kwok, I. Miljkovic, T. Harris, A. Koster, Y. Liu, G. J. Tranah, N. Ahtuv, *et al.*, *PloS One* **9**, e96805 (2014).
- [84] A. Hinney, A.-L. Volckmar, and N. Knoll, *Prog Mol Biol Transl Sci* **114**, 147 (2013).
- [85] C. Ortega-Azorín, J. V. Sorlí, E. M. Asensio, O. Coltell, M. Á. Martínez-González, J. Salas-Salvadó, M.-I. Covas, F. Arós, J. Lapetra, L. Serra-Majem, *et al.*, *Cardiovascular Diabetology* **11**, 1 (2012).
- [86] H. Choquet and D. Meyre, *Current Genomics* **12**, 169 (2011).
- [87] S. Beckers, D. Zegers, F. de Freitas, A. V. Peeters, S. L. Verhulst, G. Massa, L. F. Van Gaal, J.-P. Timmermans, K. N. Desager, and W. Van Hul, *Obesity Facts* **3**, 304 (2010).
- [88] J. Hebebrand, A.-L. Volckmar, N. Knoll, and A. Hinney, *Obesity Facts* **3**, 294 (2010).
- [89] I. S. Farooqi, J. M. Keogh, G. S. Yeo, E. J. Lank, T. Cheetham, and S. O'Rahilly, *New England Journal of Medicine* **348**, 1085 (2003).
- [90] T. Reinehr, J. Hebebrand, S. Friedel, A. M. Toschke, H. Brumm, H. Biebrmann, and A. Hinney, *Obesity* **17**, 382 (2009).
- [91] R. J. Loos, C. M. Lindgren, S. Li, E. Wheeler, J. H. Zhao, I. Prokopenko, M. Inouye, R. M. Freathy, A. P. Attwood, J. S. Beckmann, *et al.*, *Nature Genetics* **40**, 768 (2008).
- [92] F. Stutzmann, V. Vatin, S. Cauchi, A. Morandi, B. Jouret, O. Landt, P. Tounian, C. Levy-Marchal, R. Buzzetti, L. Pinelli, *et al.*, *Human Molecular Genetics* **16**, 1837 (2007).
- [93] E. H. Young, N. J. Wareham, S. Farooqi, A. Hinney, J. Hebebrand, A. Scherag, S. O'Rahilly, I. Barroso, and M. S. Sandhu, *International Journal of Obesity* **31**, 1437 (2007).
- [94] L. Di Renzo, L. T. Marsella, F. Sarlo, L. Soldati, S. Gratteri, L. Abenavoli, and A. De Lorenzo, *Journal of Translational Medicine* **12**, 1 (2014).
- [95] L. Di Renzo, M. Rizzo, L. Iacopino, F. Sarlo, E. Domino, F. Jacoangeli, C. Colica, D. Sergi, and A. De Lorenzo, *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **17**, 2555 (2013).
- [96] S. Hustad, Ø. Midttun, J. Schneede, S. E. Vollset, T. Grotmol, and P. M. Ueland, *The American Journal of Human Genetics* **80**, 846 (2007).
- [97] H. S. Dashti, J. L. Follis, C. E. Smith, T. Tanaka, M. Garaulet, D. J. Gottlieb, A. Hruby, P. F. Jacques, J. C. Kieft-de Jong, S. Lamon-Fava, *et al.*, *Diabetes Care*, dc142709 (2015).
- [98] L. Goni, M. Cuervo, F. I. Milagro, and J. A. Martínez, *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* **7**, 232 (2015).
- [99] A. K. Manning, M.-F. Hivert, R. A. Scott, J. L. Grimsby, N. Bouatia-Naji, H. Chen, D. Rybin, C.-T. Liu, L. F. Bielak, I. Prokopenko, *et al.*, *Nature Genetics* **44**, 659 (2012).
- [100] C. Holzapfel, M. Siegrist, M. Rank, H. Langhof, H. Grallert, J. Baumert, C. Irimie, N. Klopp, B. Wolfarth, T. Illig, *et al.*, *European Journal of Endocrinology* **164**, 205 (2011).
- [101] B. Grygiel-Górniak, *Nutrition Journal* **13**, 1 (2014).

- [102] R.-X. Yin, D.-F. Wu, L. Miao, L. H. Htet Aung, X.-L. Cao, T.-T. Yan, X.-J. Long, W.-Y. Liu, L. Zhang, and M. Li, *Biofactors* **39**, 315 (2013).
- [103] A. Bouchard-Mercier, G. Godin, B. Lamarche, L. Perusse, and M.-L. Vohl, *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* **4**, 36 (2011).
- [104] A. J. Hautala, A. S. Leon, J. S. Skinner, D. Rao, C. Bouchard, and T. Rankinen, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **292**, H2498 (2007).
- [105] A. Kretowski, E. Adamska, K. Maliszewska, N. Wawrusiewicz-Kurylonek, A. Citko, J. Goscik, W. Bauer, J. Wilk, A. Golonko, M. Waszczeniuk, *et al.*, *Genes & Nutrition* **10**, 1 (2015).
- [106] S. Lecompte, G. Pasquetti, X. Hermant, B. Grenier-Boley, M. Gonzalez-Gross, S. De Henauw, D. Molnar, P. Stehle, L. Béghin, L. A. Moreno, *et al.*, *Diabetes* **62**, 1738 (2013).
- [107] E. Corpeleijn, L. Petersen, C. Holst, W. H. Saris, A. Astrup, D. Langin, I. MacDonald, J. A. Martinez, J.-M. Oppert, J. Polak, *et al.*, *Obesity* **18**, 1369 (2010).
- [108] J. Dupuis, C. Langenberg, I. Prokopenko, R. Saxena, N. Soranzo, A. U. Jackson, E. Wheeler, N. L. Glazer, N. Bouatia-Naji, A. L. Gloyn, *et al.*, *Nature Genetics* **42**, 105 (2010).
- [109] M. Heni, S. Herzberg-Schäfer, F. Machicao, H.-U. Häring, and A. Fritsche, *Diabetes Care* **35**, e24 (2012).
- [110] J. M. McCaffery, K. A. Jablonski, P. W. Franks, S. Dagogo-Jack, R. R. Wing, W. C. Knowler, L. Delahanty, D. Dabelea, R. Hamman, A. R. Shuldiner, *et al.*, *PloS One* **6**, e21518 (2011).
- [111] A. Haupt, C. Thamer, M. Heni, C. Ketterer, J. Machann, F. Schick, F. Machicao, N. Stefan, C. D. Claussen, H.-U. Häring, *et al.*, *Diabetes* **59**, 747 (2010).
- [112] O. T. Raitakari, T. Rönnemaa, R. Huupponen, L. Viikari, M. Fan, J. Marniemi, N. Hutri-Kähönen, J. S. Viikari, and T. Lehtimäki, *Diabetes Care* **30**, 2299 (2007).