

Genómica Nutricional como control de la enfermedad cardiovascular en el futuro próximo*

Nutritional Genomics as cardiovascular disease control in the near future

Genômica Nutricional como controle da doença cardiovascular no futuro próximo

► Doris Ramírez de Peña¹, Alberto Ángel Martín²

¹ Nutricionista Dietista. Especialista en Epidemiología. Profesora, Departamento de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

² Nutricionista Dietista. *Magister Scientiae Biochemistry*. Profesor, Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

* Trabajo elaborado en la Escuela de Nutrición y Dietética. Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) ocupan los primeros lugares entre las causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Su desarrollo se inicia por la relación de procesos multifactoriales que incluyen factores genéticos y factores de riesgo potencialmente modificables, como la dieta. Las recomendaciones nutricionales actuales están centradas en reducir los factores de riesgo modificables, destacando el control de las concentraciones elevadas del colesterol plasmático. Sin embargo, esta variable es sólo una dentro de los múltiples factores de riesgo asociados a las ECV. Con el objetivo de identificar las interacciones nutrigenómicas y nutrigenéticas relacionadas con las ECV, se realizó una revisión sistemática de bibliografía en las bases de datos de PUBMED, ELSEVIER y SciELO, encontrándose que la interacción nutricional con algunos genes como la lipasa hepática, los alelos e_2 , e_3 , e_4 y e_5 de la apolipoproteína E modulan las concentraciones plasmáticas de lípidos. Esto potencia el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular, sin dejar de lado los efectos de la ingesta rica en ácidos grasos saturados. A pesar de esto se observa que no todos los individuos responden igual al consumo de grasas y no todos desarrollan dicha enfermedad. Este concepto es aplicable en el contexto de la nutrición personalizada como prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Se concluye que el tratamiento de la enfermedad cardiovascular depende de las variantes genéticas que influyen sobre la respuesta a la dieta y sobre la forma en cómo determinados nutrientes influyen sobre el genoma.

Palabras clave: nutrigenómica * nutrigenética * enfermedades cardiovasculares

Summary

Cardiovascular Diseases (CVDs) rank first among the causes of morbidity and mortality worldwide. Their development started by the ratio of multifactorial factors including genetic factors and potentially modifiable risk factors, such as diet. The current nutritional recommendations focus on reducing modifiable

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstracts Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (Impresa)

ISSN 1851-6114 (En línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

risk factors, highlighting control of elevated plasma cholesterol. However, this variable is only within the multiple risk factors associated with CVD. With the objective of identifying the interactions related to nutrigenetics, nutrigenomics and CVD, a systematic review of the literature in PUBMED, ELSEVIER and SciELO databases, made it possible to find that the nutritional interaction with some genes such as, hepatic lipase, e₂, e₃, e₄ and e₅ alleles of apolipoprotein E modulate plasma lipid levels, increasing the risk of developing cardiovascular disease, without neglecting the effects of a diet rich in saturated fatty acids. However, this shows that not all individuals respond equally to fat and not all develop the disease. This concept is applicable in the context of personalized nutrition as prevention and treatment of cardiovascular diseases. In conclusion, the treatment of cardiovascular disease depends on the genetic variants that influence the response to a diet and the way how certain nutrients influence the genome.

Keywords: *nutrigenomics * nutrigenetics * cardiovascular diseases*

Resumo

As doenças cardiovasculares (DCV) ocupam o primeiro lugar entre as causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Seu desenvolvimento começou pela relação entre multifatorial, incluindo fatores genéticos e fatores de risco potencialmente modificáveis, como dieta. As recomendações nutricionais atuais concentram em reduzir fatores de risco modificáveis, com destaque para o controle do colesterol plasmático elevado. No entanto, esta variável é somente dentro dos múltiplos fatores de risco associados a doenças cardiovasculares. A fim de identificar as interações relacionadas nutrigenômica nutrigenéticas e CVD, foi realizada uma revisão sistemática da literatura em bases de dados PUBMED, ELSEVIER e SciELO, constatação de que a interação nutricional com alguns genes como lipase hepática alelos e₂, e₃, e₄ e e₅ da apolipoproteína E modulam as concentrações de lipídios plasmáticos, o que aumenta o risco de desenvolver doença cardiovascular, sem descuidar os efeitos de uma dieta rica em ácidos gordos saturados. Apesar disso, foi observado que nem todos os indivíduos reagiram igualmente gordura e não todo o desenvolvimento da doença. Este conceito é aplicado no contexto de nutrição personalizada como a prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares. Em conclusão, o tratamento da doença cardiovascular em função das variantes genéticas que influenciam a resposta à dieta e na maneira como certos nutrientes influenciar o genoma.

Palavras-chave: *nutrigenômica * nutrigenética * doenças cardiovasculares*

Enfermedad cardiovascular en el mundo

La esperanza media de vida ha aumentado notablemente a partir del siglo XX en alrededor de 77 años en muchos países desarrollados, incluyendo Europa Occidental, EE.UU., Canadá, Japón, Australia y Nueva Zelanda (1). Este aumento se debe principalmente a la reducción de la mortalidad infantil, mejora de la higiene, desarrollo de antibióticos y vacunas (2). Sin embargo, a pesar del aumento de la esperanza de vida se evidencia una creciente carga de enfermedades crónicas, como la obesidad abdominal, diabetes tipo 2, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardíacas y cerebrovasculares, y neoplasias malignas (3). Aproximadamente el 80% de los adultos mayores de 65 años tienen al menos una de las enfermedades crónicas anteriormente mencionadas, y el 50% padecen al menos dos enfermedades crónicas (4).

Las ECV tienen su origen en la relación de procesos multifactoriales que incluyen factores genéticos y fac-

tores de riesgo potencialmente modificables, como la dieta. Las recomendaciones actuales están centradas en reducir los factores de riesgo modificables, destacando el control de las concentraciones elevadas de colesterol plasmático. Sin embargo, esta variable es sólo una dentro de los múltiples factores de riesgo asociados a la ECV (5).

La Organización Mundial de la Salud reporta que las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de morbimortalidad en Estados Unidos y la causa de 12 por cada 100 muertes anuales en todo el mundo (6). Por otra parte, el Informe sobre la Situación de Salud en Colombia del Ministerio de la Protección Social reporta que la ECV es la principal causa de muerte tanto en hombres como en mujeres mayores de 45 años, incluso supera las muertes violentas o por cáncer (7). Desde la década del '40 el *Framingham Heart Study* ha contribuido a la comprensión de los factores que determinan esta patología, así como la identificación de los factores de riesgo bioquímicos, ambientales y del comportamiento de las ECV(8).

Relación gen-dieta y dieta-gen

La nutrigenética estudia las diferencias interindividuales en relación a los efectos de los nutrientes; de esta manera, describe las interacciones entre los nutrientes y las características individuales determinadas por su carga genética. La nutrigenómica se ocupa de evaluar cómo los nutrientes contenidos en los alimentos modifican la pauta de expresión en las células con el fin de utilizar la dieta para prevenir y tratar enfermedades. Así, las respuestas dietéticas de las personas pueden estar asociadas a la presencia o ausencia de marcadores biológicos específicos para cada individuo que pueden permitir predecir la respuesta de un individuo a la dieta. La nutrigenética y la nutrigenómica son campos multidisciplinarios enfocados al estudio de las interacciones entre factores nutricionales, factores genéticos y sus efectos sobre la salud (9).

Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos de PUBMED, ELSEVIER y SciELO; como criterio de selección de los artículos se utilizaron los siguientes términos: *nutrigenetics, nutrigenomics, lipids, polymorphism, cardiovascular disease, gene*, se restringió la búsqueda solo a los artículos que mostraran una clara relación entre Nutrigenética, Nutrigenómica, Enfermedad Cardiovascular y los riesgos asociados a ésta; se incluyeron los artículos publicados en los últimos 10 años.

En la revisión se encontró que los fenotipos intermedios definen el valor de indicadores, marcadores o factores relacionados con la enfermedad cardiovascular que se manifiestan antes que el propio evento cardiovascular; estos aportan información para la prevención. Los fenotipos intermedios de mayor importancia para los trastornos cardiovasculares son las concentraciones plasmáticas de colesterol total, triglicéridos, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL), colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), glucosa, insulina, homocisteína, marcadores de inflamación, marcadores de estrés oxidativo, marcadores de coagulación y marcadores de disfunción endotelial. También las medidas antropométricas de peso, talla, perímetro de la cintura, porcentaje de masa grasa, presión arterial sistólica y diastólica, constituyen fenotipos intermedios (10) (11).

Interacciones nutrigenéticas en la ECV

La dieta ha sido tradicionalmente considerada como uno de los principales factores de riesgo en la etiología de ECV y la interacción con los genes puede producir falla enzimática. Por ejemplo, el gen de la 5,10-metilen-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) presenta uno de los mecanismos de los fenotipos intermedios ya que codifica la enzima que cataliza la reducción del 5,10 metileno tetrahidrofolato (THF) a 5-metilTHF (forma primaria de folato sérico, sustrato para la remetilación de homo-

cisteína a metionina); si falla la enzima se produce un incremento de homocisteína (aminoácido con propiedades aterogénicas y protrombóticas) en sangre con el consiguiente aumento del riesgo de trombosis venosa o arterial. Hay que señalar además que estrategias simples como el uso de diversos antioxidantes de forma crónica desde la vitamina E, acetilcisteína o beta-carotenos, no han contribuido de forma significativa a la reducción del riesgo de ECV en multitud de estudios clínicos realizados en distintas poblaciones susceptibles de padecerlas. Se ha descrito una interacción gen-ambiente con la ingesta de ácido fólico (conocida también como vitamina B₉ que se encuentra en verduras de hoja verde, frutas, legumbres y cereales integrales). En personas con una dieta pobre en ácido fólico se detecta una mayor concentración sérica de homocisteína en los homocigotos TT en comparación con los demás genotipos. Esto les confiere un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y en dietas con alta ingesta de ácido fólico se compensa el defecto (12-14). De igual forma el gen de la MTHFR, en el cromosoma 1, consta de 11 exones; en el exón 4, en la posición 677 existe un polimorfismo de nucleótido simple SNP (677C/T) cambiando en el codón 677 una cisteína por una treonina. Esa alteración en el ADN se traduce en un cambio de alanina por valina en el aminoácido 222 de la proteína correspondiente. La alteración produce una versión termolábil de la enzima que presenta menor actividad; esto incrementa la concentración sérica de homocisteína y por tanto, se presenta el riesgo cardiovascular (15) (16).

El gen de la apolipoproteína E (Apo E) ha sido, sin duda, uno de los más estudiados en las últimas décadas, bien de forma aislada o en asociación con otros genes (interacción gen-gen) o con factores ambientales, como la dieta. Los alelos e₂, e₃, e₄ y e₅ están vinculados al colesterol LDL plasmático y al desarrollo de la aterosclerosis (17) (18).

El genotipo de la Apo E puede justificar hasta el 14% de la variabilidad en los niveles plasmáticos de colesterol total y c-LDL.

En múltiples estudios poblacionales se ha observado que los individuos con el alelo e₄ tienen concentraciones más altas de colesterol total y de c-LDL que los portadores del alelo e₃, y éstos, a su vez, mayores que los portadores del alelo e₂ (19). El polimorfismo de la Apo E también está relacionado con las concentraciones de triglicéridos, significativamente más altas en los portadores de la isoforma e₄. Estudios realizados en población española han mostrado una correlación perfecta entre los genotipos de Apo E y los niveles de colesterol total y c-LDL (20) (21).

Estudios recientes en una población turca manifiestan mayor riesgo de ECV en los portadores de los alelos e₂ y e₄, independiente de su concentración de lípidos (22). Estos datos sugieren que el *locus* Apo E puede conferir riesgos adicionales independientemente de las variables del perfil lipídico que se analizan actualmente en los estudios poblacionales (23) (24).

De esta manera, estudios sobre el genotipo de la Apo E encontraron que en aquellas personas con bajo consumo de ácidos grasos saturados (AGS) (<10%), el genotipo no se asociaba significativamente con el riesgo de Infarto Agudo al Miocardio (IAM). Sin embargo, el genotipo de la Apo E asociado a un consumo alto de AGS (>10%), presenta significativamente un riesgo alto de IAM para e_3 y e_4 , en comparación con los portadores e_2 (25) (26).

El gen de la apolipoproteína A5 (*Apo A5*) ha surgido recientemente como uno de los más relevantes para la ECV. Dicho gen participa en el metabolismo de los triglicéridos (TG). Se han descrito más de 15 variantes de este gen aunque las más estudiadas han sido las -1131T>C y la S19W. Los estudios llevados a cabo en diferentes grupos étnicos, a pesar de la distinta distribución genotípica, coinciden en la asociación de su alelo menos común con mayores concentraciones de TG, lo que sugiere que el genotipo de sus variantes podría tener utilidad en los pacientes con ECV. El polimorfismo -1131T>C del promotor es el que más se ha asociado con el riesgo de cardiopatía isquémica (27-30).

La interacción de la lipasa hepática (LIPC) con los lípidos plasmáticos se ha estudiado en el alelo T del polimorfismo -514C/T de la lipasa hepática la cual está asociada a cambios en los lípidos plasmáticos que son aparentemente protectores. Se encontró que los portadores del genotipo CC experimentan un incremento del c-HDL con mayores ingestas de grasa mientras que en los portadores del genotipo TT la tendencia es descendente. En el caso de bajo consumo de grasas, el genotipo TT ejerce un papel protector obteniendo mayores concentraciones de c-HDL, mientras que ante el alto consumo de grasas, el genotipo TT se asocia con menores concentraciones de c-HDL (31) (35).

A su vez, los PPARs (*peroxisome proliferator-activated receptor*) también se han relacionado con ECV. Estos son receptores nucleares regulados por los ácidos grasos como factores de transcripción. Estos receptores y sus metabolitos han emergido como reguladores centrales de la interacción gen-dieta. Los PPAR- α están involucrados en el metabolismo lipídico y de la glucosa, interviniendo en el desarrollo de dislipemia, aterosclerosis, resistencia a la insulina, obesidad y diabetes tipo 2. Este factor de transcripción, inducible por ligandos, regula la expresión de genes involucrados en la oxidación de ácidos grasos (36-39).

Interacciones nutrigenómicas en la ECV

En efecto, uno de los factores determinantes en la alteración del perfil lipídico, aparte de la carga genética de cada individuo, es la alimentación, la cual se encuentra íntimamente ligada a la prevalencia de los trastornos cardiovasculares. Es importante considerar la variabili-

dad de los lípidos plasmáticos en la salud de las personas, dado que el riesgo de desarrollar ECV se relaciona directamente con los niveles de colesterol total, c-LDL y de manera inversa con los del c-HDL (40-43). Aunque los efectos directos de la concentración plasmática de c-LDL y c-HDL sobre el riesgo cardiovascular están ampliamente documentados, el efecto causal de las variaciones del c-HDL se encuentra aún en debate dado que algunos desórdenes del metabolismo de lípidos caracterizados por niveles muy bajos de esta fracción lipídica o la fracción disfuncional c-HDL (por ejemplo, en las deficiencias genéticas de ABCA1, LCAT y la mutación Milano del gen Apo A1) no parecen presentar un elevado riesgo de ECV (44) (45). Sin embargo, los niveles elevados de TG, tanto basales como post prandiales, parecen estar asociados de forma independiente con el riesgo de ECV, aunque con un efecto de menor magnitud que del c-LDL (46). En este sentido, algunos autores han sugerido que los valores de TG postprandiales podrían tener un efecto de mayor relevancia que los TG en ayunas como predictores del riesgo de ECV (47), existiendo adicionalmente un control genético en la modulación de la lipemia postprandial (48). La mayoría de las dislipemias tienen una base multigénica, salvo la hipercolesterolemia familiar que es un trastorno monogénico causado por mutaciones en el gen que codifica el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL). Esa alteración provoca un aumento de la concentración sérica de colesterol total que resulta en un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular prematura y muerte súbita antes de los 60 años. Diversos estudios muestran claramente la interrelación entre la base genética y la alimentación de las personas. Uno de ellos es un metaanálisis realizado en 21 poblaciones, basadas en estudios prospectivos con un total de 65.863 hombres y 11.089 mujeres en el que se estudió la asociación entre el nivel de TG y la enfermedad cardiovascular en población general. Encontraron que la elevación de 89 mg/dL en la concentración de TG estaba asociada con un incremento de 12% del riesgo cardiovascular en hombres y 37% en mujeres después de ajustar los lípidos de la dieta, principalmente los TG y en menor proporción el colesterol (49) (50).

Se ha determinado que la ingesta dietética de Ácidos Grasos Poliinsaturados PUFA altera las concentraciones de c-HDL debido a una modulación en el polimorfismo genético común en la región precursora del gen Apo A1. El alelo A en el polimorfismo Apo A1-75(G/A) en el codón 75 cambiando una glicina por una alanina muestra un aumento de las concentraciones de c-HDL con ingestas mayores de PUFA, sin embargo en el alelo G se evidencia una reducción de las concentraciones de c-HDL a medida que la ingesta de PUFA aumenta (51) (52).

Sujetos con bajas concentraciones de c-HDL y portadores del alelo A en el polimorfismo Apo A1-75(G/A) podrían beneficiarse de las dietas que contienen altos

porcentajes de PUFA, ya que los PUFA modulan los efectos del polimorfismo Apo A1-75(G/A) sobre las concentraciones de c-HDL. Concerniente a la modificación dietética se encontró que los portadores del alelo Apo e₄ consiguen reducir un 24% su c-LDL, en lugar del 14% observado en los sujetos con Apo e₂ y Apo e₃ (53).

En un estudio prospectivo de alimentación controlada, se analizó el efecto de la dieta sobre el perfil lipídico en 59 hombres normolipémicos sanos reclutados en la base de genotipo Apo E (n=29 homocigotos: n=20 AA, n=9 GG) y (n=30 heterocigotos AG). La investigación se dividió en tres diferentes planes alimentarios (rica en grasas saturadas, rica en hidratos de carbono, dieta mediterránea); cada una de las dietas fue suministrada durante 4 semanas. En primer lugar, recibieron una alimentación rica en grasa saturada (38% grasa, 20% grasa saturada) y después se les administró de forma randomizada y cruzada una alimentación rica en hidratos de carbono (55% hidratos de carbono, 30% grasa y <10% grasa saturada) y una alimentación mediterránea rica en aceite de oliva (38% grasa, 22% grasa monoinsaturada). Al final de cada periodo se determinaron los niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos, apoproteínas AI y B, c-HDL y c-LDL. Se encontró que los portadores del genotipo AA junto con aquellos heterocigotos para el alelo G mostraban menores niveles de colesterol total, c-LDL y Apo B tras la alimentación mediterránea y la alimentación rica en hidratos de carbono en comparación con la alimentación rica en grasa saturada. Sin embargo, los homocigotos GG mostraron mayores niveles de c-LDL y Apo B tras la alimentación mediterránea y tras la dieta rica en grasa saturada en comparación con la dieta rica en hidratos de carbono (54).

De la misma manera, los continuos cambios del contenido intracelular de colesterol ocurren por medio de la regulación de enzimas importantes para su síntesis así como también por alteraciones en los niveles de los receptores en la superficie de las LDL. La disminución en el colesterol intracelular activa a la proteína de unión a esteroides (SREBP) que es un factor de transcripción capaz de inducir la expresión del receptor de LDL (LDL-R) y de otros genes implicados en la biosíntesis del colesterol. Mutaciones génicas para los genes responsables de la síntesis de LDL-R o Apo B-100 ocasionan hipercolesterolemia y aterosclerosis al verse comprometido el proceso de captación celular de colesterol. La oxidación de las LDL conduce a la formación de diversos derivados de los ácidos grasos y del colesterol (oxiesteroides) que son los que van a mediar la señalización específica de diversos tipos celulares presentes en el bazo, sobre todo los macrófagos implicados en el mismo estrés oxidativo vascular (55) (56).

En los estudios poblacionales sobre la interacción nutrigenómica y nutrigenética de la enfermedad cardiovascular se pueden identificar diferentes genes donde los más relevantes son los PPARs, Apo A, Apo E y la lipasa hepática con sus diferentes polimorfismos. Estos genes

están directamente relacionados con la concentración de lípidos plasmáticos ligados a la fisiopatología de la ECV.

Las cargas genéticas son el factor más determinante en el desarrollo de esta enfermedad, sin dejar de lado los efectos de una ingesta rica en ácidos grasos saturados. A pesar de esto se demuestra que no todos los individuos responden igual al alto consumo de grasas y no todos llegan a padecer esta enfermedad.

Conclusiones

En el futuro próximo, la aplicación de la Nutrigenómica y la Nutrigenética en el tratamiento personalizado de la enfermedad cardiovascular, permitirán entender como las variantes genéticas individuales gen-dieta y dieta-gen, influyen sobre la respuesta a la dieta y sobre la forma en cómo determinados nutrientes influyen sobre el genoma para de esta manera lograr reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular con recomendaciones nutricionales personalizadas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Dra. Amanda Ángel Martín por sus útiles comentarios y sugerencias.

CONFLICTO DE INTERESES

La presente revisión no tuvo beneficios económicos directos inmediatos y no existe conflicto de intereses en el trabajo.

CORRESPONDENCIA

DR. ALBERTO ÁNGEL MARTÍN

Cra 32 No. 29 – 31 Ed. Eloy Valenzuela. Tercer Piso
Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander
Bucaramanga, SANTANDER, Colombia
Tele-fax (57-7) 6323215
E-mail: ndalbertoangel@gmail.com

Referencias bibliográficas

1. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: The challenges ahead. *Lancet* 2009; 374: 1196–208.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Achievements in Public Health, 1900–1999: Control of Infectious Diseases, Morbidity and Mortality Weekly Report. U.S. Government Printing Office; Atlanta, GA: 1999; 48: 621-9.
3. Eyre H, Khan R, Robertson RM. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the ACS, ADA and AHA. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 190–207.
4. Hsiang-Ching Kung, Deaths: Final Data for 2005. National Vital Statistics Reports. CDC and Prevention National Center for Health Statistics [serial online] Vol 56,

- Number 10. 2008 April 24. [cited 2012 Feb 10]; 1 (1): [124 screens]. Disponible en: URL: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr56/nvsr56_10.pdf.
5. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, *et al.* Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376 (9735): 112-23.
 6. World Health Organization. Prevention of recurrent heart attacks and strokes in low and middle income populations. Evidence-based recommendations for policy-makers and health professionals. Geneva, World Health Organization; 2003.
 7. Ministerio de Protección Social. Encuesta Nacional de Salud. Informe sobre la Situación de Salud en Colombia 2007 del Ministerio de la Protección Social. [serial online] 2009 Ene 11. [cited 2012 Feb 10]; 1 (1): [342 screens]. Disponible en: URL: <http://www.minproteccionsocial.gov.co/salud/Paginas/EncuestaNacionaldeSaludPublica.aspx>.
 8. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes JI. Factors of risk in the development of coronary heart disease – six year follow-up experience; the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961; 55: 33-50.
 9. Ordovas JM. Genetic interactions with diet influence the risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (2): 443S-446S.
 10. Minieri M, Di Nardo P. Nutrients: the environmental regulation of cardiovascular gene expression. *Genes Nutr* 2007; 2 (2): 163-8.
 11. Aslibekyan S, Jensen MK, Campos H, Linkletter CD, Loucks EB, Ordovas JM, *et al.* Genetic variation in fatty acid elongases is not associated with intermediate cardiovascular phenotypes or myocardial infarction. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66 (3): 353-9.
 12. Dietrich M, Jacques PF, Pencina MJ, Lanier K, Keyes MJ, Kaur G, *et al.* Vitamin E supplement use and the incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in the Framingham Heart Study: does the underlying health status play a role? *Atherosclerosis* 2009; 205 (2): 549-53.
 13. Dalgård C, Nielsen F, Morrow JD, Enghusen-Poulsen H, Jonung T, Hørder M, *et al.* Supplementation with orange and blackcurrant juice, but not vitamin E, improves inflammatory markers in patients with peripheral arterial disease. *Br J Nutr* 2009; 101 (2): 263-9.
 14. Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, *et al.* A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2007; 167 (15): 1610-8.
 15. Corella D, Ordovas J. Nutritional Genomics. *Annual Review of Genomics* 2004; 5: 71-118.
 16. Lai CQ, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Adiconis X, Zhu Y, *et al.* Dietary intake of n-6 fatty acids modulates effect of apolipoprotein A5 gene on plasma fasting triglycerides, remnant lipoprotein concentrations and lipoprotein particle size: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2006; 113: 2062-70.
 17. Salminen M, Lehtimäki T, Fan YM, Vahlberg T, Kivelä SL. Apolipoprotein E polymorphism and changes in serum lipids during a family-based counselling intervention. *Public Health Nutr* 2006; 9 (7): 859-65.
 18. Lahoz C, Schaefer EJ, Cupples LA, Wilson PW, Levy D, Osgood D, *et al.* Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001; 154 (3): 529-37.
 19. Yamamura T, Yamamoto A, Hiramori K, Nambu S. A new isoform of apolipoprotein E--Apo E-5--associated with hyperlipidemia and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1984; 50 (2): 159-72.
 20. Moreno JA, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F. Influence of genetic and environmental factors on lipid metabolism and cardiovascular risk associated with the apoE gene. *Med Clin (Barc)* 2006; 127 (9): 343-51.
 21. Lambert JC, Brousseau T, Defosse V, Evans A, Arveiler D, Ruidavets JB, *et al.* Independent association of an APOE gene promoter polymorphism with increased risk of myocardial infarction and decreased APOE plasma concentrations-the ECTIM study. *Hum Mol Genet* 2000; 9 (1): 57-61.
 22. Attila G, Acarturk E, Eskandari G. Effects of apolipoprotein E genotypes and other risk factors on the development of coronary artery disease in Southern Turkey. *Clin Chim Acta* 2001; 312: 191-6.
 23. Polisecki E, Muallem H, Maeda N, Peter I, Robertson M, McMahon AD, *et al.* Genetic variation at the LDL receptor and HMG-CoA reductase gene loci, lipid levels, statin response, and cardiovascular disease incidence in PROSPER. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) Investigators. *Atherosclerosis* 2008; 200 (1): 109-14.
 24. Simonson MA, Wills AG, Keller MC, McQueen MB. Recent methods for polygenic analysis of genome-wide data implicate an important effect of common variants on cardiovascular disease risk. *BMC Med Genet* 2011; 12: 146.
 25. Yang Y, Ruiz-Narvaez E, Kraft P, Campos H. Effect of apolipoprotein E genotype and saturated fat intake on plasma lipids and myocardial infarction in the Central Valley of Costa Rica. *Hum Biol* 2007; 79 (6): 637-47.
 26. Tucker AJ, Mackay KA, Robinson LE, Graham TE, Bakovic M, Duncan AM. The effect of whole grain wheat sourdough bread consumption on serum lipids in healthy normoglycemic/normoinsulinemic and hyperglycemic/hyperinsulinemic adults depends on presence of the APOE E3/E3 genotype: a randomized controlled trial. *Nutrition & Metabolism* 2010; 7: 37.
 27. Perez P, Garcia A, Delgado J, Perez F, Lopez J. Nutrigenetics of the postprandial lipoprotein metabolism: evidences from human intervention studies. *Curr Vasc Pharmacol* 2011; 9 (3): 287-91.
 28. Soto M, Prieto A, Francesc F, Corellab D. Impact of apolipoprotein A5 on cardiovascular risk. Genetic and environmental modulation. *Modulaciones genéticas y ambientales. Rev Med Chile* 2010; 138: 868-80.
 29. Kim JY, Kim OY, Koh SJ, Jang Y, Yun SS, Ordovas JM, *et al.* Comparison of low-fat meal and high-fat meal on

- postprandial lipemic response in non-obese men according to the -1131T>C polymorphism of the apolipoprotein A5 (APOA5) gene (randomized cross-over design). *J Am Coll Nutr* 2006; 15: 340-7.
30. Jang Y, Kim JY, Kim OY, Lee JE, Cho H, Ordovas JM, *et al.* The -1131T->C polymorphism in the apolipoprotein A5 gene is associated with postprandial hypertriglycerolemia; elevated small, dense LDL concentrations; and oxidative stress in nonobese Korean men. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 832-40.
 31. Burdon KP, Langefeld CD, Beck SR, Wagenknecht LE, Carr JJ, Freedman BI, *et al.* Association of genes of lipid metabolism with measures of subclinical cardiovascular disease in the Diabetes Heart Study. *J Med Genet* 2005; 42 (9): 720-4.
 32. Ooi EM, Barrett PH, Chan DC, Watts GF. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clin Sci (Lond)* 2008; 114 (10): 611-24.
 33. Ordovas JM. The quest for cardiovascular health in the genomic era: nutrigenetics and plasma lipoproteins. *Proc Nutr Soc* 2004; 63 (1): 145-52.
 34. Van Aalst-Cohen ES, Jansen AC, Boekholdt SM, Tanck MW, Fontecha MR, Cheng S, *et al.* Genetic determinants of plasma HDL-cholesterol levels in familial hypercholesterolemia. *Eur J Hum Genet* 2005; 13 (10): 1137-42.
 35. Engler MB. Nutrigenomics in cardiovascular disease: Implications for the future. *Prog Cardiovasc Nurs* 2009; 24 (4): 190-5.
 36. Fu AZ, Qiu Y, Radican L, Yin DD, Mavros P. Pre-existing cardiovascular diseases and glycemic control in patients with type 2 diabetes *mellitus* in Europe: a matched cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 15-6.
 37. Vanden Heuvel JP. Cardiovascular disease-related genes and regulation by diet. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11 (6): 448-55.
 38. Das SK, Chakrabarti R. Role of PPAR in cardiovascular diseases. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2006; 1(2): 193-209.
 39. Caron-Dorval D, Paquet P, Paradis AM, Rudkowska I, Lemieux S, Couture P, *et al.* Effect of the PPAR-Alpha L162V polymorphism on the cardiovascular disease risk factor in response to n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2008; 1(4): 205-12.
 40. Calabresi L, Baldassarre D, Castelnuovo S. Functional lecithin: cholesterol acyltransferase is not required for efficient atheroprotection in humans. *Circulation* 2009; 120: 628-35.
 41. Katsoulis K, Blaudeau TE, Roy JP, Hunter GR. Diet-induced changes in intra-abdominal adipose tissue and CVD risk in American women. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(12): 2169-75.
 42. Fernandez ML, Webb D. The LDL to HDL cholesterol ratio as a valuable tool to evaluate coronary heart disease risk. *J Am Coll Nutr* 2008; 27 (1): 1-5.
 43. Loomba RS, Arora R. Prevention of cardiovascular disease utilizing fibrates--a pooled meta-analysis. *Am J Ther* 2010; 17 (6): e182-8.
 44. Frikke R. Genetic variation in the ABCA1 gene, HDL cholesterol, and risk of ischemic heart disease in the general population. *Atherosclerosis* 2010; 208(2): 305-16.
 45. de Freitas EV, Brandão AA, Pozzan R, Magalhães ME, Fonseca F, Pizzi O, *et al.* Importance of high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) levels to the incidence of cardiovascular disease (CVD) in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2011; 52 (2): 217-22.
 46. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, *et al.* Triglycerides and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2007; 115: 450-8.
 47. Bansal S, Buring J, Rifai N, Mora S, Sacks F, Ridker P. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309-16.
 48. Pérez P, Lopez J, Pérez F, Ordovas JM. Influence of genetic factors in the modulation of postprandial lipemia. *Atheroscler Suppl* 2008; 9: 49-55.
 49. Abdel MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med* 2002; 2 (3): 325-33.
 50. Bouchard-Mercier A, Godin G, Lamarche B, Pérusse L, Vohl MC. Effects of peroxisome proliferator-activated receptors, dietary fat intakes and gene-diet interactions on peak particle diameters of low-density lipoproteins. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2011; 4 (1): 36-48.
 51. Murphy KJ, Meyer BJ, Mori TA, Burke V, Mansour J, Patch CS, *et al.* Impact of foods enriched with n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on erythrocyte n-3 levels and cardiovascular risk factors. *Br J Nutr* 2007; 97 (4): 749-57.
 52. Myhrstad MC, Retterstol K, Telle-Hansen VH, Ottestad I, Halvorsen B, Holven KB, *et al.* Effect of marine n-3 fatty acids on circulating inflammatory markers in healthy subjects and subjects with cardiovascular risk factors. *Inflamm Res* 2011; 60 (4): 309-19.
 53. Ferguson JF, Phillips CM, McMonagle J, Pérez-Martínez P, Shaw DI, Lovegrove JA, *et al.* NOS3 gene polymorphisms are associated with risk markers of cardiovascular disease, and interact with omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Atherosclerosis* 2010; 211 (2): 539-44.
 54. Olano-Martin E, Anil E, Caslake MJ, Packard CJ, Bedford D, Stewart G, *et al.* Contribution of apolipoprotein E genotype and docosahexaenoic acid to the LDL-cholesterol response to fish oil. *Atherosclerosis* 2010; 209 (1): 104-10.
 55. Volcik KA, Nettleton JA, Ballantyne CM, Boerwinkle E. Peroxisome proliferator-activated receptor [alpha] genetic variation interacts with n-6 and long-chain n-3 fatty acid intake to affect total cholesterol and LDL-cholesterol concentrations in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (6): 1926-31.
 56. AlSaleh A, Sanders TA, O'Dell SD. Effect of interaction between PPARG, PPARG and ADIPOQ gene variants and dietary fatty acids on plasma lipid profile and adiponectin concentration in a large intervention study. *Proc Nutr Soc* 2012; 71 (1): 141-53.

Recibido: 5 de junio de 2013

Aceptado: 30 mayo de 2014