

# Perspectiva genética del tratamiento nutricional en la enfermedad cardiovascular

Alberto Ángel Martín

MD. MSc. Profesor de planta. Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

Correspondencia: Dr. Alberto Ángel Martín. Dirección: Cra 32 No. 29 – 31 Ed. Eloy Valenzuela. Tercer Piso. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia. Telefax: (57-7) 6323215. Correo electrónico: ndalbertoangel@gmail.com.

## RESUMEN

**Introducción:** las enfermedades cardiovasculares son 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, como por ejemplo 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 enfermedades cardiovasculares. **Objetivo:** identificar las interacciones nutrigenómicas y nutrigenéticas relacionadas con la enfermedades cardiovasculares. **Metodología:** revisión sistemática de bibliografía en las bases de datos de PubMed, ELSEIVER y Scielo. **Resultados:** la interacción nutricional con algunos genes como, la lipasa hepática, apolipoproteína A-1, A-4, A-5 y 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. **Conclusiones:** 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. (MÉD.UIS.2013;26(1):29-35).

**Palabras clave:** Nutrigenómica. Nutrigenética. Enfermedades Cardiovasculares. Gen.

## Nutritional management of cardiovascular disease in the near future

### ABSTRACT

**Introduction:** the cardiovascular disease is multifactorial relationship processes including genetic factors and potentially modifiable risk factors, such as diet. The current nutritional recommendations focus on reducing modifiable risk factors, the highlighting the control of elevated plasma cholesterol eg. However, this variable is only within the multiple risk factors associated with cardiovascular disease. **Objective:** know to interactions related nutrigenetics nutrigenomics and cardiovascular disease. **Methodology:** systematic review of literature in the databases PubMed, and Scielo ELSEIVER. **Results:** the nutritional interaction as some genes, hepatic lipase, apolipoprotein A1, A-4, A5 and apolipoprotein E modulate plasma lipid levels, this increases the risk of developing cardiovascular disease, without neglecting the effects of diet rich in saturated fatty acids. Although this shows that not all individuals respond equally to fat and not all develop the disease. This concept is applicable in the context of the personalized nutrition as prevention and treatment of cardiovascular diseases. **Conclusions:** the treatment of cardiovascular disease depends on the genetic variants that influence the response to diet and the way how certain nutrients influence the genome. (MÉD.UIS.2013;26(1):29-35)

**Keywords:** Nutrigenomics. Nutrigenetics. Cardiovascular Diseases. Gene.

## INTRODUCCIÓN

La esperanza de vida ha aumentado notablemente a partir del siglo XX en muchos países desarrollados, incluyendo Europa Occidental, EE.UU., Canadá, Japón, Australia y Nueva Zelanda<sup>1</sup>. Este aumento se debe principalmente a la reducción de la mortalidad infantil, mejora de la higiene, desarrollo de antibióticos y

vacunas<sup>2</sup>. 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 II, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad de alzheimer, enfermedades cardíacas y cerebrovasculares, y neoplasias malignas<sup>3</sup>. A nivel de la epidemiología comunitaria, 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<sup>4</sup>.

Las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) son la relación de procesos multifactoriales que incluyen factores genéticos y factores de riesgo potencialmente modificables, como la dieta. Las recomendaciones actuales están centradas en reducir los factores de riesgo modificables, por ejemplo 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<sup>5</sup>.

La Organización Mundial de la Salud reporta que las ECV son la principal causa de morbilidad y mortalidad en Estados Unidos y la causa de 12 por cada 100 muertes anuales en todo el mundo<sup>6</sup>. 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 cánceres<sup>7</sup>. Desde la década de 40 el *Framingham Heart Study* ha contribuido a la comprensión de los factores que determinan esta patología, así como a la identificación de los factores de riesgos bioquímicos, ambientales y del comportamiento de las ECV<sup>8</sup>.

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 persona 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<sup>9</sup>.

## METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de información documental, utilizando la técnica de bola de nieve o *snowballing* como estrategia de búsqueda en las bases de datos

de PubMed, ELSEIVER y SciELO, se utilizaron los siguientes términos: *Nutrigenetics, Nutrigenomics, Lipids, Gene, Cardiovascular Disease, Polymorphism*. Como criterio de inclusión solo se seleccionaron los artículos que mostrarán una clara relación entre Nutrigenética, Nutrigenómica, Enfermedad Cardiovascular y los riesgos asociados a ésta. A pesar del incremento del número de publicaciones científicas, se incluyeron los artículos publicados en los últimos 10 años, el número final seleccionado para la revisión fue de 42 artículos que cumplían los criterios establecidos.

## RESULTADOS

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 nos aportan información para la prevención. En diferentes artículos se relaciona la nutrigenómica con los términos: fenotipos intermedios y fenotipos finales de una enfermedad. Los fenotipos finales corresponden al propio evento cardiovascular (isquémico, cardiovascular)<sup>10</sup>.

También constituyen fenotipos intermedios las medidas antropométricas de peso, talla, perímetro de la cintura, porcentaje de masa grasa, presión arterial sistólica y diastólica. 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<sup>11</sup>.

Cabe resaltar que 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-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en el cromosoma 1, consta de 11 exones, en el exón 4, en la posición 677, 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 homocisteína a metionina). Si falla la enzima se produce un incremento de homocisteína

en sangre con el consiguiente aumento del riesgo de trombosis venosa o arterial. En el gen de la MTHFR, existe un polimorfismo de nucleótido simple SNP, que involucra un cambio de C por T (677C/T), 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, aminoácido con propiedades aterogénicas y protrombóticas y por tanto, se presenta el riesgo cardiovascular<sup>12,13</sup>.

El gen de la apolipoproteína E (APO E) ha sido, sin duda, uno de los más estudiados en las últimas décadas, ya sea de forma aislada o en asociación con otros genes (interacción gen-gen) o con factores ambientales, como la dieta. Los alelos e2, e3 y e4 están vinculados al colesterol LDL plasmático<sup>14,15</sup>.

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<sup>16</sup>. El polimorfismo de la APO E también relacionado con las concentraciones de triglicéridos son significativamente más altos en los portadores de la isoforma e4. En el año 2000, un estudio realizado en población española ha mostrado una correlación perfecta entre los genotipos de APO E y los niveles de colesterol total y c-LDL<sup>17</sup>.

En el año 2001, estudios en una población turca manifiestan mayor riesgo de ECV en los portadores de los alelos e2 y e4, independiente de su concentración de lípidos<sup>18</sup>. 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<sup>19,20</sup>.

En el estudio de Sorlí JV, se encontró que en aquellas personas con bajo consumo de Ácidos Grasos Saturados (AGS) <10%, el genotipo de la APO E no se asociaba significativamente con el riesgo de Infarto Agudo al Miocardio (IAM), para e3, y e4, en comparación con los e2. Sin embargo, con un consumo alto de AGS > 10%, el genotipo de la APO E se asociaba muy significativamente con el riesgo de IAM para e3 y e4, en comparación con los portadores e2<sup>21,22</sup>.

El gen de la apolipoproteína A5 (APOA5) ha surgido recientemente como uno de los más relevantes. Dicho gen se ha implicado en el metabolismo de los Triglicéridos (TG). Se han descrito más de 15 variantes en este gen aunque las más estudiadas han sido el -1131T>C y el 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 y otros fenotipos cardiovasculares<sup>23-26</sup>.

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 se asoció 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 los portadores del genotipo TT la tendencia es descendente. En el caso de bajo consumo de grasa por el genotipo TT, esto pareciera ser un factor protector obteniendo mayores concentraciones de c-HDL, mientras que en el alto consumo de grasa el genotipo TT se asociaría con menores concentraciones de c-HDL<sup>27-31</sup>.

En efecto los receptores que inducen la proliferación de peroxisomas en las células, por sus siglas en inglés PPARs también se han relacionado con ECV, estos son receptores nucleares regulados por los ácidos grasos y sus metabolitos, que han emergido como uno de los reguladores centrales de la interacción gen-dieta. Los PPAR-a están involucrados en el metabolismo lipídico y de la glucosa interviniendo en el desarrollo de dislipidemia, 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<sup>32-35</sup>.

A su vez, uno de los factores determinantes en la elevación 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 variabilidad 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 y c-LDL, e inversamente con los niveles

de c-HDL<sup>36-39</sup>. Aunque los efectos del 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 (por ejemplo, en las deficiencias genéticas de ABCA1, LCAT y la mutación Milano del gen APOA1) no parecen presentar un elevado riesgo de ECV<sup>40,41</sup>. Sin embargo, los niveles elevados de TG, tanto basales como postprandiales, parecen estar asociados de forma independiente con el riesgo de ECV, aunque con un efecto de menor magnitud que el del c-LDL<sup>42</sup>. 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<sup>43</sup>. Existiendo adicionalmente un control genético en la modulación de la lipemia postprandial<sup>44</sup>. Salvo la hipercolesterolemia familiar, la mayoría de las enfermedades cardiovasculares tienen una base multigénica. La hipercolesterolemia familiar 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 metanálisis 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 los TG y enfermedad cardiovascular en población general, encontraron que la elevación de 89 mg/dL en la concentración de TG estaba asociado con un incremento de 12% del riesgo cardiovascular en hombres y 37% en mujeres tras ajustar por c-LDL, c-HDL, índice de masa corporal (IMC), presión arterial y diabetes<sup>45,46</sup>.

La ingesta dietética de Ácidos Grasos Poliinsaturados (PUFA) por sus siglas en inglés y su relación con las concentraciones de c-HDL se ha encontrado una modulación por un polimorfismo genético común en la región precursora del gen APOA1<sup>47,48</sup>. El alelo A en el polimorfismo 75(G/A) muestran 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. Sujetos con bajas concentraciones de c-HDL y portadores del alelo A en el polimorfismo APOA1-75(G/A) podrían beneficiarse

de las dietas que contienen altos porcentajes de PUFA, ya que los PUFA modulan los efectos del polimorfismo APOA1-75(G/A) sobre las concentraciones de c-HDL. Concerniente a la modificación dietética encontramos que los portadores del alelo APOE4 consiguen reducir un 24% su c-LDL, en lugar del 14% observado en los sujetos con APOE2 y APOE3<sup>49</sup>.

En el estudio realizado por N. Delgado y cols, se estudiaron 59 personas sanas entre homocigotos y heterocigotos (20 AA, 30 AG y 9 GG) sometidos a tres fases alimenticias, de 4 semanas de duración cada una, en primer lugar, recibieron una alimentación rica en grasa saturada (38% grasa, 20% grasa saturada) y seguidamente se les administró de forma randomizada y cruzada una alimentación rica en hidratos de carbono (NCEP-1: 30% grasa, < 10% grasa saturada, 55% hidratos de carbono) 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 A1 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 muestran mayores niveles de c-LDL y Apo B tras la alimentación mediterránea y tras la rica en grasa saturada en comparación con la alimentación rica en hidratos de carbono<sup>50</sup>.

La disminución en el colesterol intracelular activa a la proteína de unión a esteroides (SREBP) por sus siglas en inglés que es un factor de transcripción capaz de inducir la expresión de LDL-Receptor (LDL-R) y otros genes implicados en la biosíntesis del colesterol y que mutaciones génicas para los genes responsables de la síntesis de LDL-R o apoB-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<sup>51,52</sup>.

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 padecer ECV. Se han 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<sup>53-55</sup>.

### **DISCUSIÓN**

El desarrollo de la ciencia y el descubrimiento del genoma humano han dado una visión de nuevos tratamientos farmacológicos y nuevas tendencias dietético-nutricionales por el camino del manejo personalizado de la enfermedad, esperando una mejor prevención y disminuyendo la morbilidad y mortalidad de ECV. 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, APOA, APOE 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.

Actualmente, en Colombia es limitada la investigación y el desarrollo de nuevos métodos en el tratamiento global de esta enfermedad, el tratamiento nutricional se ha sesgado a generalizar la patología en todos los individuos. Actualmente, se encuentran recomendaciones dietéticas poblacionales en donde se prescribe una dieta baja en ácidos grasos saturados y alta en ácidos grasos mono insaturados. Sin embargo no todos los individuos tienen la misma respuesta al consumir el mismo tipo de ácido graso, debido a múltiples polimorfismos e interacciones genéticas individuales, por lo cual un posible

tratamiento nutricional individualizado requerirá de un análisis personal de la carga genética, lo cual es un proyecto que se debe seguir estudiando para beneficio de la comunidad.

Podemos concluir que la nutrigenómica y la nutrigenética y su aplicación al tratamiento de enfermedades cardiovasculares depende de las variantes genéticas que influyen sobre la respuesta a la dieta y sobre la forma en cómo determinados nutrientes influyen sobre nuestro genoma y a pesar de no contar con recomendaciones individualizadas para el control de las enfermedades cardiovasculares se seguirá trabajando con las recomendaciones actuales ATP III, adaptadas para Colombia.

Se necesita más investigación de las interacciones gen-dieta y dieta-gen que permitan que las recomendaciones dietéticas personalizadas alcancen en el futuro una eficacia muy superior a la actual y como consecuencia podamos reducir el riesgo cardiovascular de forma más eficaz que con las actuales recomendaciones universales.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este estudio se concibió como una investigación sin ningún riesgo de acuerdo a la Resolución 008430 de 199356 para investigación con seres humanos, ya que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron, pues únicamente se realizó una revisión sistemática.

### **CONFLICTO DE INTERESES**

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

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009; 374:1196-1208.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Achievements in Public Health, 1900-1999: Control of Infectious Diseases, Morbidity and Mortality Weekly Report. Vol. 48. U.S. Government Printing Office; Atlanta, GA: 1999. p. 621-29.
3. Eyre H, Khan R, Robertson RM, ACS/ADA/AHA Collaborative Writing Committee. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the ACS, the ADA and the AHA. *CA Cancer J Clin*. 2004; 54:190-207.
4. Deaths: Final Data for 2005.. National Vital Statistics Reports. 56, Number 10. 2008. Available at: [http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr56/nvsr56\\_10.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr56/nvsr56_10.pdf) [Feb 10, 2012]
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, 2003.
  7. Informe sobre la Situación de Salud en Colombia 2007 del Ministerio de la Protección Social. <http://www.minproteccion-social.gov.co/salud/Paginas/EncuestaNacionaldeSaludPublica.aspx> (1/12/2011).
  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*. 1996;55:33-50.
  9. Ordovas JM. Gene-diet interaction and plasma lipid responses to dietary intervention. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(2):68-7.
  10. Miniéri 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. Corella D, Ordovás J, Genes, Dieta y enfermedades cardiovasculares, investigación y ciencia. 2007; 77.
  13. Lai CQ, Corella D, Demissie S, Cupplez 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(17):2062-70.
  14. 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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. Attila G, Acarturk E, Eskandari G, Akpınar O, Tuli A, Kanadaş M, et al. Effects of apolipoprotein E genotypes and other risk factors on the development of coronary artery disease in Southern Turkey. *Clin Chim Acta*. 2001;312(1-2):191-196.
  19. 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.
  20. 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.
  21. Sorlí JV. Interacción entre el genotipo de la APO E y el consumo de ácidos grasos saturados en la incidencia de infarto de miocardio en la cohorte epic España. *Clin Invest arterioscl*. 2008;20(supl 3).
  22. 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. *Nutr Metab (Lond)*. 2010;7:37.
  23. Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Delgado-Lista J, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J. Nutrigenetics of the postprandial lipoprotein metabolism: evidences from human intervention studies. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9(3):287-91
  24. Soto M, Prieto A, Francesc F, Corellab D. Impacto de la apolipoproteína A5 en el riesgo cardiovascular. Modulaciones genéticas y ambientales. *Rev Med Chile*. 2010;138:868-80.
  25. 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;25(4):340-7.
  26. 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(4):832-40.
  27. 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.
  28. 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.
  29. Ordovas JM. The quest for cardiovascular health in the genomic era: nutrigenetics and plasma lipoproteins. *Proc Nutr Soc*. 2004;63(1):145-52.
  30. 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.
  31. Engler MB. Nutrigenomics in cardiovascular disease: Implications for the future. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2009;24(4):190-5.
  32. 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;9:15-16.
  33. Vanden Heuvel JP. Cardiovascular disease-related genes and regulation by diet. *Curr Atheroscler Rep*. 2009;11(6):448-55.
  34. Das SK, Chakrabarti R. Role of PPAR in cardiovascular diseases. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2006;1(2):193-209.
  35. Caron-Dorval D, Paquet P, Paradis AM, Rudkowska I, Lemieux S, Couture P, Vohl MC. 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.
  36. Calabresi L, Baldassarre D, Castelnuovo S. Functional lecithin: cholesterol acyltransferase is not required for efficient atheroprotection in humans. *Circulation*. 2009;120:628-35.
  37. 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.
  38. 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.
  39. Loomba RS, Arora R. Prevention of cardiovascular disease utilizing fibrates a pooled meta-analysis. *Am J Ther*. 2010;17(6):182-8.
  40. Frikke-Schmidt 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.
  41. 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.
  42. 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: 450-58.
  43. 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.
  44. Pérez P, Lopez J, Pérez F, Ordovas JM. Influence of genetic factors in the modulation of postprandial lipemia. *Atheroscler Suppl*. 2008;9:49-55.
  45. Abdel MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med*. 2002;2(3): 325-33.
  46. 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.
  47. 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.
48. 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.
  49. 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.
  50. 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.
  51. Delgado N, Moreno R, Jiménez Y, Cara C, Gallego R, Paniagua J, et al. Análisis del snp 5435 a>g, localizado en la Región promotora del ppars-alfa, según el Tipo de ácido graso de la dieta. *Clin Invest Arterioscl.* 2006;18 Supl 2:1-7.
  52. Wu JH, Lo SK, Wen MS, Kao JT. Characterization of apolipoprotein E genetic variations in Taiwanese: association with coronary heart disease and plasma lipid levels. *Hum Biol.* 2002;74:25-31.
  53. 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.
  54. 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.
  55. 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.
  56. Ministerio de Salud. República de Colombia. Resolución N° 008430. Título II. Capítulo 1: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Artículo 11. Colombia: 1993: p.2.