

Interacciones entre genes y entorno y factores de riesgo cardiovascular

José M. Ordovas

Nutrition and Genomics Laboratory. JM-USDA Human Nutrition Research Center on Aging. Tufts University. Boston. Massachusetts. Estados Unidos.

En esta revisión se discuten las razones para analizar las interacciones entre genes y entorno, y los estudios recientes que examinan las interacciones entre genes y moduladores ambientales en relación con la enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo comunes.

Los estudios que se han centrado en el tabaquismo, el alcohol, la actividad física y el café son todos ellos de tipo observacional y tienen unos tamaños muestrales relativamente grandes. Sin embargo, tienden a examinar un único gen y no abordan las interacciones con otros genes y con otros factores ambientales relacionados. El diseño de los estudios que han examinado las interacciones entre genes y dieta ha sido observacional o de intervención, éstos de tamaño mucho menor. Entre las interacciones descritas de los genes y la dieta, es importante resaltar la confirmación de que *APOA5* es un gen importante que interviene en el metabolismo de los triglicéridos, que se armoniza por factores de la dieta, así como la identificación del *APOA2* como modulador de la ingesta alimentaria y del riesgo de obesidad.

El estudio de las interacciones entre genes y entorno es un campo activo en el que hay una gran necesidad de investigación. Los obstáculos técnicos para la realización de los estudios genéticos están siendo superados con rapidez. La inclusión de una información detallada y fiable sobre los factores ambientales constituye una dificultad importante para estas investigaciones. Los avances en este campo deberán incluir el uso de poblaciones más amplias y zonas geográficas múltiples, pero también el empleo de enfoques más precisos, estandarizados y exhaustivos, que permitan capturar la información sobre los factores ambientales.

Palabras clave: *Interacciones entre genes y entorno. Enfermedades cardiovasculares. Lípidos plasmáticos. Dieta. Ejercicio. Tabaquismo. Consumo de alcohol.*

Financiado por los National Institutes of Health, National Institute on Aging, subvención número 5P01AG023394-02 y NIH/NHLBI subvenciones números HL54776 y U01HL072524-04 y NIH/NIDDK DK075030 y contratos 53-K06-5-10 y 58-1950-9-001 del Department of Agriculture Research Service de Estados Unidos.

Correspondencia: Dr. J.M. Ordovas.
Director, Nutrition and Genomics. Professor Nutrition and Genetics. JM-USDA-HNRCA at Tufts University.
711 Washington St. Boston, MA 02111. Estados Unidos.
Correo electrónico: jose.ordovas@tufts.edu

Gene-Environment Interactions and Cardiovascular Risk Factors

The aims of this review were to examine the rationale for investigating the interaction between genes and the environment and to discuss recent studies into the interactions of genes and environmental modulators that are relevant to cardiovascular disease and its principle risk factors.

Studies that have focused on smoking, alcohol and coffee consumption, and physical activity have all been observational studies and have involved relatively large samples. However, they tended to examine single genes and failed to take into account interactions with other genes or associated environmental factors. Both observational and interventional studies have been used to explore the interaction between genes and diet, with interventional studies being much smaller. Of the gene-diet interactions reported, two important highlights are, firstly, the confirmation that the apolipoprotein A-V gene (*APOA5*) is involved in triglyceride metabolism and is modulated by dietary factors and, secondly, the discovery that apolipoprotein A-II (*APOA2*) modulates food intake and the risk of obesity.

The study of gene-environment interactions is an active and vital area of research. While the technical barriers to carrying out genetic studies are rapidly being overcome, studies are still hampered by the substantial difficulty of including comprehensive and reliable data on environmental factors. Progress in this area depends on involving large study populations across a range of geographical regions, as well as on employing a more comprehensive, standardized and precise approach to acquiring information about environmental factors.

Key words: *Gene-environment interactions. Cardiovascular disease. Plasma lipids. Diet. Exercise. Smoking. Alcohol consumption.*

INTRODUCCIÓN

Después de más de dos décadas de grandes expectativas y pocos resultados consistentes y prácticos, el campo de la genética relacionada con trastornos frecuentes y complejos ha hecho considerables progresos hacia la identificación de nuevos *loci* y variantes genéticas asociadas a esas

ABREVIATURAS

ADORA2A: receptor de adenosina A2A.
 ALA: ácido alfa-linoléico.
 apoA2: apolipoproteína A2.
 apoA5: apolipoproteína A5.
 CI: cociente de inteligencia.
 DM2: diabetes mellitus tipo 2.
 EC: enfermedad cardiovascular.
 FTO: *fat mass and obesity associated*.
 GWA: *genome-wide association*.
 HDL: lipoproteínas de alta densidad.
 IM: infarto de miocardio.
 IMC: índice de masa corporal.
 LD: desequilibrio de ligamiento.
 LPP: lipemia posprandial.
 MTHFR: 5',10'-metilentetrahidrofolato reductasa.
 SNP: polimorfismo de base única.

enfermedades. Esto ha sido posible gracias a la combinación de enfoques experimentales más sólidos, incluidos los estudios de poblaciones amplias, con la disponibilidad de la determinación de genotipo de alta densidad (> 1 millón de polimorfismos [SNP]). Durante los últimos meses se han producido, por un lado, la confirmación de algunos de los genes candidatos tradicionales, especialmente en el campo del metabolismo lipídico, y por otro, el hecho aún más interesante de la identificación de nuevos *loci* relacionados con los lípidos^{1,2}. Estos hallazgos nos proporcionarán un conocimiento más completo del ámbito metabólico, a la vez que una nueva perspectiva respecto a la patogenia de la enfermedad^{3,4}. Sin embargo, la búsqueda está lejos de haber terminado, y tanto por lo que respecta a los genes recién descubiertos como a los genes candidatos bien conocidos, será preciso aumentar nuestros conocimientos mediante una resecuenciación profunda y la determinación del fenotipo de individuos portadores de variantes funcionales en esos *loci*, con objeto de determinar las rutas metabólicas que se ven afectadas por estas variantes genéticas y obtener así una perspectiva más clara sobre la base fisiopatológica de la enfermedad⁵. No obstante, sobre la base del conocimiento actual, puede afirmarse que muchos de los efectos génicos observados no están aislados de la modulación ambiental. En consecuencia, hay una urgente necesidad de completar los estudios de asociación iniciales con una investigación bien diseñada sobre las interacciones entre genes y entorno.

¿GENES O ENTORNO? LIMITACIONES DEL ENFOQUE TRADICIONAL DE EVALUACIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDAD

Desde una perspectiva epidemiológica, los estudios de los factores genéticos y ambientales continuarán infravalorando el riesgo atribuible poblacional asociado a los factores que dependen de la genética o del entorno. De hecho, el análisis de los efectos conjuntos de los factores genéticos y ambientales puede reforzar sus respectivas asociaciones con la enfermedad, permitiendo la identificación de factores de riesgo que tienen efectos marginales pequeños. Incluso los marcadores genéticos mejor establecidos para rasgos frecuentes muestran diferencias entre distintas poblaciones. Por ejemplo, el gen *Fat mass and obesity associated (FTO)* recientemente identificado se considera como el *locus* mejor establecido como factor de riesgo de obesidad; sin embargo, y a pesar de esas afirmaciones, algunos estudios indican ausencia de asociación en individuos afroamericanos o chinos de etnia Han⁶. Continúa sin estar claro si esto se debe a diferencias genéticas entre las diferentes poblaciones o si puede haber una interacción entre genes y entorno que oculte el efecto en estos otros grupos étnicos. De hecho, los resultados obtenidos en una población danesa indican que la actividad física puede atenuar los efectos de las variantes genéticas del *FTO*, lo cual respalda la existencia de interacciones entre gen y entorno⁷.

Algunos de los problemas importantes que han aparecido en el estudio de las interacciones entre genes y entorno son la dificultad de capturar de manera fiable los datos relativos a parámetros ambientales y la complejidad del «entorno». Uno de los componentes más importantes de dicho «entorno» es la dieta. Durante años, los métodos habituales de captura de la información relativa a la dieta en los estudios observacionales han sido criticados por su falta de exactitud, precisión y objetividad. Además, los alimentos son mezclas muy complejas de nutrientes, y es posible que estemos atribuyendo un efecto observado a un nutriente específico porque tenemos conocimientos sobre él, aunque en realidad pueda deberse a otro componente alimentario que no conocemos o al que no prestamos atención. Por ejemplo, el consumo de café muestra una asociación, confirmada en repetidas observaciones, con mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)^{8,9}. Pero el café es una mezcla compleja de compuestos y es frecuente considerar equivalentes café y cafeína. Y no está claro cuál es el compuesto específico contenido en el café que le confiere ese efecto. De hecho, es posible que finalmente la cafeína carezca de importancia, puesto que la asociación se observa también con el café descafeinado¹⁰. Así

pues, es importante integrar estudios en los que simultáneamente se estudia la variabilidad genética y los niveles de expresión de genes candidatos o de todos los genes en general utilizando los *chips* de expresión genética. Esta combinación abrirá nuevas vías de conocimiento sobre cómo las exposiciones ambientales pueden actuar y proporcionará una cierta orientación respecto a los componentes ambientales específicos que justificarían una investigación más detallada.

Desde una perspectiva de salud pública, se ha señalado que la identificación de variantes genéticas que codifican la susceptibilidad a la enfermedad podría utilizarse en los algoritmos de riesgo para identificar a los individuos con un riesgo de enfermedad elevado. La identificación de interacciones entre genes y entorno puede sugerir intervenciones específicas destinadas a atenuar el riesgo en individuos predispuestos. Llevando este concepto al extremo, se ha indicado que estos estudios podrían conducir a planes de salud individualizados basados en la constitución genética de una persona¹¹.

En este trabajo se resume el conocimiento actual sobre las interacciones entre genes y entorno, en el contexto de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, en especial los relacionados con fenotipos metabólicos. Se comentan, además, algunas de las cuestiones que es preciso abordar para avanzar adecuadamente en este campo.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La literatura científica está densamente poblada de artículos sobre factores de riesgo cardiovascular. El último catálogo de ellos, publicado hace ya más de una década, citaba 177, muchos de los cuales correspondían a las clases de los «relacionados con la nutrición» y los «ambientales»¹². Sin embargo, muchos de los factores de riesgo descritos son bastante cuestionables. La actualización de este catálogo en este momento probablemente añadiría a la lista algunos cientos más. Aparte de la dieta, los factores de riesgo ambientales mejor caracterizados son el tabaquismo, la actividad física, el alcohol y, más recientemente, el consumo de café que, dados su popularidad y amplio uso, está recibiendo una atención creciente como modificador del riesgo de enfermedad cardiovascular¹³. Este apartado está dedicado a los factores de riesgo conductuales frecuentes y bien establecidos.

Interacciones entre genes y tabaquismo

El estudio de las interacciones entre los factores genéticos y el tabaquismo ha sido un campo de intensa investigación, principalmente en el ámbito del cáncer y el de las enfermedades neurodegenera-

tivas^{14,15}, pero también ha atraído rápidamente la atención de los investigadores en el campo cardiovascular¹⁶ y se ha acumulado ya un considerable cuerpo de evidencia, a lo largo de las últimas dos décadas, que se ha resumido en revisiones recientes¹⁷ (tabla 1). Estos estudios no se limitan a la asociación de variantes genéticas en genes candidatos con el riesgo de enfermedad sino que además, con la llegada de las nuevas tecnologías genéticas, se ha comenzado a examinar las bases genéticas de la dependencia en el tabaquismo y la adicción a otras drogas, lo que permitirá nuevas aproximaciones terapéuticas¹⁸. Al analizar lo que conocemos acerca del riesgo asociado al tabaquismo, es obvio que todos los estudios están respaldados por datos observacionales¹⁹⁻²⁹ y que no hay estudios de intervención aleatorizados al respecto. Sin embargo, de entre los diversos factores conductuales considerados en este apartado, el tabaquismo puede ser el más fiable en cuanto a la validez de lo notificado. Además, es una variable que se recoge en la mayor parte de los estudios epidemiológicos. En consecuencia, los estudios relativos a las interacciones entre genes y tabaco tienden a ser amplios y probablemente a disponer de un poder estadístico suficiente para examinar interacciones de un solo gen con un solo factor. No obstante, esta situación está lejos de ser la ideal, puesto que no hay todavía ningún estudio que pueda abordar plenamente la complejidad de las interacciones en las que intervienen múltiples genes y factores ambientales. Los genes recientemente examinados incluyen una amplia gama de vías metabólicas, incluidas las obvias, que están relacionadas con el metabolismo y la desactivación de las sustancias tóxicas, las involucradas en los rasgos lipídicos que se sabe que son modificados por el tabaquismo, y otras que intervienen en diversas funciones metabólicas con relaciones más remotas²⁵⁻²⁸. Además, la introducción de los estudios de genoma completo (*genome-wide association* [GWA]) ha permitido la identificación de regiones cromosómicas de interés²⁹ para las que no se han identificado aún genes candidatos. Por otra parte, es importante resaltar el mayor tamaño de los estudios recientes y la creación de grandes consorcios para la investigación del riesgo cardiovascular utilizando marcadores preclínicos de enfermedad, como la ecocardiografía y la resonancia magnética cardiovascular^{19,21-23,27,28}. Tal como es de prever teniendo en cuenta el sesgo de publicación, la mayor parte de los estudios publicados han identificado interacciones significativas entre genes y tabaquismo, y la mayoría de los estudios, aunque no todos^{19,21,25}, llegan a la conclusión de que los portadores de los alelos menos comunes son más vulnerables a los efectos nocivos del tabaquismo. No obstante, aunque la identificación de interacciones

TABLA 1. Interacciones entre genes y tabaquismo

Gen	SNP	Población	Rasgo	Resultado	Referencias bibliográficas
GSTM1, GSTT1 y CYP1A1	CYP1A1 (MspI); GSTM1 (nulo) y GSTT1 (nulo)	222 pacientes fumadores consecutivos	EC	Los fumadores portadores de genotipos con delección de SGT tienen una mayor vulnerabilidad a la EC relacionada con el tabaquismo	22
IL-6	-634C/G	347 varones	PCR	El impacto del alelo -634G en la elevación de la PCR es mayor en los no fumadores que en los fumadores actuales	25
LTA	252A>G	480 varones	Lípidos, glucosa, TNF α , IL-6, PCR, adiponectina y 8-epi PGF2 α	El polimorfismo LTA 252A>G puede modular los efectos inflamatorios y el estrés oxidativo del tabaquismo. El efecto nocivo del tabaquismo se observa más claramente en los varones con genotipo G/G	26
Cromosomas 4, 6, 11 y 13	D4S2297, D6S1056, D11S199, D13S892	2.128 varones y mujeres	CCP	Se detectó una interacción aditiva y específica para QTL entre genotipo y tabaquismo en los cromosomas 4, 6, 11 y 13	29
CETP	TaqIB	199 fumadores actuales; 345 exfumadores; 270 nunca han fumado	Primer IM	El tabaquismo fue un factor de riesgo para los individuos B1B1 y B1B2, pero no para los portadores de B2B2	19
GSTM1, GSTT1 y GSTP1	del SNP en GSTM1 y GSTT1 y lle105Val en GSTP1	2.042 casos de primer IM agudo no mortal y 2.042 controles	IM	El consumo de vegetales crucíferos se asoció a un riesgo de IM inferior en los individuos con un alelo funcional GSTT1*1	21
GSTM1 y GSTT1	del SNP en GSTM1 y GSTT1	231 pacientes con DM2	EC	Los polimorfismos de los genes GSTM1 y GSTT1 son factores de riesgo de EC en pacientes con DM2, especialmente en los fumadores	24
UCP2	-866G>A	453 varones diabéticos	EC	Este estudio demuestra una interacción entre la variante UCP2 -866G>A y el tabaquismo para que aumente el estrés oxidativo <i>in vivo</i>	28
CYP1A1 y AHR	CYP1A1 T3801C y AHR G1661A	302 varones y 311 mujeres	Presión arterial	Interacción entre los SNP CYP1A1 T3801C y AHR G1661A, el tabaquismo y el valor de presión arterial	20
NOS3	T-786C y E298D	1.085 casos de EC y 300 de ictus isquémico, y 1.065 controles	ECV	Interacción entre los polimorfismos E298D y T-786C en NOS3, el consumo de cigarrillos, el riesgo de EC y los episodios de ictus isquémicos	27
CYBA	-930(A/G)	2.001 del Cardiovascular Risk in Young Finns Study	Grosor íntima-media (GIM) carotídeo	El polimorfismo 930(A/G) modifica la asociación entre el consumo de cigarrillos y el GIM en adultos sanos jóvenes	23

entre genes y tabaquismo puede revelar mecanismos fisiológicos interesantes, la utilidad práctica de este conocimiento se ve limitada por el hecho de que la recomendación de salud pública de dejar de fumar debe hacerse para todas las personas, independientemente de su genotipo.

Interacciones entre genes y alcohol

En la línea de lo que ocurre en las interacciones entre genes y tabaquismo, el estudio de las interacciones entre genes y alcohol ha atraído desde hace tiempo y constantemente el interés de los investigadores de los lípidos³⁰. Al igual que en el caso del ta-

baquismo, los trabajos recientes que describen interacciones entre genes y alcohol se basan en estudios observacionales, en los que la información sobre el consumo de alcohol se ha obtenido a partir de cuestionarios o del examen de historias clínicas. Estos estudios incluyen a miles de participantes³¹⁻³⁵ (tabla 2). Los genes seleccionados incluyen los genes candidatos lipídicos tradicionales³²⁻³⁴, así como genes involucrados en el metabolismo del alcohol³¹. En su mayor parte, el efecto modulador parece depender de las concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), según lo indicado por trabajos anteriores³⁰. Aunque un moderado consumo de alcohol se ha asociado con un efecto

positivo para la salud, los efectos individuales son muy heterogéneos; en consecuencia, el conocimiento aportado por estos estudios podría ser útil para identificar a los individuos que realmente obtienen un beneficio y diferenciarlos de aquellos en quienes el consumo de alcohol puede no tener efecto alguno o puede ser incluso nocivo.

Interacciones entre genes y actividad física

La inactividad física aumenta el riesgo relativo de la mayor parte de las enfermedades frecuentes que abruma a las sociedades industrializadas, como la

enfermedad coronaria, el ictus, la hipertensión, la osteoporosis y el cáncer³⁶. Durante miles de años, la actividad física ha sido necesaria para la supervivencia; en consecuencia, las vías metabólicas seleccionadas durante la evolución del genoma humano están inevitablemente ligadas a la actividad física. Sin embargo, puede producirse una respuesta de nuestra base genómica ancestral mal adaptada al estilo de vida sedentario actual, que conduzca a una disfunción metabólica y a muchas enfermedades crónicas. La cuestión de las interacciones entre genes y actividad física ha recibido una atención creciente^{7,37-40} (tabla 2). De manera similar a lo que ocurre con el

TABLA 2. Interacciones entre genes y alcohol/actividad física/café

Gen	SNP	Población	Rasgo	Factor	Resultado	Referencias bibliográficas
ADH1C	ADH1C*1/*2	640 mujeres diabéticas y 1.000 mujeres de control; 383 varones diabéticos y 382 varones de control	DM2	Alcohol	El alelo ADH1C*2, relacionado con una oxidación más lenta, atenúa el menor riesgo de diabetes de los fumadores	31
CETP	TaqIB	659 varones y 1.070 mujeres	cHDL	Alcohol	La asociación entre el SNP TaqIB y el cHDL fue más evidente en bebedores que en no bebedores	30
CETP	TaqIB	1.504 varones y mujeres; casos de EC y controles	cHDL y EC	Alcohol	La asociación del alcohol con las concentraciones de cHDL era modificada por el genotipo TaqIB y los resultados indicaban una interacción con el riesgo de EC	32
CETP, LPL, HL, PON1	CETP TaqIB; LPL Ser447X; LIPC -514C/T; PON1Q192R	8.772 varones y mujeres	EC	Alcohol	Las interacciones entre alcohol y los genes candidatos para el metabolismo del cHDL influyen en el riesgo de EC incidente en varones negros	33
CETP	CETP TaqIB (rs708272)	342 no bebedores y 416 bebedores de 15-70 años	cHDL, cLDL	Alcohol	Los portadores de B1 obtuvieron un beneficio con el consumo de alcohol superior al de los portadores de B2 en cuanto al aumento de las concentraciones séricas de cHDL y apoA-I, y la reducción de las concentraciones de cLDL	35
ABCC8 y SLC2A2	ABCC8 (rs3758947) y SLC2A2 (rs5393, rs5394, rs5404)	479 individuos con sobrepeso e intolerancia a la glucosa	DM2	Actividad física	La actividad física de moderada a enérgica puede modificar el riesgo de aparición de la DM2 asociada a los genes que regulan la secreción de insulina (SLC2A2, ABCC8) en individuos con intolerancia a la glucosa	38
EDN1	rs2070699, rs5369, rs5370, rs4714383, y rs9296345	1.956 varones y mujeres (casos y controles)	Presión arterial	Actividad física	La expresión del efecto del genotipo es modulada por la actividad física o por el buen estado físico cardiorrespiratorio	39

Continúa en pág. siguiente

TABLA 2. Interacciones entre genes y alcohol/actividad física/café (continuación)

Gen	SNP	Población	Rasgo	Factor	Resultado	Referencias bibliográficas
GNB3	825C>T	14.716 varones y mujeres	Obesidad e hipertensión	Actividad física	Posible interacción entre el gen GNB3, la actividad física y el estado de obesidad, que puede influir en la prevalencia de la hipertensión en los afroamericanos	37
PPARG	Pro12Ala	1.481 varones y mujeres	DM2	Actividad física	Puede haber una interacción de genes y entorno entre el alelo Pro12 del gen de PPAR γ y la actividad física, que da lugar a un aumento del riesgo de DM2 en los individuos blancos no hispanos	40
FTO	rs9939609	17.508 varones y mujeres	IMC y DM2	Actividad física	El gen FTO se asoció a la DM2 cuando no se introducía un ajuste respecto al IMC. Además, la actividad física acentúa el efecto del FTO en la acumulación de grasa corporal	7
ADORA2A y CYP1A2	ADORA2A (1083C/T) y CYP1A2 (-163A/C)	2.735 varones y mujeres; casos de EC y controles	Consumo de cafeína	Café	La probabilidad de tener el genotipo ADORA2A 1083TT disminuye a medida que aumenta el consumo habitual de cafeína. No se aprecia asociación con el gen CYP1A2	57

tabaquismo y el consumo de alcohol, todos los trabajos recientes se basan en estudios observacionales relativamente amplios. La selección de los genes estudiados parece bastante heterogénea, sin un elemento común claro, y también con una gran diversidad de acontecimientos de interés, como la DM^{38,40}, la presión arterial^{37,39} y la obesidad³⁷. El inconveniente de la investigación actual es que algunos de los estudios no pretendían centrarse inicialmente en la actividad física, y es posible que la calidad de la información no cumpla las exigencias de precisión y exactitud que son necesarias para realizar de manera fiable los análisis de interacción.

Interacciones entre genes y dieta

La mayor parte del interés sobre las interacciones entre genes y entorno continúa estando en las interacciones entre genes y dieta. A diferencia de los estudios que se han centrado en el tabaquismo, el alcohol y la actividad física, los estudios sobre interacciones entre genes y dieta incluyen investigaciones tanto observacionales como de intervención. El principal motivo de preocupación al extraer información acerca de la dieta de estudios observacionales continúa siendo el uso de instrumentos que pueden no informar adecuadamente sobre el consumo real del individuo. En consecuencia, serán necesarias mejoras importantes para obtener medidas mejores y más objetivas del consumo real de nutrientes a partir de estudios observacionales am-

plios. En cambio, el principal motivo de preocupación en cuanto a los estudios de intervención ha sido y continúa siendo el número muy reducido de individuos incluidos en cada estudio^{41,42}. Para los fines de esta revisión, hemos agrupado los estudios en función de su diseño experimental y hemos incluido los estudios posprandiales que no se acompañaron de cambios de la dieta en el grupo de estudios observacionales. Esta cuestión ha sido revisada detalladamente en trabajos anteriores^{43,44}, y nos centraremos tan sólo en las publicaciones recientes.

Los estudios observacionales que describen interacciones entre genes y dieta en ayunas o en situación posprandial se han centrado mayoritariamente en los genes candidatos lipídicos tradicionales⁴³⁻⁵² (tabla 3). El número medio de individuos incluidos en los estudios observacionales sobre la interacción entre genes y dieta es muy inferior al utilizado en los estudios de interacciones con el alcohol, el tabaquismo y la actividad física, y estas cifras no han cambiado mucho en los últimos años. Los principales parámetros de valoración examinados en cuanto a las interacciones entre genes y dieta han sido principalmente los lípidos plasmáticos, pero también se ha utilizado el índice de masa corporal (IMC), marcadores inflamatorios y otras medidas del síndrome metabólico. Además, cada estudio se limita a un único *locus*, e incluso los que examinan múltiples *loci*⁵⁰ no tienen el diseño apropiado para estudiar interacciones más complejas entre múltiples genes y nutrientes.

TABLA 3. Interacciones entre genes y dieta (estudios observacionales)

Gen	SNP	Población	Rasgo principal	Resultado	Referencia bibliográfica
SLC6A14, CART, GHSR, GAD2, GHRL, MKKS, LEPROTL1, PCSK1, UCP2, UCP3, FOXC2, PPARGC1A, PPARG2, PPARG3, SREBF1, WAC, HSD11B1, LIPC, IGF2, KCNJ11, ENPP1, ADIPOQ, CD36, IL6, TNFA, SERPINE1	43 SNP	549 mujeres obesas	Obesidad	La interacción más notable observada en este estudio es la de la combinación del polimorfismo entre el gen de la lipasa hepática -514C>T y el consumo de fibras	50
APOA1/C3/A4/A5	APOA1 (G-75>A y C83>T), APOC3 (C-482>T y C3238>G), APOA4 (Thr347>Ser y Gln360His) y APOA5 (T-1131>C, Ser19>Trp y Val153>Met)	133 varones	Lípidos	Las variantes APOA4 y APOA5 pueden desempeñar un papel importante en la sensibilidad individual de los parámetros lipídicos a la composición de la dieta en los varones	53
APOA5	APOA5-1131T>C y 56C>G (S19W)	1.073 varones y 1.207 mujeres	IMC	El APOA5-1131T>C modula el efecto del consumo de grasas en el IMC y el riesgo de obesidad tanto en varones como en mujeres	43
CPT1	Variantes CPT1B c.282-18C > T y p.E531K	252 varones y 99 mujeres	Obesidad	Los resultados indican que los índices de obesidad podrían ser modulados por una interacción entre variantes de CPT1 y consumo de grasas	44
CETP	TaqIB	780 varones diabéticos	cHDL	Estos datos indican una interacción entre el polimorfismo CETP TaqIB y el consumo de grasa en la dieta respecto a la concentración plasmática de HDL	45
FABP2	Ala54Thr	1.226 varones y mujeres	Resistencia a la insulina	Había interacción entre el polimorfismo de Ala54Thr de FABP2 y el consumo de grasas en la dieta en una población con un consumo elevado de ácidos grasos monoinsaturados	46
IL1B	-1473G > C, -511G > A, -31T > C, 3966C > T, 6054G > A	540 varones y 580 mujeres	Inflamación y síndrome metabólico	Los resultados indican que las variantes genéticas de IL-1 β se asocian a los parámetros de inflamación crónica y el riesgo de síndrome metabólico, y que las influencias genéticas son más evidentes en los individuos con bajo consumo de ácidos grasos poliinsaturados (n-3)	47
LPA	LPA 93C>T y LPA 121G>A	260 varones y 387 mujeres	Lp(a)	Este estudio observó una interacción significativa del consumo diario de pescado con el polimorfismo de LPA 93C>T en la reducción de las concentraciones de Lp(a)	48
PPARG	Pro12Ala	1.394 varones y mujeres	DM2	Este análisis indica que el efecto protector del alelo Ala contra la DM2 está presente sólo en poblaciones con una dieta rica en lípidos	49
APOA2	m265T>C	514 varones y 564 mujeres	IMC	El polimorfismo -265T>C se asocia de manera consistente al consumo de alimento y a la obesidad, lo cual indica un nuevo papel del APOA2 en la regulación del consumo alimentario	55
APOA2	m265T>C	88 varones E3/E3	LPP	Este trabajo muestra que los portadores del alelo C menor para APOA2 -265T/C (CC/TC) tienen una respuesta posprandial inferior a la de los homocigotos TT	56
APOA5	APOA5-1131T>C y 56C>G (S19W)	88 varones E3/E3	LPP	Los alelos 56G y -1131C menores se asociaron a una respuesta posprandial superior	57

Continúa en pág. siguiente

TABLA 3. Interacciones entre genes y dieta (estudios observacionales) (Continuación)

Gen	SNP	Población	Rasgo principal	Resultado	Referencia bibliográfica
PPARA	Leu162Val y 140+5435T>C	59 varones	LPP y en ayunas	Estos datos indican que las variantes de PPAR α pueden modular el riesgo de ECV al influir en las concentraciones de lípidos posprandiales y en ayunas	65
APOB	m516C/T	47 individuos E3/E3	LPP	La presencia del genotipo C/T se asocia a una respuesta de LPP superior	62
SCARB1	c1119C> T	59 varones	LPP	El polimorfismo c.1119C>T se asocia a una respuesta inferior de triglicéridos posprandiales en la fracción de lipoproteínas más pequeñas parcialmente catabolizadas	66
5-LO	Polimorfismo de repetición de promotor	1.885 pares de casos y controles de Costa Rica	IM	Las variantes 3 y 4 causan una expresión más alta de 5-LO y proporcionan una evidencia adicional de que estos alelos se asocian a un riesgo superior de aterosclerosis e IM en el contexto de una dieta rica en AA	51
PLIN	PLIN 11482G > A (rs894160)	Hispanos de origen caribeño (n = 920, edad 45-74 años)	Perímetro de cintura	En individuos con un consumo más elevado de hidratos de carbono complejos, el alelo menor fue protector contra la obesidad, mientras que en individuos con menos consumo de hidratos de carbono el alelo menor se asoció a un aumento de la obesidad	52

Es importante subrayar la consolidación de ciertos genes candidatos respecto a su papel en el metabolismo y la modulación de los lípidos por parte de factores de la dieta. Ese es el caso del gen *APOA5*^{43,53,54}, así como de los nuevos datos relativos al conocido desde hace tiempo pero aún enigmático gen *APOA2*, y se han señalado posibles efectos de esta apolipoproteína en el consumo alimentario, el IMC y la lipemia posprandial^{55,56}.

Aunque la mayor parte de las interacciones entre genes y dieta se han centrado en las grasas de la dieta, en un reciente estudio de casos y controles se han estudiado otros hábitos como el consumo de café⁵⁷ y se ha examinado la interacción entre el gen del receptor de adenosina A2A (*ADORA2A*) y el CYP1A2 y el consumo de cafeína (tabla 2); en ese estudio se ha descrito una modulación del consumo de cafeína que depende de la variabilidad genética del gen *ADORA2A*. Se han investigado otros varios fenotipos en relación con las interacciones entre genes y dieta, aparte de las relativas a las grasas de la dieta. Una de las más sólidamente establecidas es la del gen de la 5',10'-metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*), que ha sido objeto de una revisión detallada^{58,59}. Otro ejemplo menos explorado es el aportado por investigadores del Reino Unido y de Nueva Zelanda, que analizaron si el desarrollo intelectual de los niños se veía influido por la genética y por la nutrición inicial (es decir, lactancia materna frente a la artificial de los recién nacidos)⁶⁰. Esos autores observaron que una variante genética

del *FADS2*, un gen que interviene en el control genético de las vías de los ácidos grasos, modula la asociación entre lactancia materna y cociente de inteligencia (CI). Sus resultados indican que las exposiciones ambientales pueden utilizarse para poner de manifiesto nuevos genes candidatos en fenotipos complejos. También indican que los genes interactúan con el entorno inicial para dar forma a fenotipos complejos como el del CI.

Los resultados de estudios observacionales son informativos y pueden ser de gran valor, pero su validez clínica debe confirmarse mediante estudios de intervención. De ser posible, los estudios diseñados para analizar interacciones entre genes y dieta deben utilizar una selección previa de los participantes en función del genotipo de interés. Sin embargo, la mayor parte de los estudios de intervención presentados actualmente continúan utilizando análisis retrospectivos y oportunistas de bases de datos con participantes en estudios de intervención dietética diseñados para fines distintos del estudio genético (tabla 4)^{44,53-56,61-75}. Como es de prever, por su coste y su complejidad, el número de participantes en estos estudios es muy reducido y, por consiguiente, está sujeto a errores y a la observación de asociaciones e interacciones espurias. De manera similar a lo que ocurre en los estudios observacionales, la mayor parte de los trabajos de intervención se han centrado en genes candidatos bien conocidos y ninguno de los nuevos *loci* identificados en estudios GWA ha llegado aún a las pu-

TABLA 4. Interacciones entre genes y dieta (estudios de intervención)

Gen	SNP	Población	Rasgo	Factor	Resultado	Referencia bibliográfica
APOB	APOB -516C/T	30 varones y 29 mujeres	Sensibilidad a la insulina	Grasa de la dieta	Los portadores masculinos del alelo -516T, C/T, tienen un aumento significativo de la resistencia a la insulina tras el consumo de todas las dietas, pero la diferencia es más exagerada tras la dieta SFA en comparación con las dietas ricas en MUFA y CHO	61
APOB	APOB -516C/T	70 varones y 27 mujeres	Lípidos	Grasa de la dieta	Los datos indican que el SNP APOB -516C/T carece de efectos sobre el perfil lipídico tras los cambios de la grasa de la dieta en una población sana	63
F7	R353Q y 5'F7	30 varones y 29 mujeres	Concentraciones de FVII Ag	Grasa de la dieta	Los datos indican que los portadores del genotipo RR y/o A1A1 presentan concentraciones de FVII Ag superiores tras el consumo de una dieta SAT en comparación con las dietas ricas en MEDIT y CHO	64
ABCG5 y ABCG8	Q604E y C54Y	35 mujeres con hipercolesterolemia	Pérdida de peso	Dieta hipocalórica y actividad física	Se observó que los SNP en ABCG5/G8 se asociaban a la respuesta del metabolismo del colesterol a la pérdida de peso	67
ADIPOQ	276 y 45	57 varones y mujeres	Adiponectina	ALA en la dieta	Los suplementos de ALA durante 8 semanas pueden reducir las concentraciones de adiponectina en los individuos sanos independiente de los SNP en el gen de la adiponectina	68
ADIPOQ	-11391 G > A, -11377 C > G, 45 T > G, y 276 G > T	30 varones y 29 mujeres	Sensibilidad a la insulina	Grasa de la dieta	Los varones homocigotos C/C para el SNP -11377 C > G en el gen adipoQ fueron significativamente menos resistentes a la insulina tras el consumo de dietas ricas en MUFA y CHO en comparación con la dieta rica en SFA	69
APOA5	APOA5-1131T>C y 56C>G (S19W)	791 varones y mujeres	LPP	Carga de grasa y fenofibrato	Los portadores de APOA5 56G obtuvieron un beneficio superior del tratamiento con fenofibrato en comparación con los no portadores en cuanto a la reducción de los triglicéridos plasmáticos y el aumento de las concentraciones de cHDL	70
APOE	APOE2	34 varones y mujeres	Lípidos	Sacarosa en la dieta	El aumento moderado del consumo de sacarosa no afecta a las respuestas de los lípidos séricos en ayunas o posprandial en individuos sanos con o sin el alelo E2	71
FABP2	Ala54Thr	122 varones y mujeres	Tolerancia a la glucosa	Grasa de la dieta	Tras una dieta con pocas grasas, los portadores de FABP2 Thr54 tienen una tolerancia a la glucosa inferior y una menor acción de la insulina en comparación con los homocigotos para Ala54. Esto puede deberse a unas tasas de oxidación lipídica superiores	72
FABP2	Ala54Thr y SNP del promotor	700 varones	Triglicéridos y HOMA	Dieta (carga posprandial)	Las mayores concentraciones posprandiales de triglicéridos y la disminución de la sensibilidad a la insulina en individuos T54T se expresaron solamente en presencia del genotipo BB en el SNP del promotor. Se obtuvieron resultados similares tras la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Esto se debe probablemente a una mayor capacidad de respuesta al PPARG/RXR del promotor de FABP2 B frente al promotor A	73
LXRA	c.-115G>A, c.-840C>A y c.-1830T>C	35 varones	Lípidos	Dieta (consumo de colesterol)	Los resultados indican que el consumo de colesterol interacciona con las variantes de LXRA para modular el perfil lipídico del plasma	74
SCAP y APOE	SCAP (Ile796Val) y apoE	78 mujeres	Pérdida de peso	Dieta de muy baja energía	Ni el SNP del SCAP ni el del APOE se asociaron a la pérdida de peso. Sin embargo, el genotipo APOE parece ser uno de los factores modificadores de las concentraciones de colesterol durante la dieta de muy baja energía	75

blicaciones de la literatura científica. No obstante, se prevé que empiecen a aparecer trabajos sobre los nuevos genes en los próximos meses.

DIFICULTADES DEL ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES ENTRE GENES Y ENTORNO

Además de las cuestiones relativas a los diseños experimentales, el enfoque estadístico de los análisis de la interacción entre genes y entorno ha surgido como otro problema ulterior de gran importancia en este tipo de estudios⁷⁶⁻⁷⁹. Es bien sabido que los tamaños muestrales grandes son esenciales a la hora de consolidar las asociaciones de nuevos *loci* con trastornos y rasgos frecuentes. Sin embargo, el tamaño muestral adquiere un valor aún más crucial cuando se trata de analizar interacciones entre genes y entorno. Lamentablemente, varias de las características relativas al estudio de las exposiciones ambientales complican aún más los análisis y la interpretación de las interacciones.

Las limitaciones actuales ya no proceden de la determinación del genotipo, que ha llegado a ser un proceso muy preciso y fiable. Esto significa que el error de medición no desempeña un papel importante en la introducción de sesgos en las estimaciones del riesgo asociado a una determinada variante genética. De hecho, la mayor parte del error de medición en un estudio de GWA procede del hecho de que no estudiamos todas las variantes del genoma sino que utilizamos un conjunto de variantes genéticas que podrían actuar como indicadores indirectos de variantes funcionales. En este sentido, los avances tecnológicos que permiten la inclusión de un mayor número de variantes en una sola matriz, así como la selección cuidadosa de variantes, hacen que se disponga de la potencia razonable para la detección de las variantes más frecuentes en todo el genoma⁸⁰. En cambio, la valoración de las exposiciones ambientales es mucho menos precisa, en especial para rasgos complejos como la dieta.

Los análisis genéticos son también notablemente estables en diferentes plataformas de determinación del genotipo, con una concordancia del 95% o superior entre la mayoría de ellas^{81,82}. Esto hace que los metaanálisis (tanto *post-hoc* como planteados *a priori*) sean relativamente sencillos. En contraposición con esta situación, existen diferencias de metodología importantes en la evaluación de las exposiciones ambientales, en especial por lo que respecta a las más complejas como el consumo alimentario.

Además, las exposiciones ambientales muestran una colinealidad significativa. Por ejemplo, los individuos que siguen una dieta sana pueden participar también en otras actividades que fomentan la salud. Sin embargo, los estudios que se centran en el as-

pecto nutricional disponen de una información limitada, si la hay, sobre otras variables como la actividad física, y viceversa. Esto es consecuencia, en su mayor parte, de las limitaciones existentes en el tamaño muestral. No obstante, el hecho de que no se tenga en cuenta estas colinealidades podría conducir a confusiones y malentendidos importantes. Esta cuestión es menos problemática para los estudios de asociaciones genéticas en la época actual de estudios de GWA, puesto que es posible tener en cuenta la mayor parte de la colinealidad en el genoma humano (representada por los patrones de desequilibrio de ligamiento [LD]).

Así pues, es crucial que desarrollemos instrumentos para la valoración de las exposiciones ambientales que aporten estimaciones más precisas de la exposición, y que puedan estandarizarse con facilidad entre diferentes estudios. A este respecto, el desarrollo y la validación de los instrumentos para facilitar el recuerdo alimentario⁸³⁻⁸⁵ y el uso de biomarcadores para determinar el consumo alimentario constituyen pasos importantes en la consecución de este objetivo. Por otra parte, deberemos establecer un consenso acerca de qué factores ambientales se deben medir, para el ajuste de los efectos de las interacciones gen-ambiente.

Por consiguiente, la complejidad adicional que comporta la unificación de la información relativa al entorno ha hecho que sea mucho más difícil la adopción de enfoques similares a los actualmente utilizados para el estudio de asociación (metaanálisis *a priori*). De hecho, los estudios continúan adoleciendo de una notable falta de poder estadístico, sobre todo los centrados en las interacciones entre genes y dieta, en los que la captura de la información es más compleja que para otros rasgos como el tabaquismo.

NUTRICIÓN PERSONALIZADA Y CONSUMIDORES

La realización de estas investigaciones acerca de la interacción entre genes y entorno tiene como objetivo principal la obtención de un mejor conocimiento sobre las repercusiones generales de la naturaleza y la nutrición en el metabolismo de un individuo; sin embargo, el objetivo final es que tal conocimiento se traduzca en aplicaciones prácticas que orienten al individuo para encontrar el estilo de vida adecuado para conseguir una salud óptima. Este es un concepto que está adquiriendo un impulso creciente en la población, debido en parte a su frecuente presencia en la prensa general. Esto ha conducido a la oferta de algunos productos que proporcionan un «consejo alimentario personalizado», fundamentado en las características genéticas individuales. Dos publicaciones recientes^{86,87}

prestan un cierto apoyo a las repercusiones favorables en algunos parámetros de salud de este «consejo genético»; sin embargo, los estudios son de un tamaño muy escaso y los productos ofrecidos deberán ser validados en mayor medida y considerablemente mejorados para que lleguen a tener una influencia significativa en la salud de la población.

CONCLUSIONES

El número de publicaciones que abordan las interacciones entre genes y entorno refleja un claro interés por adquirir un conocimiento muy necesario en el campo de los factores metabólicos y las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, los enfoques utilizados no se corresponden aún con las necesidades reales en este ámbito. La mayor parte de los estudios, y especialmente los centrados en las interacciones entre genes y dieta, se realizan con un tamaño muestral modesto. La consecución de tamaños de muestra adecuados deberá llevarse a cabo mediante la creación de consorcios incluyendo estudios con variables adecuadamente estandarizadas. Además, serán necesarios nuevos métodos estadísticos para abordar las limitaciones actuales.

A pesar de las actuales incertidumbres y limitaciones, el concepto de interacciones entre genes y entorno que modulen los factores de riesgo de enfermedades frecuentes está bien fundamentado, y esto deberá aportar en el futuro el conocimiento científico adecuado para abordar los principales problemas de salud de la población con el empleo de enfoques moleculares y más individualizados para prevenir y tratar las enfermedades.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, Surti A, Burt NP, Rieder MJ, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet.* 2008;40:189-97.
- Kathiresan S, Willer CJ, Peloso GM, Demissie S, Musunuru K, Schadt EE, et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet.* 2009;41:56-65.
- Kathiresan S, Musunuru K, Orho-Melander M. Defining the spectrum of alleles that contribute to blood lipid concentrations in humans. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19:122-7.
- Kathiresan S, Melander O, Anevski D, Guiducci C, Burt NP, Roos C, et al. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1240-9.
- Tracy RP. Characterizing populations in the era of genomics and systems biology. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19:151-7.
- Li H, Wu Y, Loos RJ, Hu FB, Liu Y, Wang J, et al. Variants in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene are not associated with obesity in a Chinese Han population. *Diabetes.* 2008;57:264-8.
- Andreasen CH, Stender-Petersen KL, Mogensen MS, Torekov SS, Wegner L, Andersen G, et al. Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes.* 2008;57:95-101.
- Van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA.* 2005;294:97-104.
- Pereira MA, Parker ED, Folsom AR. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: an 11-year prospective study of 28 812 postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2006;166:1311-6.
- Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Coffee, caffeine, and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study in younger and middle-aged U.S. women. *Diabetes Care.* 2006;29:398-403.
- Subbiah MT. Nutrigenetics and nutraceuticals: the next wave riding on personalized medicine. *Transl Res.* 2007;149:55-61.
- Omura Y, Lee AY, Beckman SL, Simon R, Lorberboym M, Duvvi H et al. 177 cardiovascular risk factors, classified in 10 categories, to be considered in the prevention of cardiovascular diseases: an update of the original 1982 article containing 96 risk factors. *Acupuncture & Electro-Therapeutics Research.* 1996;21:21-76.
- Campos H, Baylin A. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes and heart disease. *Nutr Rev.* 2007;65:173-9.
- Wang XL, Wang J. Smoking-gene interaction and disease development: relevance to pancreatic cancer and atherosclerosis. *World J Surg.* 2005;29:344-53.
- Elbaz A, Dufouil C, Alperovitch A. Interaction between genes and environment in neurodegenerative diseases. *Comptes Rendus Biologies.* 2007;330:318-28.
- Kondo I, Berg K, Drayna D, Lawn R. DNA polymorphism at the locus for human cholesteryl ester transfer protein (CETP) is associated with high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein levels. *Clin Genet.* 1989;35:49-56.
- Talmud PJ. Gene-environment interaction and its impact on coronary heart disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17:148-52.
- Bierut LJ, Madden PA, Breslau N, Johnson EO, Hatsukami D, Pomerleau OF, et al. Novel genes identified in a high-density genome wide association study for nicotine dependence. *Hum Mol Genet.* 2007;16:24-35.
- Goldenberg I, Moss AJ, Block R, Ryan D, Corsetti JP, McNitt S, et al. Polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein gene and the risk of early onset myocardial infarction among cigarette smokers. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2007;12:364-74.
- Gambier N, Marteau JB, Batt AM, Marie B, Thompson A, Sieset G, et al. Interaction between CYP1A1 T3801C and AHR G1661A polymorphisms according to smoking status on blood pressure in the Stanislas cohort. *J Hypertens.* 2006;24:2199-205.
- Cornelis MC, El-Soheily A, Campos H. GSTT1 genotype modifies the association between cruciferous vegetable intake and the risk of myocardial infarction. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:752-8.
- Manfredi S, Federici C, Picano E, Botto N, Rizza A, Andreassi MG. GSTM1, GSTT1 and CYP1A1 detoxification gene polymorphisms and susceptibility to smoking-related coronary artery disease: a case-only study. *Mutation Res.* 2007;621:106-12.
- Fan M, Raitakari OT, Kahonen M, Juonala M, Hutri-Kähönen N, Pörsti I, et al. The Association Between Cigarette Smoking and Carotid Intima-Media Thickness Is Influenced by the -930(A/G) CYBA Gene Polymorphism: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Am J Hypertens.* 2009;22:281-7.
- Manfredi S, Calvi D, Del Fiandra M, Botto N, Biagini A, Andreassi MG. Glutathione S-transferase T1- and M1-null genotypes and coronary artery disease risk in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Pharmacogenomics.* 2009;10:29-34.
- Saijo Y, Yoshioka E, Fukui T, Kawaharada M, Sata F, Sato H, Kishi R. Effects of the interaction between interleukin-6

- 634C/G polymorphism and smoking on serum C-reactive protein concentrations. *Hypertens Res.* 2007;30:593-9.
26. Jang Y, Koh SJ, Kim OY, Kim BK, Choi D, Hyun YJ, et al. Effect of the 252A>G polymorphism of the lymphotoxin-alpha gene on inflammatory markers of response to cigarette smoking in Korean healthy men. *Clin Chim Acta.* 2007;377:221-7.
 27. Lee CR, North KE, Bray MS, Avery CL, Mosher MJ, Couper DJ, et al. NOS3 polymorphisms, cigarette smoking, and cardiovascular disease risk: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Pharmacogenet Genom.* 2006;16:891-9.
 28. Stephens JW, Dhamrait SS, Mani AR, Acharya J, Moore K, Hurel SJ, Humphries SE. Interaction between the uncoupling protein 2 -866G>A gene variant and cigarette smoking to increase oxidative stress in subjects with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18:7-14.
 29. North KE, Carr JJ, Borecki IB, Kraja A, Province M, Pankow A, et al. QTL-specific genotype-by-smoking interaction and burden of calcified coronary atherosclerosis: the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis.* 2007;193:11-9.
 30. Hannuksela ML, Liinamaa MJ, Kesaniemi YA, Savolainen MJ. Relation of polymorphisms in the cholesteryl ester transfer protein gene to transfer protein activity and plasma lipoprotein levels in alcohol drinkers. *Atherosclerosis.* 1994;110:35-44.
 31. Beulens JW, Rimm EB, Hendriks HF, Hu FB, Manson JE, Hunter DJ, et al. Alcohol consumption and type 2 diabetes: influence of genetic variation in alcohol dehydrogenase. *Diabetes.* 2007;56:2388-94.
 32. Jensen MK, Mukamal KJ, Overvad K, Rimm EB. Alcohol consumption, TaqIB polymorphism of cholesteryl ester transfer protein, high-density lipoprotein cholesterol, and risk of coronary heart disease in men and women. *Eur Heart J.* 2008;29:104-12.
 33. Volcik K, Ballantyne CM, Pownall HJ, Sharrett AR, Boerwinkle E. Interaction effects of high-density lipoprotein metabolism gene variation and alcohol consumption on coronary heart disease risk: the atherosclerosis risk in communities study. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs.* 2007;68:485-92.
 34. Tsujita Y, Nakamura Y, Zhang Q, Tamaki S, Nozaki A, Amamoto K, et al. The association between high-density lipoprotein cholesterol level and cholesteryl ester transfer protein TaqIB gene polymorphism is influenced by alcohol drinking in a population-based sample. *Atherosclerosis.* 2007;191:199-205.
 35. Zhou Y, Yin R, Deng Y, Li Y, Wu J. Interactions between alcohol intake and the polymorphism of rs708272 on serum high-density lipoprotein cholesterol levels in the Guangxi Hei Yi Zhuang population. *Alcohol.* 2008;42:583-91.
 36. Booth FW, Lees SJ. Fundamental questions about genes, inactivity, and chronic diseases. *Physiological Genomics.* 2007;28:146-57.
 37. Grove ML, Morrison A, Folsom AR, Boerwinkle E, Hoelscher DM, Bray MS. Gene-environment interaction and the GNB3 gene in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Int J Obes.* 2007;31:919-26.
 38. Kilpelainen TO, Lakka TA, Laaksonen DE, Laukkanen O, Lindström J, Eriksson JG, et al. Physical activity modifies the effect of SNPs in the SLC2A2 (GLUT2) and ABCC8 (SUR1) genes on the risk of developing type 2 diabetes. *Physiological Genomics.* 2007;31:264-72.
 39. Rankinen T, Church T, Rice T, Markward N, Leon AS, Rao DC, et al. Effect of endothelin 1 genotype on blood pressure is dependent on physical activity or fitness levels. *Hypertension.* 2007;50:1120-5.
 40. Nelson TL, Fingerlin TE, Moss LK, Barmada MM, Ferrell RE, Norris JM. Association of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene with type 2 diabetes mellitus varies by physical activity among non-Hispanic whites from Colorado. *Metab Clin Exper.* 2007;56:388-93.
 41. Ordovas JM, Corella D. Nutritional genomics. *Annual Review of Genomics and Human Genetics.* 2004;5:71-118.
 42. Corella D, Ordovas JM. Single nucleotide polymorphisms that influence lipid metabolism: interaction with dietary factors. *Ann Rev Nutr.* 2005;25:341-90.
 43. Corella D, Lai CQ, Demissie S, Cupples LA, Manning AK, Tucker KL, et al. APOA5 gene variation modulates the effects of dietary fat intake on body mass index and obesity risk in the Framingham Heart Study. *Journal of Molecular Medicine.* 2007;85:119-28.
 44. Robitaille J, Houde A, Lemieux S, Perusse L, Gaudet D, Vohl MC. Variants within the muscle and liver isoforms of the carnitine palmitoyltransferase I (CPT1) gene interact with fat intake to modulate indices of obesity in French-Canadians. *Journal of Molecular Medicine.* 2007;85:129-37.
 45. Li TY, Zhang C, Asselbergs FW, Qi L, Rimm E, Hunter DJ, et al. Interaction between dietary fat intake and the cholesterol ester transfer protein TaqIB polymorphism in relation to HDL-cholesterol concentrations among US diabetic men. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1524-9.
 46. Morcillo S, Rojo-Martinez G, Cardona F, Almaraz ML, De Adana ML, Esteva I, et al. Effect of the interaction between the fatty acid binding protein 2 gene Ala54Thr polymorphism and dietary fatty acids on peripheral insulin sensitivity: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1232-7.
 47. Shen J, Arnett DK, Peacock JM, Parnell LD, Kraja A, Hixson JE, et al. Interleukin1beta genetic polymorphisms interact with polyunsaturated fatty acids to modulate risk of the metabolic syndrome. *J Nutr.* 2007;137:1846-51.
 48. Sofi F, Fatini C, Sticchi E, Lenti M, Gori AM, Giusti B, et al. Fish intake and LPA 93C>T polymorphism: gene-environment interaction in modulating lipoprotein (a) concentrations. *Atherosclerosis.* 2007;195:e147-54.
 49. Scacchi R, Pinto A, Rickards O, Pacella A, De Stefano GF, Cannella C, et al. An analysis of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma 2) Pro12Ala polymorphism distribution and prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in world populations in relation to dietary habits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17:632-41.
 50. Santos JL, Boutin P, Verdich C, Holst C, Larsen LH, Toubro S, et al. Genotype-by-nutrient interactions assessed in European obese women. A case-only study. *Eur J Nutr.* 2006;45:454-62.
 51. Allayee H, Baylin A, Hartiala J, Wijesuriya H, Mehrabian M, Lusk AJ, et al. Nutrigenetic association of the 5-lipoxygenase gene with myocardial infarction. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:934-40.
 52. Smith CE, Tucker KL, Yiannakouris N, Garcia-Baillo B, Mattei J, Lai CQ, et al. Perilipin polymorphism interacts with dietary carbohydrates to modulate anthropometric traits in hispanics of Caribbean origin. *J Nutr.* 2008;138:1852-8.
 53. Hubacek JA, Bohuslavova R, Skodova Z, Pitha J, Bobkova D, Poledne R. Polymorphisms in the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and cholesterol responsiveness to dietary change. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45:316-20.
 54. Moreno-Luna R, Perez-Jimenez F, Marin C, Perez-Martinez P, Gomez P, Jimenez-Gomez Y, et al. Two independent apolipoprotein A5 haplotypes modulate postprandial lipoprotein metabolism in a healthy Caucasian population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2280-5.
 55. Corella D, Arnett DK, Tsai MY, Kabagambe EK, Peacock JM, Hixson JE, et al. The -256T>C polymorphism in the apolipoprotein A-II gene promoter is associated with body mass index and food intake in the genetics of lipid lowering drugs and diet network study. *Clin Chem.* 2007;53:1144-52.
 56. Delgado-Lista J, Perez-Jimenez F, Tanaka T, Perez-Martinez P, Jimenez-Gomez Y, Marin C, et al. An apolipoprotein A-II polymorphism (-265T/C, rs5082) regulates postprandial response to a saturated fat overload in healthy men. *J Nutr.* 2007;137:2024-8.
 57. Cornelis MC, El-Sohemy A, Campos H. Genetic polymorphism of the adenosine A2A receptor is associated with habitual caffeine consumption. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:240-4.

58. Friso S, Choi SW. Gene-nutrient interactions in one-carbon metabolism. *Curr Drug Metab*. 2005;6:37-46.
59. Cummings AM, Kavlock RJ. Gene-environment interactions: a review of effects on reproduction and development. *Crit Rev Toxicol*. 2004;34:461-85.
60. Caspi A, Williams B, Kim-Cohen J, Craig IW, Milne BJ, Poulton R, et al. Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2007;104:18860-5.
61. Perez-Martinez P, Perez-Jimenez F, Ordovas JM, Bellido C, Moreno JA, Gomez P, et al. The APOB-516C/T polymorphism is associated with differences in insulin sensitivity in healthy males during the consumption of diets with different fat content. *Br J Nutr*. 2007;97:622-7.
62. Perez-Martinez P, Perez-Jimenez F, Ordovas JM, Moreno JA, Marin C, Moreno R, et al. Postprandial lipemia is modified by the presence of the APOB-516C/T polymorphism in a healthy Caucasian population. *Lipids*. 2007;42:143-50.
63. Perez-Martinez P, Perez-Jimenez F, Ordovas JM, Bellido C, Moreno JA, Gomez P, et al. The APOB-516C/T polymorphism has no effect on lipid and apolipoprotein response following changes in dietary fat intake in a healthy population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:224-9.
64. Fernandez de la Puebla RA, Perez-Martinez P, Carmona J, López-Miranda J, Marin C, Paniagua JA, et al. Factor VII polymorphisms influence the plasma response to diets with different fat content, in a healthy Caucasian population. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2007;51:618-24.
65. Tanaka T, Ordovas JM, Delgado-Lista J, Perez-Jimenez F, Marin C, Perez-Martinez P, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha polymorphisms and postprandial lipemia in healthy men. *J Lipid Res*. 2007;48:1402-8.
66. Tanaka T, Delgado-Lista J, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Marin C, Perez-Martinez P, et al. Scavenger receptor class B type I (SCARB1) c.1119C>T polymorphism affects postprandial triglyceride metabolism in men. *J Nutr*. 2007;137:578-82.
67. Santosa S, Demonty I, Lichtenstein AH, Ordovas JM, Jones PJ. Single nucleotide polymorphisms in ABCG5 and ABCG8 are associated with changes in cholesterol metabolism during weight loss. *J Lipid Res*. 2007;48:2607-13.
68. Nelson TL, Stevens JR, Hickey MS. Adiponectin levels are reduced, independent of polymorphisms in the adiponectin gene, after supplementation with alpha-linolenic acid among healthy adults. *Metab Clin Exper*. 2007;56:1209-15.
69. Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Cruz-Teno C, Delgado-Lista J, Jimenez-Gomez Y, Fernandez JM, et al. Adiponectin gene variants are associated with insulin sensitivity in response to dietary fat consumption in Caucasian men. *J Nutr*. 2008;138:1609-14.
70. Lai CQ, Arnett DK, Corella D, Straka RJ, Tsai MY, Peacock JM, et al. Fenofibrate effect on triglyceride and postprandial response of apolipoprotein A5 variants: the GOLDN study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1417-25.
71. Erkkila AT, Schwab US, Agren JJ, Hallikainen M, Gylling H, Uusitupa MI. Moderate increase in dietary sucrose does not influence fasting or postprandial serum lipids regardless of the presence of apolipoprotein E2 allele in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61:1094-101.
72. Weiss EP, Brandauer J, Kulaputana O, Ghiu IA, Wohn CR, Phares DA, et al. FABP2 Ala54Thr genotype is associated with glucoregulatory function and lipid oxidation after a high-fat meal in sedentary nondiabetic men and women. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:102-8.
73. Helwig U, Rubin D, Klapper M, Li Y, Nothnagel M, Fölsch UR, et al. The association of fatty acid-binding protein 2 A54T polymorphism with postprandial lipemia depends on promoter variability. *Metab Clin Exper*. 2007;56:723-31.
74. Robitaille J, Houde A, Lemieux S, Gaudet D, Perusse L, Vohl MC. The lipoprotein/lipid profile is modulated by a gene-diet interaction effect between polymorphisms in the liver X receptor-alpha and dietary cholesterol intake in French-Canadians. *Br J Nutr*. 2007;97:11-8.
75. Nieminen T, Matinheikki J, Nenonen A, Kukkonen-Harjula K, Lindi V, Hamelahti P, et al. The relationship of sterol regulatory element-binding protein cleavage-activation protein and apolipoprotein E gene polymorphisms with metabolic changes during weight reduction. *Metab Clin Exper*. 2007;56:876-80.
76. Boks MP, Schipper M, Schubart CD, Sommer IE, Kahn RS, Ophoff RA. Investigating gene environment interaction in complex diseases: increasing power by selective sampling for environmental exposure. *Int J Epidemiol*. 2007;36:1363-9.
77. Chanda P, Zhang A, Brazeau D, Sucheston L, Freudenheim JL, Ambrosone C, et al. Information-theoretic metrics for visualizing gene-environment interactions. *Am J Hum Genet*. 2007;81:939-63.
78. Zhang L, Mukherjee B, Ghosh M, Gruber S, Moreno V. Accounting for error due to misclassification of exposures in case-control studies of gene-environment interaction. *Stat Med*. 2007;27:2756-83.
79. Bureau A, Diallo MS, Ordovas JM, Cupples LA. Estimating interaction between genetic and environmental risk factors: efficiency of sampling designs within a cohort. *Epidemiology*. 2008;19:83-93.
80. Teo YY. Common statistical issues in genome-wide association studies: a review on power, data QC, genotype calling and population structure. *Curr Opin Lipidol*. 2008;19:133-43.
81. Servin B, Stephens M. Imputation-based analysis of association studies: candidate regions and quantitative traits. *PLoS Genetics*. 2007;3:e114.
82. Marchini J, Howie B, Myers S, McVean G, Donnelly P. A new multipoint method for genome-wide association studies by imputation of genotypes. *Nature Genetics*. 2007;39:906-13.
83. Williamson DA, Allen HR, Martin PD, Alfonso AJ, Gerald B, Hunt A. Comparison of digital photography to weighed and visual estimation of portion sizes. *J Am Dietetic Assoc*. 2003;103:1139-45.
84. Bingham SA. Biomarkers in nutritional epidemiology. *Public Health Nutrition*. 2002;5:821-7.
85. Baylin A, Campos H. The use of fatty acid biomarkers to reflect dietary intake. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17:22-7.
86. Kornman K, Rogus J, Roh-Schmidt H, Krempin D, Davies AJ, Grann K, et al. Interleukin-1 genotype-selective inhibition of inflammatory mediators by a botanical: a nutrigenetics proof of concept. *Nutrition*. 2007;23:844-52.
87. Arkadianos I, Valdes AM, Marinos E, Florou A, Gill RD, Grimaldi KA. Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet. *Nutr J*. 2007;6:29.