

**Influencia de la variante rs670  
del gen APOA1 en la respuesta  
HDL sérica a una dieta  
hipocalórica enriquecida con  
grasas poliinsaturadas frente a  
una enriquecida con grasas  
monoinsaturadas**  
**Influence of rs670 variant of  
APOA1 gene on serum HDL  
response to an enriched-  
polyunsaturated vs. an enriched-  
monounsaturated fat hypocaloric  
diet**

**OR 2390**

**Influencia de la variante rs670 del gen APOA1 en la respuesta HDL sérica a una dieta hipocalórica enriquecida con grasas poliinsaturadas frente a una enriquecida con grasas monoinsaturadas**

*Influence of rs670 variant of APOA1 gene on serum HDL response to an enriched-polyunsaturated vs. an enriched-monounsaturated fat hypocaloric diet*

Daniel Antonio de Luis, Olatz Izaola, David Primo y Rocío Aller  
Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición. Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valladolid. Valladolid

Recepción: 04/11/2018

Aceptación: 20/09/2019

**Correspondencia:** Daniel de Luis. Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. 47130 Valladolid  
e-mail: dadluis@yahoo.es

**RESUMEN**

**Antecedentes y objetivos:** las variantes genéticas del gen *APOA1* se han relacionado con el perfil lipídico en sujetos obesos. Nuestro objetivo fue analizar los efectos del polimorfismo del gen rs670 *APOA1* sobre el estado metabólico tras la ingesta de dos dietas hipocalóricas enriquecidas con grasas poliinsaturadas o con grasas monoinsaturadas.

**Métodos:** trescientos sesenta sujetos obesos se asignaron al azar a dos grupos de intervención. Un grupo recibió una dieta enriquecida en grasas poliinsaturadas (dieta P) y el otro grupo una dieta enriquecida

en grasas monoinsaturadas (dieta M) durante 12 semanas. Se evaluaron los efectos sobre los biomarcadores relacionados con el metabolismo lipídico y de hidratos de carbono antes y después de la intervención.

**Resultados:** el índice de masa corporal, el peso, la masa grasa, la circunferencia de la cintura, la presión arterial sistólica, las concentraciones plasmáticas de leptina y la circunferencia de la cintura disminuyeron en todos los pacientes tras ambas dietas. En los portadores del alelo A, después de 12 semanas con la dieta P, los niveles de insulina (delta:  $-7,3 \pm 2,2$  UI/l;  $p = 0,01$ ) y HOMA-IR (delta:  $-2,8 \pm 0,5$  unidades;  $p = 0,02$ ) mejoraron de manera significativa. Tras el tratamiento con la dieta M, los niveles plasmáticos de insulina (delta:  $-5,9 \pm 1,2$  UI/l;  $p = 0,01$ ) y HOMA-IR (delta:  $-2,1 \pm 0,8$  unidades;  $p = 0,02$ ) también mejoraron en los portadores del alelo A. Después de la intervención dietética con la dieta P, el colesterol-LDL (delta:  $-12,1 \pm 4,3$  UI/l;  $p = 0,01$ ) y el colesterol-HDL (delta:  $2,6 \pm 0,7$  unidades;  $p = 0,01$ ) disminuyeron significativamente en los portadores del alelo A.

**Conclusiones:** nuestro estudio mostró la asociación del polimorfismo rs670 *ApoA1* con los cambios de resistencia a la insulina inducidos por ambas dietas y aportó evidencia adicional sobre la mejoría del colesterol-HDL y el colesterol-LDL después de una dieta rica en grasas poliinsaturadas en los portadores del alelo A.

**Palabras clave:** Rs670. Gen *ApoA1*. Perfil lipídico. Dieta hipocalórica. Grasa monoinsaturada. Grasa poliinsaturada.

## **ABSTRACT**

**Background and objectives:** genetic variants of the *APOA1* gene have been related to lipid profile in obese subjects. Our aim was to analyze the effects of the rs670 *APOA1* gene polymorphism on metabolic changes secondary to an enriched-polyunsaturated fat vs. an enriched-monounsaturated fat hypocaloric diet.

**Methods:** 360 Caucasian obese subjects were randomly allocated to two groups. One group received an enriched-polyunsaturated fat (diet P) and the other an enriched-monounsaturated fat hypocaloric diet (diet M) during 12 weeks. The effects on serum biomarkers related to lipid and carbohydrate metabolism were evaluated before and after the dietary intervention.

**Results:** after both diets, body mass index, weight, fat mass, waist circumference, systolic blood pressure, plasma leptin concentration, and waist circumference decreased in all patients. After 12 weeks of intervention with diet P, plasma insulin levels and HOMA-IR decreased in A-allele carriers: delta:  $-7.3 \pm 2.2$  IU/L ( $p = 0.01$ ), and delta:  $-2.8 \pm 0.5$  units ( $p = 0.02$ ), respectively. The same changes in delta were observed after diet M in A-allele carriers: insulin delta:  $-5.9 \pm 1.2$  IU/L ( $p = 0.01$ ), and HOMA-IR delta:  $-2.1 \pm 0.8$  units ( $p = 0.02$ ). In A-allele carriers, LDL-cholesterol decreased and HDL-cholesterol increased after the dietary intervention with diet P: delta:  $-12.1 \pm 4.3$  mg/dL ( $p = 0.01$ ), and delta:  $2.6 \pm 0.7$  mg/dL ( $p = 0.01$ ), respectively. No differences in lipid profile were observed after diet M. These improvements were not observed in non-A-allele carriers after both interventions.

**Conclusions:** our study showed the association of the rs670 *ApoA1* polymorphism with insulin resistance changes as induced by both diets. An enriched-polyunsaturated fat diet produced an additional improvement of HDL-cholesterol and LDL-cholesterol in A-allele carriers.

**Key words:** Rs670. *ApoA1* gene. Lipid profile. Hypocaloric diet. Monounsaturated fat. Polyunsaturated fat.

## INTRODUCCIÓN

La interacción entre genes y dieta ha cobrado mucha importancia en el desarrollo de la obesidad y de sus complicaciones metabólicas, aunque el efecto de ambos puede ser muy diferente. Por ejemplo, en

un estudio de gemelos se detectó que el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) estaba significativamente elevado en los gemelos monocigóticos frente a los dicigóticos, mostrando un claro efecto de la genética sobre el perfil lipídico (1). Por otra parte, las recomendaciones dietéticas para controlar el perfil lipídico y reducir el riesgo cardiovascular son un pilar fundamental para tratar a estos pacientes, realizándose modificaciones en el aporte calórico, el aporte de grasas total, el aporte de grasas saturadas y el de colesterol (2). Finalmente, la variabilidad en la respuesta a la dieta tiene un fuerte componente genético (3).

La apolipoproteína ApoA1 es la principal proteína del colesterol-HDL y juega un importante papel en el metabolismo de los lípidos. Las dos principales funciones de la ApoA1 son: activar la enzima lecitina-colesterol-aciltransferasa (4) y ser el principal componente de la vía de transporte del colesterol (5). El gen *ApoA1* se localiza en el brazo largo del cromosoma 11 y es muy polimórfico. Se han descrito 9 polimorfismos de un único nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) relacionados con el metabolismo de los lípidos (6). Algunos trabajos previos han mostrado una reducción del riesgo cardiovascular y un incremento de los niveles de colesterol-HDL secundarios a la sobreexpresión de *APOA1* secundaria a una dieta rica en grasa (7). Se ha descrito una mutación de una adenina (A) a guanina (G) (G/A) en la posición 75bp (rs670) del gen *ApoA1* en la zona de inicio de la transcripción (8). Existe controversia sobre el efecto del alelo A de esta variante genética y, en un estudio, el alelo A se relacionó con niveles elevados de ApoA1 y colesterol-HDL (9). Sin embargo, en otros trabajos no se encontró esa asociación (10-11).

Algunos estudios de intervención nutricional han evaluado el efecto de esta variante genética en las modificaciones de lípidos. En un estudio se ha demostrado que la variante rs670 tiene un efecto directo sobre la respuesta de los niveles de colesterol-LDL a las modificaciones dietéticas de los lípidos (12). Philips y cols. (13) han demostrado que la variante rs670 de *ApoA1* puede influir en el riesgo

de síndrome metabólico secundario a la cantidad de grasa de la dieta. Recientemente, nuestro grupo ha demostrado un efecto del alelo A sobre los niveles de colesterol-LDL, insulina y HOMA-IR tras una dieta hipocalórica de patrón mediterráneo (14). Quizás la cantidad de grasas o su calidad (saturadas, monoinsaturadas o poliinsaturadas) podría explicar la variabilidad de la respuesta a la intervención dietética interactuando con esta variante genética.

Nuestro objetivo fue analizar el efecto del polimorfismo rs670 de *APOA1* en los niveles de lípidos y los cambios metabólicos secundarios a dos dietas hipocalóricas, una rica en grasa monoinsaturada y otra en grasa poliinsaturada.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Sujetos**

En este trabajo reclutamos pacientes de entre 25 y 65 años (360 sujetos de raza blanca), con IMC (índice de masa corporal)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, procedentes de la atención primaria de una área rural y urbana de España. El comité de ensayos clínicos (Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUVA)) aprobó el protocolo y todos los sujetos firmaron el consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio. Este trabajo se realizó teniendo en cuenta las normas de la Declaración de Helsinki.

El reclutamiento de los pacientes obesos se llevó a cabo mediante un método consecutivo y no probabilístico aplicado a los pacientes remitidos desde Atención Primaria con IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> y edad comprendida entre 25 y 65 años, siendo por tanto la edad y el IMC los dos únicos criterios de inclusión. Los criterios de exclusión fueron: historia de cáncer con tratamiento activo, pérdida de peso mayor del 5-10% en los últimos 3 meses, colesterol total  $\geq 200$  mg/dl, triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl, presión arterial  $\geq 140/90$  mm Hg y uso de los siguientes tratamientos: metformina, sulfonilureas, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4, tiazolidinedionas, análogos del receptor de GLP-1, inhibidores del transportador iSGLT-2, insulina, glucocorticoides,

bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, medicación psicoactiva, estatinas y otros fármacos hipolipemiantes.

### **Diseño experimental e intervención dietética**

Todos los sujetos fueron aleatorizados mediante un método de aleatorización simple para recibir una de las siguientes dos dietas durante un periodo de 12 semanas: dieta P (dieta hipocalórica rica en grasas poliinsaturadas (PUFA): 45,7% de carbohidratos, 34,4% de lípidos y 19,9% de proteínas) y dieta M (dieta hipocalórica rica en grasas monoinsaturadas: 46,6% de carbohidratos, 34,1% de lípidos y 19,2% de proteínas). Dichas dietas representaban una restricción calórica de alrededor de 500 calorías/día con respecto a la cantidad previa. La distribución de grasa en la dieta P fue: 21,8% de grasa saturada, 55,5% de grasa monoinsaturada y 22,7% de grasa poliinsaturada (7 g/día de  $\omega$ -6, 2 g/día de  $\omega$ -3 y una ratio  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 de 3,5). El patrón de la dieta fue mediterráneo, con 3 porciones cada semana de pescado azul y 30 gramos de nueces diarios. La distribución de grasas en la dieta M fue: 21,7% de grasa saturada, 67,5% de grasa monoinsaturada y 10,8% de grasa poliinsaturada. El patrón de esta dieta fue también mediterráneo, incluyendo el consumo de aceite de oliva virgen de manera libre. Todos los sujetos recibieron dos sesiones individuales (45 minutos de duración y ejemplos de menús) con una dietista al inicio del estudio con el fin de explicar la dieta y resolver las dudas. La dietista evaluó la adherencia a la dieta cada dos semanas mediante contactos telefónicos. La dietista también efectuó registros de la ingesta de tres días consecutivos (antes y a los 3 meses de la intervención) incluyendo un día de fin de semana; la ingesta se evaluó usando el programa DietSource® (General Software), basándose en tablas nacionales de composición de alimentos (15). El ejercicio físico consistió en actividades aeróbicas al menos 3 veces a la semana (60 minutos). El

propio sujeto, usando un autorregistro, recogió su actividad física diaria.

En el momento basal y tras 12 semanas de la intervención dietética, todos los sujetos recibieron las siguientes evaluaciones: exploración física, valoración antropométrica y análisis bioquímico. El análisis antropométrico incluía: peso, talla, IMC, circunferencia de la cintura y masa grasa por impedancia. La presión arterial sistólica y diastólica también se determinó en ambos tiempos.

En el tiempo basal y tras 12 semanas se extrajeron muestras sanguíneas en tubos con EDTA tras 12 horas de ayuno para determinar las concentraciones plasmáticas de insulina, colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicéridos y adipocitoquinas (leptina, adiponectina y resistina). La variante del gen *ApoA1* fue determinada en el momento basal mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

### **Determinaciones antropométricas y tensión arterial**

El peso y la talla se determinaron mediante un peso y tallímetro electrónico (Omrom, LA, CA, EE. UU.). El peso se midió por la mañana con los sujetos sin ropa ni zapatos. El IMC se calculó dividiendo el peso en kg entre la talla en metros al cuadrado. La circunferencia de la cintura se midió con una cinta métrica (Type SECA, SECA, Birmingham, Reino Unido). Se efectuó una bioimpedanciometría para determinar la composición corporal con una precisión de 5 g (16) (EFG, Akern, Italia).

### **Genotipado**

Las muestras sanguíneas para el genotipado de los sujetos se obtuvieron al principio del estudio y el ADN se extrajo utilizando un kit al uso de acuerdo con el protocolo habitual (Biorad, LA, CA, EE. UU.). La cantidad y calidad del material extraído se determinaron mediante un espectrofotómetro NanoDrop ND-1000 (Bio-Rad<sup>®</sup>, San Diego, CA, EE. UU.). Los cebadores (*primers*) que se utilizaron fueron los del

Sequenom Assay Design v.4 (SEQUENOM, Inc., San Diego, CA, EE. UU.). El genotipado de la variante rs670 se llevó a cabo mediante la reacción en cadena de la polimerasa. Esta reacción se realizó con 30 ng de ADN genómico, 0.1-0.15 µl de cada cebador de rs670 (*primer forward*: 5'- ACGTTGGATGAAGTTCCACATTGCCAGGAC-3' y *reverse* 5'- ACGTTGGATGCAGGGCCTATTTATGTCTGC-3' en un volumen final de 2,5 µl (termociclador Life Technologies, LA, CA, EE. UU.). El ADN se desnaturalizó a 85 °C durante 5 min, y se realizaron 45 ciclos a 65 °C durante 15 segundos, con reacción de anillamiento a 58,1 °C durante 45 segundos. El equilibrio de Hardy-Weinberg se calculó mediante la prueba del chi cuadrado y se observó que la variante del gen *ApoA1* estaba en equilibrio ( $p = 0,37$ ).

### **Determinaciones bioquímicas**

Las muestras sanguíneas venosas se recogieron en tubos con EDTA tras 12 horas de ayuno en dos tiempos: basal y a las 12 semanas. Los niveles plasmáticos de glucosa, colesterol total y triglicéridos, y el perfil lipídico (colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL)) se determinaron usando un autoanalizador (Hitachi 7060, Tokio, Japón). El colesterol-LDL se calculó usando la fórmula de Friedewald (17). La glucosa se midió con una reacción enzimática colorimétrica (método de la glucosa-oxidasa). La insulina se determinó mediante radioinmunoensayo (RIA) (RIA Diagnostic Corporation, Los Angeles, CA, EE. UU.) con una sensibilidad de 0,5 mUI/l (rango: 0,5-30 mUI/l) (18). La resistencia a la insulina, utilizando el método *Homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR), se calculó con la siguiente fórmula:  $HOMA-IR = (insulina \times glucosa) / 22,5$  (19).

Los niveles llamativos de adipocitoquinas se determinaron mediante enzimoimmunoensayo (ELISA). El kit de leptina (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Texas, EE. UU.) (DSL1023100) tiene una sensibilidad de 0,05 ng/ml, un rango de 10-100 ng/ml y un CV% del 3,5% (20). El kit de adiponectina (R&D Systems, Inc., Mineápolis, EE.

UU.) (DRP300) tiene una sensibilidad de 0,246 ng/ml, un rango de 8,65-21,43 ng/ml y un CV% del 3,8% (21). El kit de resistina (Biovendor Laboratory, Inc., Brno, República Checa) (RD191016100) tiene una sensibilidad de 0,2 ng/ml, un rango de 4-12 ng/ml (22) y un CV% del 3,2%.

### **Análisis estadístico**

Los datos se analizaron con el programa SPSS para Windows, versión 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). El tamaño de la muestra se calculó para detectar una diferencia de 3,5 mg/dl en los niveles de colesterol-HDL tras la intervención dietética, con un poder del 90% y una significación del 5% ( $n = 170$  en cada grupo). El test de Kolmogorov-Smirnov se usó para determinar la distribución de las variables. Los resultados se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar. Las variables con distribución normal se analizaron con el test de Student. Las variables no paramétricas se analizaron con el test de la U de Mann-Whitney (glucosa, triglicéridos, adiponectina y leptina). Las variables categóricas se analizaron con el chi cuadrado, más la corrección de Yates cuando fue necesario, y el test de Fisher. El análisis estadístico para evaluar la interacción gen-dieta fue un ANCOVA únicamente ajustado según la actividad física, la edad y el sexo. El test del chi cuadrado se usó para evaluar el equilibrio de Hardy-Weinberg. Todos los análisis se realizaron con un modelo dominante con el alelo A como alelo de riesgo (AA + AG vs. GG). El valor de  $p < 0,05$  se consideró como significativo.

### **RESULTADOS**

Se reclutaron en total 360 sujetos. La edad media fue de  $50,1 \pm 7,2$  años (rango: 28-63) y el IMC medio fue de  $36,6 \pm 3,2$  kg/m<sup>2</sup> (rango: 32,1-39,8). En total, 247 sujetos (68,6%) tenían el genotipo GG, 101 sujetos tenían el GA (29,1%) y 12 sujetos tenían el AA (3,3%). La edad media fue similar en los 3 genotipos (GG:  $50,2 \pm 9,0$  años vs. GA:  $49,1 \pm 8,2$  años vs. AA:  $50,1 \pm 8,1$  años; no significativo).

Entre los 174 sujetos tratados con la dieta P, 120 (68,9%) tenían el genotipo GG (genotipo salvaje, no portadores del alelo A), 48 (27,5%) sujetos tenían el genotipo GA y 6 (3,6%) sujetos tenían el genotipo AA; los portadores del alelo A (GA + AA) son los que presentan el genotipo mutante. La encuesta nutricional basal mostró una ingesta calórica de  $1982,1 \pm 612,1$  cal/día, siendo los carbohidratos de  $201,1 \pm 53,9$  g/día (43,5% de las calorías), las grasas de  $82,0 \pm 22,3$  g/día (36,2%) y las proteínas de  $85,1 \pm 30,9$  g/día (20,3%). Durante la intervención, estos sujetos alcanzaron las recomendaciones de la dieta P; 1448,1 calorías (45,1% de carbohidratos, 34,3% de grasas y 20,6% de proteínas). La distribución de grasas fue del 20,5% de grasas saturadas, 54,0% de monoinsaturadas y 23,5% de poliinsaturadas (6,9 g por día de  $\omega$ -6, 1.8 g de  $\omega$ -3 y una ratio  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 de 3,7). La actividad física fue similar en ambos genotipos ( $59,1 \pm 21,3$  min/semana vs.  $60,9 \pm 19,2$  min/semana;  $p = 0,76$ ).

Entre los 186 sujetos que recibieron la dieta M, 127 (62,8%) presentaban los alelos GG (genotipo salvaje, no portadores del alelo A), otros 53 (28,5%) presentaban el GA y 6 (3,3%) tenían el AA; los portadores del alelo A (GA + AA) son los que presentan el genotipo mutante. La evaluación de la ingesta mostró los siguientes valores: calorías,  $2001,9 \pm 316,1$  cal/día; carbohidratos,  $198,1 \pm 19,3$  g/día (43,2% de las calorías); grasas,  $62,3 \pm 12,3$  g/día (33,7%), y proteínas,  $78,0 \pm 17,0$  g/día (23,1%). Durante la intervención dietética, los sujetos alcanzaron las recomendaciones de la dieta M: 1446,1 calorías (45,2% de carbohidratos, 33,9% de grasas y 20,9% de proteínas). La distribución de grasas fue: 20,3% de grasas saturadas, 67,9% de monoinsaturadas y 11,8% de poliinsaturadas. La actividad física fue similar en los dos genotipos ( $62,1 \pm 14,3$  min/semana vs.  $60,3 \pm 17,9$  min/semana;  $p = 0,63$ ).

La tabla I muestra los parámetros antropométricos y los niveles de presión arterial en ambos tiempos (basal y a las 12 semanas). En ambos genotipos (GG vs. GA + AA), el peso, el IMC, la masa grasa, la circunferencia de la cintura y la presión arterial sistólica disminuyeron

de manera significativa. Tras 12 semanas con la dieta rica en grasas poliinsaturadas (dieta P, GG vs. GA + AA), los valores de IMC (delta:  $-1,6 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$  vs.  $-1,3 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$ ;  $p < 0,05$ ), peso (delta:  $-3,5 \pm 1,0 \text{ kg}$  vs.  $-4,0 \pm 1,5 \text{ kg}$ ;  $p < 0,05$ ), masa grasa (delta:  $-2,0 \pm 0,9 \text{ kg}$  vs.  $-2,4 \pm 1,1 \text{ kg}$ ;  $p < 0,05$ ), circunferencia de la cintura (delta:  $-3,2 \pm 1,0 \text{ cm}$  vs.  $-2,9 \pm 1,1 \text{ cm}$ ;  $p < 0,05$ ) y presión arterial sistólica (delta:  $-5,3 \pm 1,9 \text{ mm Hg}$  vs.  $-5,4 \pm 1,1 \text{ mm Hg}$ ;  $p < 0,05$ ) disminuyeron. Tras la intervención con la dieta rica en grasas monoinsaturadas (dieta M, GG vs. GA + AA), los valores de IMC (delta:  $-1,3 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$  vs.  $-1,3 \pm 0,6 \text{ kg/m}^2$ ;  $p < 0,05$ ), peso (delta:  $-4,4 \pm 1,1 \text{ kg}$  vs.  $-4,2 \pm 0,7 \text{ kg}$ ;  $p < 0,05$ ), masa grasa (delta:  $-2,1 \pm 0,9 \text{ kg}$  vs.  $-3,0 \pm 1,4 \text{ kg}$ ;  $p < 0,05$ ), circunferencia de la cintura (delta:  $-6,0 \pm 2,9 \text{ cm}$  vs.  $-4,4 \pm 1,8 \text{ cm}$ ;  $p < 0,05$ ) y presión arterial sistólica (delta:  $-4,0 \pm 0,5 \text{ mm Hg}$  vs.  $-4,1 \pm 1,1 \text{ mm Hg}$ ;  $p < 0,05$ ) disminuyeron también. Las mejoras de los parámetros mencionados fueron similares con ambas dietas. Finalmente, las intervenciones durante 12 semanas con ambas dietas produjeron mejoras en los parámetros de adiposidad y presión arterial sistólica, similares en ambos genotipos.

La tabla II muestra los parámetros bioquímicos. Los valores basales y post-intervención del colesterol-HDL fueron superiores en los sujetos portadores del alelo A en ambos grupos dietéticos. En los portadores del alelo A, después de 12 semanas tratados con la dieta P, los niveles de insulina (delta:  $-7,3 \pm 2,2 \text{ UI/l}$ ;  $p = 0,01$ ) y HOMA-IR (delta:  $-2,8 \pm 0,5$  unidades;  $p = 0,02$ ) mejoraron de manera significativa. Tras el tratamiento con la dieta M, los niveles plasmáticos de insulina (delta:  $-5,9 \pm 1,2 \text{ UI/l}$ ;  $p = 0,01$ ) y HOMA-IR (delta:  $-2,1 \pm 0,8$  unidades;  $p = 0,02$ ) también mejoraron en los portadores del alelo A. Estas mejoras significativas no se observaron en los sujetos no portadores del alelo A.

En los sujetos portadores del alelo A, los niveles de colesterol-LDL disminuyeron y los niveles de colesterol-HDL aumentaron tras la intervención dietética con la dieta P (delta:  $-12,1 \pm 4,3 \text{ mg/dl}$  ( $p = 0,01$ ) y delta:  $2,6 \pm 0,7 \text{ mg/dl}$  ( $p = 0,01$ ), respectivamente) pero no

tras la intervención dietética con la dieta M (Tabla II). Esta mejoría no se observó en los sujetos no portadores del alelo A.

La tabla III muestra las concentraciones plasmáticas de adipocitoquinas. No se encontraron diferencias significativas entre los valores basales y post-intervención de resistina, adiponectina y leptina entre ambos genotipos. Tras la pérdida de peso con ambas intervenciones dietéticas, los niveles de leptina disminuyeron. Los niveles de resistina y adiponectina no se modificaron.

## **DISCUSIÓN**

En este estudio aleatorizado de 12 semanas con dos dietas hipocalóricas (una rica en grasas poliinsaturadas y otra rica en grasas monoinsaturadas), observamos un efecto de la variante genética rs670, localizada en el gen *ApoA1*, sobre la modificación de los niveles de colesterol unido a LDL y HDL tras una dieta rica en grasas poliinsaturadas, y sobre la resistencia a la insulina tras ambas dietas hipocalóricas.

En nuestro trabajo, la frecuencia del alelo A de la variante rs670 fue de 0,19, similar a los datos presentes en la literatura en general (23-26) pero inferior a un estudio realizado con población taiwanesa (0,32) (27). Quizás estas diferencias se explican por los diferentes grupos étnicos, siendo nuestro estudio realizado solo con población caucásica. Numerosos trabajos se han diseñado para determinar el efecto del polimorfismo rs670 del gen *ApoA1*, presentando datos contradictorios. En la mayoría de los trabajos se han demostrado niveles elevados de colesterol-HDL en los sujetos portadores del alelo A (28-31), como sucede en nuestro trabajo. Sin embargo, en un único otro trabajo (10) se ha demostrado una relación inversa del alelo A con los niveles de colesterol-HDL. Quizás estos hallazgos contradictorios en la literatura se deban a diferentes factores ambientales como, por ejemplo, otros tratamientos farmacológicos concomitantes, la presencia de obesidad, diferentes ingestas

calóricas en las poblaciones evaluadas, el tipo de grasa de la dieta o la presencia de diabetes mellitus en los sujetos reclutados (29-31).

El hallazgo más importante de nuestro trabajo fue la mejoría de los niveles de colesterol-HDL y colesterol-LDL en los sujetos obesos portadores del alelo A tras recibir una dieta hipocalórica rica en grasa poliinsaturada. Los estudios de la literatura que evalúan la relación de una intervención dietética que produce pérdida de peso con el polimorfismo rs670 y los cambios metabólicos secundarios son escasos. Un pequeño trabajo de casos y controles, sobre 50 pacientes (12), demostró que el riesgo de presentar síndrome metabólico se modificaba con la ingesta basal de grasas. Este efecto metabólico deletéreo fue peor en los sujetos no portadores del alelo A con elevada ingesta de grasas. No obstante, los sujetos que consumían bajos niveles de grasas no parecían tener unos niveles de colesterol influenciados por la ingesta lipídica. Como nosotros pudimos observar en nuestro estudio de intervención, los sujetos obesos con el alelo A que recibieron una dieta hipocalórica rica en grasa poliinsaturada presentaron una mejoría de los niveles de colesterol-HDL y colesterol-LDL, y de manera secundaria -por tanto- de la presencia de síndrome metabólico (32), al ser los niveles de colesterol-HDL uno de los componentes de este síndrome. En otro trabajo sin intervención (33), el polimorfismo rs670 del gen *APOA1* se relacionó con los niveles de colesterol-LDL. Quizás la calidad de las grasas, más que la cantidad, es lo que se relaciona con los resultados, ya que en nuestro trabajo nosotros encontramos esta respuesta en los niveles de colesterol solo en los sujetos que consumían una dieta hipocalórica rica en grasa poliinsaturada y no en aquellos con dieta hipocalórica rica en grasa monoinsaturada.

Un reciente estudio de intervención con una duración de 10 semanas (34) ha demostrado una relación entre el alelo A y la modificación del peso tras la intervención dietética, sin relación con la modificación de las concentraciones de colesterol. La disminución del peso y de otros parámetros adiposos fue superior en los sujetos portadores del alelo A

que en los no portadores. En nuestro trabajo no encontramos esta relación de la modificación del peso con la variante genética. Diferencias fenotípicas y genotípicas en las poblaciones evaluadas en estos estudios pueden explicar estos resultados contradictorios; por ejemplo, algunos trabajos han evaluado poblaciones de adolescentes (13), otras poblaciones caucásicas (32); por último, las restricciones calóricas han sido también diferentes en estos trabajos, oscilando entre 500 y 700 calorías al día (34).

Con el objetivo de demostrar el efecto directo del perfil de las grasas de la dieta más allá de la restricción calórica, Mata y cols. (35) observaron que una dieta no hipocalórica rica en grasa poliinsaturada induce un mayor descenso de los niveles de colesterol-LDL en los sujetos portadores del alelo A que en los no portadores, en comparación con una dieta rica en grasa saturada. Este estudio tiene diferencias con el nuestro: por ejemplo, que no fue realizado en sujetos obesos, que la duración de la intervención fue más corta (28-35 días), que no se realizó ninguna restricción calórica y que se aportaron cantidades de grasa diferentes. No obstante, el trabajo demostró una clara relación entre la respuesta del perfil lipídico y el tipo de grasa consumida en relación con la variante genética rs670.

Otro hallazgo de nuestro trabajo es el efecto del alelo A sobre las modificaciones de los niveles de insulina y HOMA-IR tras la pérdida de peso. En este mismo sentido, un estudio de intervención en una muestra de sujetos jóvenes (13) ha demostrado un empeoramiento de la resistencia a la insulina en los sujetos no portadores del alelo A. Por otra parte, otro estudio (36) ha demostrado que el alelo A de la variante genética rs670 parece proteger del deterioro de la sensibilidad a la insulina a los sujetos con mayor ingesta de azúcar en la dieta. La relación en la literatura entre sensibilidad a la insulina, obesidad y adipocitoquinas es compleja. En nuestro estudio parece que las adipocitoquinas no juegan un papel importante en este sentido, ya que solo la leptina vio modificados sus niveles y esta modificación se produjo en ambas intervenciones dietéticas y en

ambos genotipos. Quizás la asociación que hemos descrito entre el alelo A y el metabolismo de la glucosa pueda ser explicada porque el gen *APOA1* puede ser estimulado por la insulina a través del elemento de unión SP-1 (37); además, conocemos que la variante rs670 está situada en una secuencia homóloga del sitio que ocupa este factor nuclear SP-1. Finalmente, otras interacciones entre genes relacionados con el transporte inverso de colesterol y su respuesta a factores ambientales podrían explicar estas asociaciones metabólicas, como han demostrado Wang y cols. (38).

Las limitaciones de nuestro trabajo son: primero, la ausencia de determinación de los niveles de ApoA1 y la imposibilidad de analizar los efectos sobre esta apoproteína; segundo, la corta duración de la intervención dietética (12 semanas). Quizás una intervención de mayor duración hubiera arrojado otros resultados. En tercer lugar, los niveles de colesterol séricos son regulados por múltiples factores ambientales y genéticos, así como sus interacciones. Nosotros, en el presente trabajo, solo investigamos la interacción de un único polimorfismo y una modificación dietética (porcentaje de grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas). Por último, es necesario demostrar el efecto de estas modificaciones bioquímicas que hemos descrito en el presente trabajo sobre los eventos cardiovasculares. Además, puede que existan otros factores ambientales desconocidos que también estén influyendo (39), como el consumo de alcohol, el tipo de ejercicio y las modificaciones epigenéticas.

Nuestros hallazgos muestran que el polimorfismo rs670 del gen *ApoA1* se asocia a cambios en las concentraciones plasmáticas de colesterol-HDL y colesterol-LDL secundarios a una dieta hipocalórica rica en grasa polinsaturada y, de manera adicional, a una mejoría de la resistencia a la insulina tras ambas dietas hipocalóricas.

## **REFERENCIAS**

1. Deng S, Zhu G, Liu F. CYP4F2 gene V433M polymorphism is associated with ischemic stroke in the male Northern Chinese Han population. *Pro Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:664-8. [DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.03.009](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.03.009).
2. Shah M, Adams-Huet B, Franklin B, Phillips M, Mitchell J. The Effects of High-Protein and High-Monounsaturated Fat Meals on Postprandial Lipids, Lipoprotein Particle Numbers, Cytokines, and Leptin Responses in Overweight/Obese Subjects. *Metab Syndr Relat Disord* 2018;16:150-8. [DOI: 10.1089/met.2017.0167](https://doi.org/10.1089/met.2017.0167).
3. de Luis DA, Mulero I, Primo D, Izaola O, Aller R. Effects of polymorphism rs3123554 in the CBR2 on metabolic and adiposity parameters after weight loss with two hypocaloric diets. *Diab Res and Clin Pract* 2018;139:339-47. [DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.030](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.030).
4. Peelman F, Verschelde JL, Vanloo B, Ampe C, Labeur C, Tavernier J, et al. Effects of natural mutations in lecithin:cholesterol acyltransferase on the enzyme structure and activity. *J Lipid Res* 1999;40:59-69.
5. Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and Reverse Cholesterol Transport. *Circ Res* 2019;124:1505-18. [DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.312617](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.312617).
6. Li Q, Du Q. Associations between nine candidate genetic polymorphisms with coronary heart disease: A meta-analysis. *Herz* 2019. [DOI: 10.1007/s00059-019-4806-7](https://doi.org/10.1007/s00059-019-4806-7).
7. Wu BJ, Sun Y, Ong KL, Li Y, Tang S, Barter PJ, Rye KA. Apo (Apolipoprotein) A-I Protects Against Pregnancy-Induced Insulin Resistance in Rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;ATVBAHA118312282. [DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.312282](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312282).
8. Larson IA, Ordovás JM, Barnard JR, Hoffmann MM, Feussner G, Lamon-Fava S, et al. Effects of apolipoprotein A-I genetic variations on plasma apolipoprotein, serum lipoprotein and

- glucose levels. Clin Genet 2002;61:176-84. [DOI: 10.1034/j.1399-0004.2002.610302.x](https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2002.610302.x).
9. Wang XL, Badenhop RB, Sim AS, Wilcken DE. The effect on transcription efficiency of the apolipoprotein AI gene of DNA variants at the 5' untranslated region. Int J Clin Lab Res 1998;28:235-41. [DOI: 10.1007/s005990050051](https://doi.org/10.1007/s005990050051).
  10. Daneshpour MS, Faam B, Mansournia MA, Hedayati M, Halalkhor S, Mesbah-Namin SA, et al. Haplotype analysis of Apo AI-CIII-AIV gene cluster and lipids level: Tehran Lipid and Glucose Study. Endocrine 2012;41:103-10. [DOI: 10.1007/s12020-011-9526-6](https://doi.org/10.1007/s12020-011-9526-6).
  11. de Franca E, Alves JG, Hutz MH. APOA1/C3/A4 gene cluster variability and lipid levels in Brazilian children. Braz J Med Biol Res 2005;38:535-41. [DOI: 10.1590/S0100-879X2005000400006](https://doi.org/10.1590/S0100-879X2005000400006).
  12. López-Miranda J, Espino A, Marin C, Salas J, López-Segura F, Jimenez-Pereperez J, et al. Influence of mutation in human apolipoprotein A-1 gene promoter on plasma LDL cholesterol response to dietary fat. Lancet 1994;343:1246. [DOI: 10.1016/S0140-6736\(94\)92149-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92149-0).
  13. Phillips CM, Goumidi L, Bertrais S, Field MR, McManus R, Hercberg S, et al. Gene-nutrient interactions and gender may modulate the association between ApoA1 and ApoB gene polymorphisms and metabolic syndrome risk. Atherosclerosis 2011;214:408-14. [DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.029](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.029).
  14. de Luis DA, Izaola O, Primo D, Aller R. Role of rs670 variant of APOA1 gene on lipid profile, insulin resistance and adipokine levels in obese subjects after weight loss with a dietary intervention. Diab Res and Clin Pract 2018;142:139-45. [DOI: 10.1016/j.diabres.2018.05.040](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.040).
  15. Mataix J, Mañas M. Tablas de composición de alimentos españoles. Ed: University of Granada, 2003.

16. Lukaski H, Johnson PE. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985;41:810-7. [DOI: 10.1093/ajcn/41.4.810](https://doi.org/10.1093/ajcn/41.4.810).
17. Friedewald WT, Levy RJ, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
18. Duart MJ, Arroyo CO, Moreno JL. Validation of an insulin model for the reactions in RIA. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:1161-7. [DOI: 10.1515/cclm.2002.203](https://doi.org/10.1515/cclm.2002.203).
19. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-4. [DOI: 10.1007/BF00280883](https://doi.org/10.1007/BF00280883).
20. Suominen P. Evaluation of an enzyme immunometric assay to measure serum adiponectin concentrations. *Clin Chem* 2004;50:219-21. [DOI: 10.1373/clinchem.2003.025833](https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.025833).
21. Meier U, Gressner M. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, Ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical Chemistry* 2004;50:1511-25. [DOI: 10.1373/clinchem.2004.032482](https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.032482).
22. Pfutzner A, Langefeld M, Kunt T, Lobig M. Evaluation of human resistin assays with serum from patients with type 2 diabetes and different degrees of insulin resistance. *Clin Lab* 2003;49:571-6.
23. Talmud PJ, Ye S, Humphries SE. Polymorphism in the promoter region of the apolipoprotein AI gene associated with differences in apolipoprotein AI levels: the European Atherosclerosis research study. *Genet Epidemiol* 1994;11:265-80. [DOI: 10.1002/gepi.1370110305](https://doi.org/10.1002/gepi.1370110305).
24. Sigurdsson GJ, Gudnason V, Sigurdsson G, Humphries SE. Interaction between a polymorphism of the ApoA-I promoter

- region and smoking determines plasma levels of HDL and ApoA-I. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1017-22. [DOI: 10.1161/01.ATV.12.9.1017](https://doi.org/10.1161/01.ATV.12.9.1017).
25. Coban N, Onat A, Guclu-Geyik F, Komurcu-Bayrak E, Can G, Erginel-Unaltuna N. Gender-specific associations of the APOA1 -75G>A polymorphism with several metabolic syndrome components in Turkish adults. *Clin Chim Acta* 2014;431:244-9. [DOI: 10.1016/j.cca.2014.01.017](https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.01.017).
26. Akadam-Teker B, Ozkara G, Kurnaz-Gomleksiz O, Bugra Z, Teker E, Ozturk O, et al. BMP1 5'UTR + 104 T/C gene variation: can be a predictive marker for serum HDL and apoprotein A1 levels in male patients with coronary heart disease. *Mol Biol Rep* 2018;45:1269-76. [DOI: 10.1007/s11033-018-4283-8](https://doi.org/10.1007/s11033-018-4283-8).
27. Wu JH, Kao JT, Wen MS, Lo SK. DNA polymorphisms at the apolipoprotein A1-CIII loci in Taiwanese: correlation of plasma APOCIII with triglyceride level and body mass index. *J Formos Med Assoc* 2000;99:367-74.
28. Pagani F, Sidoli A, Giudici GA, Barengi L, Vergani C, Baralle FE. Human apolipoprotein A-I gene promoter polymorphism: association with hyperalphalipoproteinemia. *J Lipid Res* 1990;31:1371-7.
29. Rai H, Sinha N, Finn J, Agrawal S, Mastana S. Association of serum lipids and coronary artery disease with polymorphisms in the apolipoprotein AI-CIII-AIV gene cluster. *Cogent Med* 2016;3(1):1266789. [DOI: 10.1080/2331205X.2016.1266789](https://doi.org/10.1080/2331205X.2016.1266789).
30. Morcillo S, Cardona F, Rojo-Martínez G, Esteva I, Ruiz-de-Adana MS, Tinahones F, et al. Association between MspI polymorphism of the APO AI gene and type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005;22:782-8. [DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01514.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01514.x).
31. Wang X, He J, Guo H, Mu L, Hu Y, Ma J, et al. Interactions of six SNPs in APOA1 gene and types of obesity on low HDL-C disease in Xinjiang pastoral area of China. *Lipids Health Dis* 2017;16:187. [DOI: 10.1186/s12944-017-0581-8](https://doi.org/10.1186/s12944-017-0581-8).

32. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-97. [DOI: 10.1001/jama.285.19.2486](https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486).
33. Rudkowska I, Dewailly E, Hegele RA, Boiteau V, Dube-Linteau A, Abdous B, et al. Gene-diet interactions on plasma lipid levels in the Inuit population. *Br J Nutr* 2013;109(5):953-61. [DOI: 10.1017/S0007114512002231](https://doi.org/10.1017/S0007114512002231).
34. Moleres A, Milagro FI, Marcos A, González Zorzano E, Campoy C, Garagorri JM, et al. Common variants in genes related to lipid and energy metabolism are associated with weight loss after an intervention in overweight/obese adolescents. *Nutr Hosp* 2014;30:75-83.
35. Mata P, López-Miranda J, Pocovi M, Alonso R, Lahoz C, Marín C, et al. Human apolipoprotein A-I gene promoter mutation influences plasma low density lipoprotein cholesterol response to dietary fat saturation. *Atherosclerosis* 1998;137:367-76. [DOI: 10.1016/S0021-9150\(97\)00265-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(97)00265-7).
36. Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P, Daneshpour MS, Mottaghi A, Azizi F. The Effect of Interactions of Single Nucleotide Polymorphisms of APOA1/APOC3 with Food Group Intakes on the Risk of Metabolic Syndrome. *Avicenna J Med Biotechnol* 2017;9:94-103.
37. Samson SL, Wong NC. Role of Sp1 in insulin regulation of gene expression. *Journal of Molecular Endocrinology* 2002;29:265-79.
38. Wang X, Guo H, Li Y, Wang H, He J, Mu L, et al. Interactions among genes involved in reverse cholesterol transport and in the response to environmental factors in dyslipidemia in subjects from the Xinjiang rural area. *PLoS One* 2018;13:e0196042. [DOI: 10.1371/journal.pone.0196042](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196042).

39. Casillas-Muñoz F, Valle Y, Muñoz-Valle JF, Martínez-Fernández DE, Reynoso-Villalpando GL, Flores-Salinas HE, et al. APOA1 and APOB polymorphisms and apolipoprotein concentrations as biomarkers of risk in acute coronary syndrome: Relationship with lipid-lowering therapy effectiveness. Med Clin (Barc) 2017; S0025-7753(17)30654-1. [DOI: 10.1016/j.medcle.2018.05.001](https://doi.org/10.1016/j.medcle.2018.05.001).

Nutrición  
Hospitalaria

**Tabla I. Modificaciones en las variables antropométricas (media, DE)**

Variable	Rs670				P	Dieta M (n = 186)				p	
	Dieta P (n = 174)					Tiempo	Dieta M (n = 186)				
	GG		GA + AA				GG		GA + AA		
	Basal	3 meses	Basal	3 meses			Basal	3 meses	Basal		3 meses
IMC	36,7 ± 4,6	35,1 ± 3,0*	36,3 ± 4,9	35,0 ± 4,1*	p = 0,008	36,3 ± 4,1	35,0 ± 3,9*	36,4 ± 4,0	35,1 ± 4,1*	p = 0,007	
				p = 0,27						p = 0,41	
				p = 0,03						p = 0,01	
Peso (kg)	94,7 ± 13,3	91,2 ± 9,0†	94,0 ± 13,1	91,5 ± 8,1†	p = 0,009	92,4 ± 9,1	88,1 ± 7,2†	93,2 ± 8,0	89,0 ± 8,2†	p = 0,009	
				p = 0,31						p = 0,43	
				p =						p =	

					0,01					0,02
Masa grasa (kg)	41,5 ± 7,1	39,5 ± 7,0 <sup>†</sup>	39,6 ± 5,1	37,2 ± 4,8 <sup>†</sup>	p = 0,01 p = 0,46 p = 0,02	39,3 ± 0,1	37,3 ± 6,0 <sup>†</sup>	39,6 ± 7,2	36,6 ± 6,1 <sup>†</sup>	p = 0,01 p = 0,43 p = 0,03
CC (cm)	109,3 ± 7,1	106,1 ± 8,0 <sup>§</sup>	107,8 ± 8,0	105,0 ± 6,1 <sup>§</sup>	p = 0,01 p = 0,51 p = 0,02	108,5 ± 8,1	102,5 ± 3,9 <sup>§</sup>	109,3 ± 6,1	105,0 ± 6,3 <sup>§</sup>	p = 0,01 p = 0,54 p = 0,02
TAS (mm Hg )	126,1 ± 11,8	121,8 ± 9,1 <sup>  </sup>	130,1 ± 9,2	124,7 ± 8,0 <sup>  </sup>	p = 0,01 p = 0,34 p = 0,03	127,9 ± 4,8	123,9 ± 5,2 <sup>  </sup>	129,2 ± 3,1	125,1 ± 5,1 <sup>  </sup>	p = 0,01 p = 0,35 p = 0,02
TAD (mm Hg)	82,1 ± 5,0	80,0 ± 4,2	82,8 ± 4,9	82,1 ± 4,3	p = 0,41	82,7 ± 4,0	82,1 ± 3,0	83,7 ± 5,0	83,6 ± 4,1	p = 0,54

)					p =					p =
					0,54					0,70
					p =					p =
					0,56					0,46

IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; CC: circunferencia de la cintura; diferencias estadísticamente significativas en cada genotipo (\*IMC; †peso, ‡masa grasa; §CC; ¶TAS). No hay diferencias estadísticamente significativas entre diferentes genotipos.

Nutrición  
Hospitalaria

Variables	Rs670				P Tiempo Genoti po Genoti po x tiempo	Dieta M (n = 186)				p Tiempo Genoti po Genoti po x tiempo
	Dieta P (n = 174)					Dieta M (n = 186)				
	GG		GA + AA			GG		GA+AA		
	Basal	3 meses	Basal	3 meses		Basal	3 meses	Basal	3 meses	
Glucosa (mg/dl)	100,1 ± 9,1	98,1 ± 11,9	98,8 ± 7,0	96,5 ± 8,3	p = 0,50  p = 0,69  p = 0,28	101,3 ± 6,8	97,9 ± 9,1 <sup>§</sup>	101,9 ± 7,2	100,3 ± 9,1 <sup>§</sup>	p = 0,50  p = 0,69  p = 0,21
Colesterol total (mg/dl)	202,5 ± 31,8	197,5 ± 33,1	206,8 ± 11,7	195,3 ± 10,2	p = 0,05  p = 0,34  p = 0,10	199,8 ± 10,7	186,2 ± 13,2	210,6 ± 11,7	200,8 ± 9,2	p = 0,54  p = 0,69  p = 0,18
Colesterol- LDL (mg/dl)	130,8 ± 31,1	125,3 ± 30,1	127,1 ± 9,0	115,0 ± 8,2 	p = 0,03  p = 0,43  p = 0,02	116,8 ± 9,1	104,8 ± 13,4	133,4 ± 21,1	122,3 ± 9,4	p = 0,51  p = 0,60  p = 0,20
Colesterol- HDL (mg/dl)	49,5 ± 8,1	49,1 ± 7,4	54,5 ± 7,0*	57,1 5,2* <sup>§</sup>	p = 0,04  p = 0,50	51,7 ± 11,0	54,8 9,0	55,0 ± 8,0*	59,7 8,2* <sup>§</sup>	p = 0,03  p = 0,48

**Tabla II.**  
**Parámetros**  
**bioquímicos**  
**(media, DE)**

PCR: proteína C-reactiva. HOMA-IR: homeostasis model assessment; diferencias estadísticamente significativas en cada genotipo (<sup>†</sup>Insulina; <sup>‡</sup>HOMA-IR; <sup>§</sup>HDL colesterol; <sup>||</sup>LDL colesterol). \*Diferencias estadísticamente significativas entre diferentes genotipos.

Nutrición  
Hospitalaria

**Tabla III. Niveles de adipocitoquinas (media, DE)**



Variables	Rs670									
	Dieta P (n = 174)				P Tiempo Genoti po Genoti po x tiempo	Dieta M (n = 186)				p Tiempo Genoti po Genoti po x tiempo
	GG		GA + AA			GG		GA + AA		
	Basal	3 meses	Basal	3 meses	Basal	3 meses	Basal	3 meses		
Resistina (ng/dl)	3,8 ± 0,9	3,7 ± 1,0	3,9 ± 1,1	3,8 ± 1,4	p = 0,56  p = 0,70  p = 0,23	3,7 ± 1,9	3,1 ± 1,9	3,9 ± 1,0	3,5 ± 1,9	p = 0,69  p = 0,59  p = 0,21
Adiponecti na (ng/dl)	26,9 ± 7,1	25,4 ± 4,5	30,1 ± 12,10	25,9 ± 6,3	p = 0,54  p = 0,81  p = 0,34	40,1 ± 8,0	38,8 ± 4,1	38,6 ± 7,1	39,0 ± 4,8	p = 0,58  p = 0,63  p = 0,20
Leptina (ng/dl)	81,1 ± 26,0	67,9 ± 90,1*	82,1 ± 16,4	67,9 ± 14,3*	p = 0,02  p = 0,18  p = 0,01	95,3 ± 16,1	69,8 ± 100,5*	95,2 ± 7,4	70,9 ± 8,8*	p = 0,01  p = 0,11  p = 0,02

\* $p < 0,05$ , diferencias estadísticamente significativas en cada grupo.

