

FATORES GENÉTICOS, EPIGENÓMICOS, METAGENÓMICOS E CRONOBIOLOGÍ- COS DA OBESIDADE

A.R.
ARTIGO DE REVISÃOGENETIC, EPIGENOMIC, METAGENOMIC AND
CRONOBIOLOGICAL FACTORS OF OBESITY

¹ Divisão de Nutrição da Farmodéutica, Estrada Octávio Pato, Centro Empresarial Penedo Park, Armazém F2, Bloco A, 2785-723 S. Domingos de Rana, Portugal

Vanessa Pereira¹; Carina Rodrigues²; Filipa Cortez¹

RESUMO

A obesidade é uma doença multifatorial, para a qual contribuem múltiplos fatores genéticos (poligénica) e ambientais. É conhecido o seu papel como fator de risco para a diabetes *Mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias e certos tipos de cancro. O desenvolvimento tecnológico a que se assistiu nas últimas décadas permitiu ampliar em grande medida o nosso conhecimento sobre os mecanismos moleculares e celulares associados à sua fisiopatologia. Entre as “novas ciências” que emergiram, destaca-se a genómica nutricional, uma nova área de estudo que revela o papel do património genético individual e da interação gene-nutrimento no desenvolvimento da doença. Este artigo pretende apresentar uma revisão das novas abordagens no estudo da obesidade e discutir a importância desta temática na prevenção e tratamento da doença. O conhecimento da variabilidade interindividual no perfil genético, epigenómico, metagenómico e cronobiológico da obesidade permitirá o desenvolvimento de melhores ferramentas de diagnóstico e de tratamento da obesidade.

*Endereço para correspondência:

PALAVRAS-CHAVE

Cronobiologia, Genómica nutricional, Metagenómica, Nutrição, Obesidade

Vanessa Pereira
Divisão de Nutrição da Farmodéutica,
Estrada Octávio Pato, Centro Empresarial Penedo Park, Armazém F2, Bloco A, 2785-723 S. Domingos de Rana, Portugal
vanessapereira@farmodetica.com

ABSTRACT

Obesity is a multifactorial disease, which results from a combination of both genetic (polygenic) and environmental factors. Obesity is a well-established risk factor for type II diabetes *Mellitus*, cardiovascular disease, respiratory disease, and certain types of cancer. Technological development that has been observed in recent decades has allowed us to greatly expand our knowledge about molecular and cellular mechanisms associated to its pathophysiology. Among the “new sciences” that have emerged, nutritional genomics is a new area of study that reveals the role of individual genetic background and gene-nutrient interaction in obesity development.

Histórico do artigo:

Recebido a 18 de fevereiro de 2019
Aceite a 27 de maio de 2019

This article intends to present a review of the new approaches in the study of obesity and to discuss the importance of this knowledge in the prevention and treatment of the disease. The knowledge of interindividual variability in the genetic, epigenomic, metagenomic and chronobiological pattern of obesity will allow the development of better tools for diagnosis and treatment of obesity.

KEYWORDS

Chronobiology, Nutritional genomics, Metagenomics, Nutrition, Obesity

INTRODUÇÃO

A obesidade constitui atualmente uma pandemia, descrita como “globesidade” (1). A dieta e o exercício físico desempenham um papel importante no desenvolvimento da obesidade, no entanto, é aceite que fatores genéticos podem contribuir para 20 a 25% da variabilidade interindividual do peso corporal (2). A evolução da biologia molecular e a conclusão do Projeto Genoma Humano (3) impulsionaram o aparecimento de tecnologias que, coletivamente são denominadas *omics* (do inglês: *genomics*, *epigenomics*, *transcriptomics*, *proteomics*, *metabolomics*, etc.) (4) (Figura 1).

Da mesma forma que surgiu a genómica, o estudo do genoma completo de um organismo, apareceram também a transcriptómica e a proteómica que constituem

“plataformas” para o estudo do conjunto de RNA e proteínas de um organismo, respetivamente. Entre estas destaca-se o novo campo de investigação na área das ciências da nutrição: a genómica nutricional (4), a qual compreende a nutrigenética que estuda as variantes genéticas (genótipo) e a sua resposta ao padrão alimentar no contexto saúde/doença e a nutrigenómica que estuda a influência da nutrição na expressão genética (interação gene-nutrimento) (4). Ainda no domínio da genética, temos a epigenómica nutricional que estuda as alterações epigenéticas (modificações na atividade pós-transcricional de genes como a metilação e acetilação) que afetam a expressão genética mas que não resultam de variações na sequência de bases do DNA (4). O estudo do conjunto de metabolitos presentes numa célula, tecido ou organismo

denomina-se por metabolômica (5). Atualmente, a metabólica já se subdivide em lipidômica (conjunto de lípidos) e glicômica (conjunto de glicídios) (5). Recentemente, tem vindo a ganhar relevância o estudo do genoma coletivo do microbioma intestinal, o seu papel na produção de metabolitos e na extração de energia a partir de alimentos, cuja área de estudo é designada por metagenômica (6). Por outro lado, a cronobiologia, a ciência dos ritmos biológicos, que se dedica a estudar a relação entre o tempo cronológico e o tempo biológico bem como os efeitos que resultam da dessincronização entre estes (7), tem vindo a ser analisada na obesidade. Com estas novas áreas surge o conceito de Nutrição Personalizada (NP) (4, 8), que engloba informação fenotípica sobre o estado nutricional (dados antropométricos, bioquímicos, nível de atividade física, entre outros) e genética. Diferentes aspetos da NP estão apresentados na Figura 2.

Um dos principais objetivos da NP é identificar os subgrupos da população que irão beneficiar de recomendações nutricionais mais personalizadas e otimizar as recomendações generalizadas já existentes obtidas através de estudos epidemiológicos (4, 8).

O estudo de Zeevi e colaboradores (9) é um exemplo do potencial da NP. Os autores desenvolveram um algoritmo (integrava o historial clínico, parâmetros antropométricos, bioquímicos, hábitos alimentares, nível de atividade física e a composição da microflora intestinal) que teve sucesso na previsão das respostas glicémicas pós-prandiais individuais e na elaboração de dietas personalizadas para melhorar esse parâmetro.

Neste contexto, o que propomos neste artigo é uma breve revisão sobre as novas áreas de estudo que permitem criar uma visão holística na prevenção/tratamento da obesidade e comorbidades associadas.

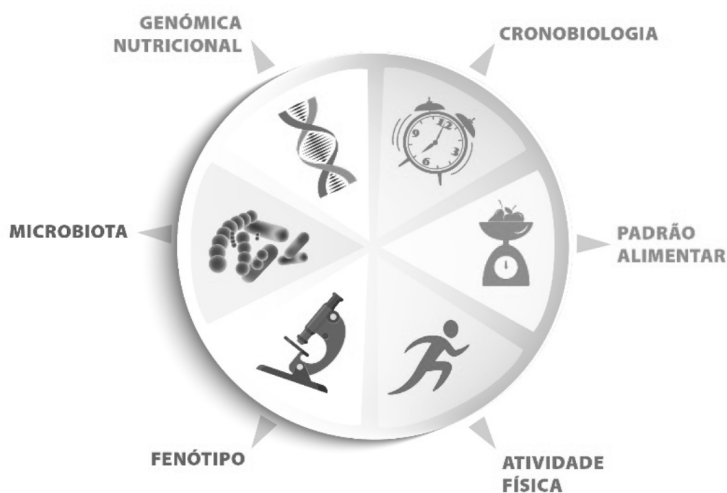
Figura 1

Esquema representativo das diferentes abordagens na obesidade incluindo as plataformas *omics* e a cronobiologia



Figura 2

Aspetos da Nutrição Personalizada (adaptado de Toro-Martín et al (8))



Genómica Nutricional

A obesidade é uma doença poligénica, que resulta de um ambiente obesogénico e de um genótipo suscetível (2). Sabemos que existe uma lacuna no tratamento da obesidade, pelo que são necessárias mais estratégias para debelar esta epidemia mundial (10). As intervenções nutricionais focada na alteração do padrão alimentar e aumento da atividade física para perda de peso têm demonstrado baixa efetividade a médio e longo prazo (11, 12). A variabilidade genética interindividual parece ser uma das principais razões para a ocorrência de diferenças entre os indivíduos de uma mesma população que partilham um mesmo ambiente, após uma intervenção nutricional padrão (10). A genómica nutricional estuda o impacto dos polimorfismos genéticos (polimorfismo de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphism*)) na susceptibilidade para o aparecimento de doenças e disfunções metabólicas (4).

Na última década, através dos estudos de associação genómica ampla (GWA, *Genome Wide Association Study*), vários SNP têm sido relacionados com a susceptibilidade para a obesidade, os quais podem ser agrupados consoante os sinais metabólicos em que estão envolvidos: regulação do apetite/saciedade, gasto energético, adipogénese, diferenciação de adipócitos e resistência insulínica (2, 8, 10). As interações entre as variantes polimórficas e a alimentação também estão relacionadas com as diferentes respostas a distintas intervenções nutricionais (13) (Tabela 1).

A genómica nutricional pretende contribuir para um aumento do conhecimento científico das bases genético-moleculares da obesidade e dos mecanismos moleculares através dos quais os fatores ambientais interagem com vias metabólicas específicas e conduzem ao fenótipo obesidade (10).

Epigenómica Nutricional

Tal como a predisposição genética, a epigenómica nutricional pode ajudar a explicar as diferenças interindividuais na susceptibilidade à obesidade (10, 14). Esta patologia pode ter a sua raiz na alimentação sub-ótima precoce (período periconcepcional e intra-uterino) devido a uma modificação transmissível e reversível na expressão de um gene sem alteração estrutural na sequência do DNA e, conseqüentemente, programar epigeneticamente o risco metabólico do bebé desenvolver obesidade na idade adulta (15). Um exemplo da implicação epigenética no desenvolvimento da obesidade e intolerância à glicose é o da influência da desnutrição materna. As crianças de mães holandesas desnutridas devido à II Guerra Mundial apresentaram uma redução no nível de metilação do gene de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-2), o que se traduziu num metabolismo muito mais

eficiente em armazenar energia, dando lugar a um “fenótipo poupador” (16). O aleitamento materno também tem impacto na programação metabólica. A leptina, um dos componentes bioativos do leite materno, é apontada como uma das substâncias responsável pela menor prevalência de obesidade em bebés alimentados com leite materno, quando comparados aos que receberam fórmula infantil. Tem sido sugerido que um perfil anormal nas concentrações de leptina pós-natal conduzem a um fenótipo mais propenso à obesidade na idade adulta devido a uma alteração na arquitetura dos circuitos neuronais hipotalâmicos (17). Estudos de intervenção nutricional têm demonstrado que as marcas de metilação do DNA (relacionadas com o controlo do apetite (18), inflamação (19) e ritmo circadiano (20)) são preditivas da redução do peso durante a restrição energética, indicando o seu papel na regulação do peso corporal. A epigenómica introduz os conceitos de reversibilidade e adaptabilidade, colocando o padrão alimentar como um dos principais responsáveis pela expressão alterada de genes relacionados com o excesso de peso (14). Além da alimentação, os poluentes orgânicos persistentes (xenobióticos) e as alterações no microbioma intestinal podem traduzir-se em conseqüências metabólicas através de mecanismos epigenéticos (21). Entender como os mecanismos epigenéticos contribuem para a transmissão transgeracional da obesidade, incluindo como a alimentação modula as marcas epigenéticas, é crucial para a elaboração de novas estratégias que permitam prevenir ou reverter a propensão programada no desenvolvimento da doença.

Metagenómica da Obesidade

A identificação e caracterização do microbioma e o seu papel na saúde e na doença tem sido tema de estudo nos últimos anos através de projetos de grande escala, o Projeto Internacional do Microbioma Humano e *Metagenomics of the Human Intestinal Tract* (6). O microbioma apresenta uma composição individual específica e contribui para a fisiopatologia da obesidade ao influenciar o balanço energético, o metabolismo da glicose e o estado de inflamação (endotoxemia metabólica subclínica) (6). Como muitas das diferenças fenotípicas entre indivíduos podem decorrer de especificidades da microbiota e não do genoma humano, a informação sobre o enterótipo de cada indivíduo contribui para intervenções alimentares mais personalizadas (6, 22). Estudos recentes têm demonstrado que a microbiota intestinal pode ser usada para prever a resposta glicémica individual pós-prandial (9, 23). No estudo de Zeevi e colaboradores (9), a presença de *Eubacterium rectale* associou-se a uma resposta glicémica pós-prandial inferior, o que demonstrou ser um fator positivo. A composição bacteriana adapta-se em resposta a

Tabela 1

Exemplos nutrigenéticos de interações polimorfismos-intervenções nutricionais envolvidas no risco de doença (13)

GENES	POLIMORFISMO	INTERVENÇÃO NUTRICIONAL	RESPOSTAS À INTERVENÇÃO NUTRICIONAL
FTO	rs1558902	Dieta Hiperproteica	Maior perda de peso
FTO	rs1558902	Dieta Hipolipídica	Menor redução nos níveis plasmáticos de insulina e insulinoresistência
APOA5	rs964184	Dieta Hipolipídica	Maior redução no Colesterol total e LDL
IRS1	rs2943641	Dieta rica em Hidratos de carbono	Maior redução a nível do peso corporal, nos níveis plasmáticos de insulina e insulinoresistência
DHCR7	rs12785878	Dieta Hiperproteica	Maior redução nos níveis plasmáticos de insulina e insulinoresistência
IL 6	rs2069827	Dieta Mediterrânica	Menor reganho de peso após redução ponderal
TFAP2B	rs987237	Dieta Hiperproteica	Maior reganho de peso após redução ponderal

FTO: Fat Mass and Obesity Associated (apresenta um papel importante na regulação do peso corporal e controlo do apetite); APOA5: Apolipoproteína A 5 (está envolvida no transporte e regulação da concentração de triglicéridos); IRS-1: Substrato do receptor de insulina (está associado à resposta periférica à insulina); DHCR7: 7-desidrocolesterol-reductase (participa na produção do colesterol, um precursor da vitamina D); IL 6: Interleucina 6 (está envolvida na resposta inflamatória); TFAP2B: Fator de transcrição AP 2 beta (é um regulador da expressão genética com influência sobre o transporte de glicose e metabolismo lipídico); LDL: Lipoproteína de baixa densidade

fatores nutricionais e à perda de peso, além de apresentar um papel preditivo promissor sobre a eficácia de uma estratégia terapêutica (24). A título de exemplo, um estudo verificou que quanto maior o rácio *Prevotella* spp: *Bacteroides* spp no *baseline*, maior a perda de peso e melhoria do fenótipo inflamatório metabólico (25), o que pode ser utilizado como um biomarcador precoce sobre o sucesso de um plano alimentar. Além da proporção de filos, interessa também a diversidade microbiana, uma vez que a diminuição da mesma (com contagem de genes reduzida) define um subgrupo de indivíduos que está em risco aumentado de distúrbios metabólicos (inflamação crónica de baixo grau, maior adiposidade e resistência à insulina) e de apresentar uma resposta menos favorável a uma intervenção nutricional em termos de perda de peso e fatores de risco cardiometabólicos (24). As novas tecnologias *omics* permitem monitorizar a composição do microbioma intestinal e o impacto do mesmo, não só no sucesso de uma intervenção nutricional mas também na identificação de novos biomarcadores de exposição a alimentos que aumentem a precisão da avaliação da adesão terapêutica (26). Um maior entendimento sobre a influência da flora intestinal no peso corporal permitirá otimizar o enterótipo individual através da manipulação de espécies microbianas intestinais específicas, com recurso ao uso de prébióticos, probióticos, simbióticos ou do transplante da microbiota (6). À semelhança do epigenoma, a plasticidade do microbioma explica o potencial das intervenções nutricionais e do estilo de vida na sua modulação como uma nova ferramenta contra a obesidade.

Cronobiologia da Obesidade

A cronobiologia estuda a interligação entre a nutrição e os ritmos circadianos, os quais são individuais e modulados por fatores genéticos. Nos últimos anos, tem-se demonstrado o impacto da cronobiologia na saúde e na doença, com a crononutrição a emergir como área de estudo das complexas relações entre a biologia circadiana, a nutrição e o metabolismo (7, 27). Situações que promovam alterações do ciclo circadiano, tal como trabalhar por turnos, *jet lag*, privação do sono e não respeitar o horário das refeições podem conduzir ao aparecimento de obesidade devido à perda da perceção dos ritmos internos e externos (7, 27). A esta dessincronização interna do sistema circadiano em ambos os níveis, central e periférico, dá-se o nome de cronodisrupção. Esta disrupção da expressão dos genes relógio conduz a um menor controlo sobre a saciedade, alteração do metabolismo glicose e da microflora intestinal e, consequentemente a distúrbios metabólicos (7, 27). Existe alguma expectativa relativamente aos resultados do *Big Breakfast Study* (27), um estudo que pretende compreender de que forma a distribuição energética ao longo do dia, a composição em macronutrientes de uma refeição e o horário afeta a regulação do estado ponderal, bem como determinar os mecanismos envolvidos no balanço energético e a sua influência na biologia circadiana. De acordo com a evidência atual, para potenciar a perda de peso, deve-se obter um maior aporte energético na fase inicial do dia, manter um padrão de refeições regulares e ter um sono reparador (27). A associação entre os SNP envolvidos com o ritmo circadiano e as suas interações com a alimentação podem ajudar a identificar os indivíduos mais suscetíveis ao aumento de peso e/ou maior dificuldade na perda e manutenção de peso quando ocorre cronodisrupção (27-29). Portanto, as novas estratégias terapêuticas no que toca ao emagrecimento deverão incorporar não só o aporte energético e a distribuição por macronutrientes, mas também o horário/frequência das refeições e a qualidade do sono.

ANÁLISE CRÍTICA

O conhecimento sobre a componente genética interindividual da obesidade e a utilização das tecnologias “*omics*” permitirão: 1) aprofundar o conhecimento sobre a fisiopatologia da obesidade e das suas comorbidades; 2) estratificar os indivíduos em subgrupos que necessitam de recomendações nutricionais específicas de acordo com as características fenotípicas e genotípicas; 3) identificar novos biomarcadores para estabelecer fenótipos metabólicos de risco (exemplo: marcadores de exposição a xenobióticos), permitindo atuar com estratégias de prevenção direcionadas; 4) estudar biomarcadores de adesão terapêutica, uma premissa importante para uma perda de peso efetiva e 5) conhecer novos componentes bioativos para elaborar alimentos funcionais e suplementos alimentares como coadjuvantes no tratamento da obesidade. Desta forma, as novas tecnologias *omics* têm como objetivo facilitar o diagnóstico nutricional, avaliar a efetividade das intervenções e dar a conhecer a adesão ao plano alimentar.

Existem diferentes projetos de grande escala, como o NUGENOB (30), DiOGenes (31), Food4Me (32) e DIETFITS (33) que investigam associações entre variantes genéticas, ingestão alimentar e a alteração do peso corporal. No entanto, de acordo com os resultados destes estudos, ainda não é possível demonstrar que adicionar informação genotípica à fenotípica pode melhorar a eficácia de um aconselhamento nutricional. Apesar das grandes expectativas para a integração deste conhecimento na Nutrição, existem dificuldades relacionadas com a competência dos profissionais de saúde para aplicarem adequadamente as novas abordagens genómicas. É urgente promover “literacia genética” entre estes profissionais, dando-lhes ferramentas para o diagnóstico e aconselhamento genético, como incluindo um módulo de genética nutricional na formação académica (34, 35).

Em relação aos testes genéticos disponíveis, parece existir uma atitude positiva generalizada entre o público para a utilização dos mesmos (36), porém, há uma preocupação crescente em relação à proteção e confidencialidade de dados, tal como o risco de discriminação. Desta forma, é necessário ter em conta as grandes limitações que ainda existem na translação de todo este conhecimento para a prática clínica bem como os aspetos sociais, éticos e legais envolvidos (37, 38). São ainda precisos mais estudos sobre a interação genes-dieta e gene-gene para compreender como diferentes genótipos respondem às intervenções nutricionais em relação à gestão do peso corporal (10, 13). Tal como avanços nas ferramentas de interpretação de dados (criação de algoritmos) para que os conhecimentos obtidos, a partir das diferentes tecnologias, possam resultar em planos alimentares com maior nível de personalização (9). Um conhecimento mais aprofundado sobre a genómica nutricional pretende amplificar o leque de opções em relação às estratégias para controlo do peso e encontrar novos alvos terapêuticos, auxiliando os profissionais de saúde a fornecer orientações mais direcionadas e efetivas no combate ao excesso de peso.

CONCLUSÕES

O avanço do conhecimento sobre a interindividualidade do padrão genético da obesidade tem como objetivo otimizar as ferramentas de diagnóstico e de tratamento, tendo em conta o enquadramento legal e os aspetos éticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hruby A, Hu FB The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673-89.

2. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci*. 2016;130(12):943–86.
3. Collins FS, Lander ES, Rogers J, Waterson RH. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004;431(7011):931–45.
4. Ferguson LR, De Caterina R, Görman U, Allayee H, Kohlmeier M, Prasad C, et al. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 - Fields of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2016;9(1):12–27.
5. Guasch-Ferré M, Bhupathiraju SN, Hu FB. Use of Metabolomics in Improving Assessment of Dietary Intake. *Clin Chem*. 2018;64(1):82–98.
6. Davis CD. The Gut Microbiome and Its Role in Obesity. *Nutr Today*. 2016;51(4):167–174.
7. Laermans J, Depoortere I. Chronobesity: Role of the circadian system in the obesity epidemic. *Obes Rev*. 2016;17(2):108–25.
8. de Toro-Martín J, Arsenault BJ, Després JP, Vohl MC. Precision Nutrition: A Review of Personalized Nutritional Approaches for the Prevention and Management of Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2017;9(8):913.
9. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell*. 2015;163(5):1079–95.
10. Goni L, Cuervo M, Milagro FI, Martínez JA. Future perspectives of personalized weight loss interventions based on nutrigenetic, epigenetic, and metagenomic data. *J Nutr*. 2016;146(4):905S–912S.
11. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, Wu P, Naji F, Siemieniuk RA, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;312(9):923–33.
12. Barte JCM, Ter Bogt NCW, Bogers RP, Teixeira PJ, Blissmer B, Mori TA, et al. Maintenance of weight loss after lifestyle interventions for overweight and obesity, a systematic review. *Obes Rev*. 2010; 11(12):899–906.
13. Ramos-lopez O, Milagro I, Chmurzynska A. Guide for Current Nutrigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2017;10(1-2):43–62.
14. Dijk SJ Van, Molloy PL, Varinli H, Morrison JL, Muhlhausler BS. Epigenetics and human obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(1):85–97.
15. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr*. 2004;23(6 Suppl):588S–595S.
16. Tobi EW, Slagboom PE, van Dongen J, Kremer D, Stein AD, Putter H, et al. Prenatal famine and genetic variation are independently and additively associated with DNA methylation at regulatory loci within IGF2/H19. *PLoS One* 2012;7(5):e37933.
17. Palou A, Sanchez J, Pico C. Nutrient-gene interactions in early life programming: leptin in breast milk prevents obesity later on in life. *Adv Exp Med Biol*. 2009;646:95–104.
18. Crujeiras AB, Campion J, Diaz-Lagares A, Milagro FI, Goyenechea E, Abete I, et al. Association of weight regain with specific methylation levels in the NPY and POMC promoters in leukocytes of obese men: a translational study. *Regul Pept*. 2013; 186:1–6.
19. Campión J, Milagro FI, Goyenechea E, Martínez JA. TNF- α Promoter Methylation as a Predictive Biomarker for Weight-loss Response. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(6):1293–7.
20. Samblas M, Milagro FI, Gomez-Abellan P, Martinez JA, Garaulet M. Methylation on the circadian gene *BMAL1* is associated with the effects of a weight loss intervention on serum lipid levels. *J Biol Rhythms*. 2016; 31(3):308–17.
21. Lopomo A, Burgio E, Migliore L. Epigenetics of Obesity. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;140:151–84.
22. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Paslier D Le, Batto J, Bertalan M, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2013;473(7346):174–80.
23. Mendes-Soares H, Raveh-Sadka T, Azulay S, Edens K, Ben-Shlomo Y, Cohen Y et al. Assessment of a personalized approach to predicting postprandial glycemic responses to food among individuals without diabetes. *JAMA Netw Open*. 2019;2(2):e188102.
24. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500:541–6.
25. Hjorth MF, Roager HM, Larsen TM, Poulsen SK, Licht TR, Bahl MI, Zohar Y, Astrup A. Pre-treatment microbial Prevotella-to-Bacteroides ratio, determines body fat loss success during a 6-month randomized controlled diet intervention. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(3):580–583.
26. Gutierrez-Diaz I, Fernandez-Navarro T, Salazar N, Bartolomé B, Moreno-Arribas MV, de Andres-Galiana EJ, et al. Adherence to a Mediterranean diet influences the fecal metabolic profile of microbial-derived phenolics in a Spanish cohort of middle-age and older people. *J Agric Food Chem*. 2017;65(3):586–595.
27. Ruddick-Collins LC, Johnston JD, Morgan PJ, Johnstone AM. The Big Breakfast Study: Chrono-nutrition influence on energy expenditure and bodyweight. *Nutr Bull*. 2018;43(2):174–83.
28. Valladares M, Obregón AM, Chaput JP. Association between genetic variants of the clock gene and obesity and sleep duration. *J Physiol Biochem*. 2015; 71(4):855–60.
29. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar JJ, Lee YC, Ordovás JM, Scheer FA. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(4):604–11.
30. Sorensen TI, Boutin P, Taylor MA, Larsen LH, Verdich C, Petersen L, et al. Genetic polymorphisms and weight loss in obesity: A randomised trial of hypo-energetic high-versus low-fat diets. *PLoS Clin Trials*. 2006;1(2):e12.
31. Larsen LH, Angquist L, Vimalaswaran KS, Hager J, Viguerie N, Loos RJ, et al. Analyses of single nucleotide polymorphisms in selected nutrient-sensitive genes in weight-regain prevention: The DIOGENES study. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(5):1254–60.
32. Celis-Morales C, Livingstone, KM; Marsaux, CF; Forster, H; O'Donovan, CB; Woolhead, C; et al. Design and baseline characteristics of the Food4Me study: A web-based randomised controlled trial of personalised nutrition in seven European countries. *Genes Nutr*. 2015;10(1):450.
33. Gardner CD; Trepanowski JF; Del Gobbo LC; Hauser ME; Rigdon J; Ioannidis JPA; et al. Effect of Low-Fat vs Low-Carbohydrate Diet on 12-Month Weight Loss in Overweight Adults and the Association with Genotype Pattern or Insulin Secretion: The DIETFITS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(7):667–679.
34. Brunham LR, Hayden MR. Medicine. Whole-genome sequencing: the new standard of care? *Science*. 2012;1;336(6085):1112–3.
35. Prasad C, Imrhan V, Rew M. Introducing nutritional genomics teaching in under-graduated dietetic curricula. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2011;4(3):165–72.
36. Stewart-Knox BJ, Bunting BP, Gilpin S, Parr HJ, Pinhao S, Strain JJ, et al: Attitudes toward genetic testing and personalised nutrition in a representative sample of European consumers. *Br J Nutr*. 2009;101: 982–989.
37. San-Cristobal R, Milagro FI, Martínez JA. Future challenges and present ethical considerations in the use of personalized nutrition based on genetic advice. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113(11):1447–54.
38. Xinghua Shi e Xintao Wu. An overview of human genetic privacy. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1387(1):61–72.