

# Bölüm 8

## BESLENME VE GENETİK

Duygu ONUR CURA<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Tüketilen gıda ürünlerinin bireyler üzerinde farklı etkiler gösterdiği bilinmektedir. Genetik bilimindeki ilerlemelerle birlikte, bu bireyler arası farklılıklara neden olabileceği düşünülen genetik varyasyonlar saptanmaya başlanmıştır. Saptanan varyasyonların diyetle yanıtta değişikliklerle ilişkisi gösterilmesiyle birlikte beslenme genetiği çalışmaları hız kazanmıştır. Bu bölümde beslenmenin genetikle ilişkisi, hastalıklara yatkınlıktaki rolü irdelenmiş ve kişiselleştirilmiş beslenmeyle ilgili güncel veriler sunulmuştur.

### NUTRİGENETİK VE NUTRİGENOMİK

Genetik bilgiyi tümüyle barındıran DNA, nükleotid dizilerinden oluşur ve hücre çekirdeğinde, kromozomlar halinde paketlenmiş olarak bulunur. Her kromozom yüzlerce ya da binlerce gen içerir. Genler, proteinleri kodlayarak fizyolojik işlevlerin sürdürülmesini sağlar. Tüm hücrelerimizde aynı DNA'yı taşıyor olduğumuz halde farklı dokulara ait özelleşmiş hücreler farklı işlevlere sahiptir. Bunun nedeni ise hücre tipine bağlı olarak gen ifadesinin (ekspresyonunun) değişmesidir.

Genetik varyasyonlar, bireyler arası farklılıkların oluşumunda görev alan nükleotid dizisinin

deki değişikliklerdir. Bu genetik varyasyonlardan en yaygın olanı tek nükleotid değişimidir (SNP: Single Nucleotide Polimorphism). İki bireyin DNA dizisi karşılaştırıldığında her 1000 nükleotidde 1 nükleotidin farklılık gösterdiği bilinmektedir (1). SNP'ler çoğunlukla doğrudan bir hastalığa neden olmayıp hastalığa yatkınlıkla ilişkilidir. Bir diğer varyasyon, insersiyon delesyon polimorfizmleridir (indels). Bunlar bir ya da iki nükleotidin diziyeye eklenmesi ya da çıkarılması şeklindedir. İki, üç ya da dört nükleotidin ardışık tekrarları şeklinde oluşan mikrosatellitler de bu grup varyasyonlardandır. Nükleotid ünitelerinin farklı sayıda tekrarları nedeniyle kısa tandem tekrar polimorfizmi (STR) olarak da adlandırılırlar. Genomda 200 baz çiftinden 1,5 Megabaza kadar değişen büyüklükteki tekrar dizilerinin sayısal olarak değişim gösterdiği kopya sayısı değişiklikleri (CNV: Copy Number Variation) de bireyler arası farklılıkların oluşmasını sağlayan diğer bir varyasyon şeklidir (1,2).

Nutrigenetik, genetik varyasyonların beslenme üzerine olan etkisini inceler (3). Mevcut varyasyonların hastalıklara yatkınlık ile ilişkisi saptanarak uygun beslenme stilleri oluşturulabilir. Örneğin fenilketonüri, diyet yönetimi ile tedavi edilebilen, fenilalanin hidroksilaz enzimini kodlayan *PAH* genindeki mutasyonlar sonucu

<sup>1</sup> Tıbbi Genetik Uzmanı, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, duyguonur\_05@hotmail.com

Ticari kişiselleştirilmiş beslenme müdahalelerinin çoğu, internet üzerinden tüketiciye doğrudan sağlanmaktadır. Bu tür şirketler tarafından kullanılan kanıtların güvenilirliği belirsizdir. Uygun olmayan diyet değişikliği, tüketicinin sağlığına ve finansmanına zarar verebilir. Genotip temelli diyet önerilerinin bilimsel geçerliliğini ve kanıtlarını değerlendirmek için kullanılacak kılavuzlar mevcuttur (83). Halka açık ve bilimsel açıdan güvenilir tavsiyelere bu kılavuzlar üzerinden ulaşmak mümkündür.

Beslenme ve diyet akademisi, kronik hastalıklara yönelik diyet tavsiyesinde bulunmak için genetik testlerin rutin uygulamalarda henüz kullanıma hazır olmadığını belirtmektedir (81). Çalışmaların çoğu tek bir gıda bileşeninin etkileşimini araştırmaktadır. Oysaki bir öğünde çok sayıda farklı besin tüketilmektedir (82). Diyetle ilişkilendirilmiş varyantların tümü tanımlanmış olsa bile çevresel faktörlerle beraber bireysel yanıtın ne şekilde olacağı bilinmemektedir. Genetik bilginin ticarileştirilmesinin getireceği etik ve yasal sorunlar da göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca nutrigenomik verilerin halk sağlığı düzeyinde nasıl uygulanacağı da açık değildir (80).

Sonuç olarak; diyetin bazı bireylerde ve belirli durumlarda çok sayıda hastalığa yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Beslenme genetiği ile ilgili çalışmalar, hangi gıda ürünlerinin hangi mekanizma üzerinden ne şekilde etki ettiğini ve bireylerdeki hastalığa yatkınlık düzeyini araştırmaktadır (35). Bu çalışmalar, hastalıkların önlenmesi ya da kontrol altına alınmasını, yaşam kalitesini iyileştirmeyi ve sağlıklı yaşlanmayı gerçekleştirebilecek daha verimli bireysel diyet düzenleme stratejileri elde etmeyi amaçlamaktadır (84). Diyet bileşenlerinin etkisi, genetik varyantlar üzerinden ya da doğrudan gen ifadesini değiştirerek ortaya çıkmaktadır (8,59). Diyetle ilişkilendirilmiş hastalıklara yatkınlığa neden olan çok sayıda genomik veri elde edilmiş olsa da bu verilerin rutin diyet programlarına bütünüyle uygulanması şimdilik mümkün görünmemektedir (59).

Özellikle çok sayıda genin rol aldığı ve çevresel faktörlerin hastalığın oluşumunda etkili olduğu hastalıklara yönelik birçok GWAS verisi mevcuttur. Diyetin bu hastalıkların oluşumundaki rolünü araştıran çalışmaların çoğu GWAS ile tanımlanan varyantlar üzerinden yürütülmektedir. Ayrıca GRS'ler üzerinden birden çok SNP'in diyet etkileşimi sonucu hastalığın oluşumuna etkisini de araştırmak mümkündür. Daha doğru ve uygulanabilir sonuçlar için tasarlanan çalışmalar, geniş örneklem büyüklüğüne ve uygun deney tasarımlarına sahip olacak şekilde planlanmalıdır (84). Ayrı kohortlarla tekrarlanan çalışmalar sonucu istatistiksel olarak anlamlı ve tutarlı verilerin elde edilmesi gen-diyet etkileşimleri için güçlü kanıtlara ulaşmamızı sağlayacaktır. Ayrıca, nutrisyonel genomik araştırmaların yanı sıra proteomik, metabolomik, metagenomik gibi çoklu "omik" teknolojileri kullanılarak gıda ürünlerinin bireylerdeki net etkisini görmeye yönelik bütüncül araştırmalarla daha uygun beslenme stratejileri geliştirilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. (2016). Human Genetic Diversity: Mutation and Polymorphism. In. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine* (8th ed., pp. 43-57). Canada: Elsevier Inc.
2. Strachan T, Read AP. (2011). Human Genetic Variability and Its Consequences. In. *Human Molecular Genetics* (4th ed., pp. 405-441). United States: Garland Science/Taylor & Francis Group.
3. Simopoulos AP. Nutrigenetics/Nutrigenomics. *Annu Rev Public Health*. 2010;31:53-68. doi:10.1146/annurev.publhealth.031809.130844.
4. Al Hafid N, Christodoulou J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Transl Pediatr*. 2015;4(4):304-317. doi:10.3978/j.issn.2224-4336.2015.10.07.
5. Lodish H, Berk A, Kaiser CA, et al. (2013). Epigenetic regulation of Transcription. In. *Molecular Cell Biology* (7th ed., pp. 327-336). United States: W.H. Freeman and Company.
6. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. (2016). The Human Genome: Gene Structure and Function. In. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine* (8th ed., pp. 21-43). Canada: Elsevier Inc.
7. Yiannakopoulou EC. Targeting DNA methylation with green tea catechins. *Pharmacology*. 2015;95(3-4):111-116. doi:10.1159/000375503.

8. Fenech M, El-Sohehy A, Cahill L, et al. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2011;4(2):69-89. doi:10.1159/000327772.
9. Dauncey MJ. Recent advances in nutrition, genes and brain health. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(4):581-591. doi:10.1017/S0029665112000237.
10. Mathers JC. Nutrigenomics in the modern era. *Proc Nutr Soc*. 2017;76(3):265-275. doi:10.1017/S002966511600080X.
11. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, et al. 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. doi:10.1159/000477729.
12. Rukh G, Sonestedt E, Melander O, et al. Genetic susceptibility to obesity and diet intakes: association and interaction analyses in the Malmo Diet and Cancer Study. *Genes Nutr*. 2013;8(6):535-547. doi:10.1007/s12263-013-0352-8.
13. Chang X, Dorajoo R, Sun Y, et al. Gene-diet interaction effects on BMI levels in the Singapore Chinese population. *Nutr J*. 2018;17(1):31. doi:10.1186/s12937-018-0340-3.
14. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197-206. doi:10.1038/nature14177.
15. Yang H, An JJ, Sun C, et al. Regulation of Energy Balance via BDNF Expressed in Nonparaventricular Hypothalamic Neurons. *Mol Endocrinol*. 2016;30(5):494-503. doi:10.1210/me.2015-1329.
16. Ried JS, Jeff MJ, Chu AY, et al. A principal component meta-analysis on multiple anthropometric traits identifies novel loci for body shape. *Nat Commun*. 2016;7:13357. doi:10.1038/ncomms13357.
17. Hruby A, Manson JE, Qi L, et al. Determinants and Consequences of Obesity. *Am J Public Health*. 2016;106(9):1656-1662. doi:10.2105/AJPH.2016.303326.
18. Heianza Y, Qi L. Gene-Diet Interaction and Precision Nutrition in Obesity. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4). doi:10.3390/ijms18040787.
19. Nettleton JA, Follis JL, Ngwa JS, et al. Gene x dietary pattern interactions in obesity: analysis of up to 68 317 adults of European ancestry. *Hum Mol Genet*. 2015;24(16):4728-4738. doi:10.1093/hmg/ddv186.
20. Loos RJ, Yeo GS. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(1):51-61. doi:10.1038/nrendo.2013.227.
21. Speakman JR. The 'Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance. *Curr Obes Rep*. 2015;4(1):73-91. doi:10.1007/s13679-015-0143-1.
22. Karra E, O'Daly OG, Choudhury AI, et al. A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsiveness. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3539-3551. doi:10.1172/JCI44403.
23. Phillips CM, Kesse-Guyot E, McManus R, et al. High dietary saturated fat intake accentuates obesity risk associated with the fat mass and obesity-associated gene in adults. *J Nutr*. 2012;142(5):824-831. doi:10.3945/jn.111.153460.
24. Vimalaswaran KS, Bodhini D, Lakshmi Priya N, et al. Interaction between FTO gene variants and lifestyle factors on metabolic traits in an Asian Indian population. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13:39. doi:10.1186/s12986-016-0098-6.
25. Papoutsakis C. Gene-Diet Interactions and Obesity Indices. *Current Nutrition Reports*. 2012;1(3):142-152. doi:https://doi.org/10.1007/s13668-012-0019-x.
26. Corella D, Arregui M, Coltell O, et al. Association of the LCT-13910C>T polymorphism with obesity and its modulation by dairy products in a Mediterranean population. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(8):1707-1714. doi:10.1038/oby.2010.320.
27. Qi L. Gene-diet interaction and weight loss. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(1):27-34. doi:10.1097/MOL.0000000000000037.
28. Zhang D, Li Z, Wang H, et al. Interactions between obesity-related copy number variants and dietary behaviors in childhood obesity. *Nutrients*. 2015;7(4):3054-3066. doi:10.3390/nu7043054.
29. Heianza Y, Qi L. Impact of Genes and Environment on Obesity and Cardiovascular Disease. *Endocrinology*. 2019;160(1):81-100. doi:10.1210/en.2018-00591.
30. Do R, Xie C, Zhang X, et al. The effect of chromosome 9p21 variants on cardiovascular disease may be modified by dietary intake: evidence from a case/control and a prospective study. *PLoS Med*. 2011;8(10):e1001106. doi:10.1371/journal.pmed.1001106.
31. Zheng Y, Li Y, Huang T, et al. Sugar-sweetened beverage intake, chromosome 9p21 variants, and risk of myocardial infarction in Hispanics. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1179-1184. doi:10.3945/ajcn.115.107177.
32. Hindy G, Ericson U, Hamrefors V, et al. The chromosome 9p21 variant interacts with vegetable and wine intake to influence the risk of cardiovascular disease: a population based cohort study. *BMC Med Genet*. 2014;15:1220. doi:10.1186/s12881-014-0138-x.
33. Hannon BA, Khan NA, Teran-Garcia M. Nutrigenetic Contributions to Dyslipidemia: A Focus on Physiologically Relevant Pathways of Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Nutrients*. 2018;10(10). doi:10.3390/nu10101404.
34. Bouchard-Mercier A, Rudkowska I, Lemieux S, et al. Polymorphisms in genes involved in fatty acid beta-oxidation interact with dietary fat intakes to modulate the plasma TG response to a fish oil supplementation. *Nutrients*. 2014;6(3):1145-1163. doi:10.3390/nu6031145.
35. Voruganti VS. Nutritional Genomics of Cardiovascular Disease. *Curr Genet Med Rep*. 2018;6(2):98-106. doi:10.1007/s40142-018-0143-z.
36. Schuler R, Osterhoff MA, Frahnow T, et al. High-Saturated-Fat Diet Increases Circulating Angiotensin-Converting Enzyme, Which Is Enhanced by the rs4343 Polymorphism Defining Persons at Risk of Nutrient-Dependent Increases of Blood Pressure. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(1). doi:10.1161/JAHA.116.004465.

37. Zhang X, Qi Q, Liang J, et al. Neuropeptide Y promoter polymorphism modifies effects of a weight-loss diet on 2-year changes of blood pressure: the preventing overweight using novel dietary strategies trial. *Hypertension*. 2012;60(5):1169-1175. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197855.
38. Corella D, Ordovas JM. Aging and cardiovascular diseases: the role of gene-diet interactions. *Ageing Res Rev*. 2014;18:53-73. doi:10.1016/j.arr.2014.08.002.
39. Miranda AM, Steluti J, Norde MM, et al. The association between genetic risk score and blood pressure is modified by coffee consumption: Gene-diet interaction analysis in a population-based study. *Clin Nutr*. 2019;38(4):1721-1728. doi:10.1016/j.clnu.2018.07.033.
40. Ortega A, Berna G, Rojas A, et al. Gene-Diet Interactions in Type 2 Diabetes: The Chicken and Egg Debate. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6). doi:10.3390/ijms18061188.
41. Cornelis MC. Gene-Diet Interactions in Type 2 Diabetes. *Current Nutrition Reports*. 2014;3(4):302-323. doi:https://doi.org/10.1007/s13668-014-0095-1.
42. Berna G, Oliveras-Lopez MJ, Jurado-Ruiz E, et al. Nutrigenetics and nutrigenomics insights into diabetes etiopathogenesis. *Nutrients*. 2014;6(11):5338-5369. doi:10.3390/nu6115338.
43. Hindy G, Mollet IG, Rukh G, et al. Several type 2 diabetes-associated variants in genes annotated to WNT signaling interact with dietary fiber in relation to incidence of type 2 diabetes. *Genes Nutr*. 2016;11:6. doi:10.1186/s12263-016-0524-4.
44. InterAct C. Investigation of gene-diet interactions in the incretin system and risk of type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia*. 2016;59(12):2613-2621. doi:10.1007/s00125-016-4090-5.
45. Kanoni S, Nettleton JA, Hivert MF, et al. Total zinc intake may modify the glucose-raising effect of a zinc transporter (SLC30A8) variant: a 14-cohort meta-analysis. *Diabetes*. 2011;60(9):2407-2416. doi:10.2337/db11-0176.
46. Rutter GA, Chimienti F. SLC30A8 mutations in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(1):31-36. doi:10.1007/s00125-014-3405-7.
47. Patel CJ, Chen R, Kodama K, et al. Systematic identification of interaction effects between genome- and environment-wide associations in type 2 diabetes mellitus. *Hum Genet*. 2013;132(5):495-508. doi:10.1007/s00439-012-1258-z.
48. Zheng JS, Arnett DK, Parnell LD, et al. Modulation by dietary fat and carbohydrate of IRS1 association with type 2 diabetes traits in two populations of different ancestries. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2621-2627. doi:10.2337/dc12-2607.
49. Zheng JS, Parnell LD, Smith CE, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D, IRS1 variant rs2943641, and insulin resistance: replication of a gene-nutrient interaction in 4 populations of different ancestries. *Clin Chem*. 2014;60(1):186-196. doi:10.1373/clinchem.2013.215251.
50. Fisher E, Schreiber S, Joost HG, et al. A two-step association study identifies CAV2 rs2270188 single nucleotide polymorphism interaction with fat intake in type 2 diabetes risk. *J Nutr*. 2011;141(2):177-181. doi:10.3945/jn.110.124206.
51. Mico V, Diez-Ricote L, Daimiel L. Nutrigenetics and Nutrigenomics of the Circadian System: The Time for Human Health. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):299. doi:10.3390/ijms17030299.
52. Koochakpoor G, Hosseini-Esfahani F, Daneshpour MS, et al. Effect of interactions of polymorphisms in the Melanocortin-4 receptor gene with dietary factors on the risk of obesity and Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetic Medicine*. 2016;33(8):1026-1034. doi:10.1111/dme.13052.
53. Gomez-Delgado F, Alcalá-Díaz JF, García-Ríos A, et al. Polymorphism at the TNF-alpha gene interacts with Mediterranean diet to influence triglyceride metabolism and inflammation status in metabolic syndrome patients: From the CORDIOPREV clinical trial. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(7):1519-1527. doi:10.1002/mnfr.201300723.
54. Fenwick PH, Jeejeebhoy K, Dhaliwal R, et al. Lifestyle genomics and the metabolic syndrome: A review of genetic variants that influence response to diet and exercise interventions. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;1-12. doi:10.1080/10408398.2018.1437022.
55. Phillips CM. Nutrigenetics and metabolic disease: current status and implications for personalised nutrition. *Nutrients*. 2013;5(1):32-57. doi:10.3390/nu5010032.
56. García-Ríos A, Alcalá-Díaz JF, Gomez-Delgado F, et al. Beneficial effect of CETP gene polymorphism in combination with a Mediterranean diet influencing lipid metabolism in metabolic syndrome patients: CORDIOPREV study. *Clin Nutr*. 2018;37(1):229-234. doi:10.1016/j.clnu.2016.12.011.
57. Kim Y, Lee M, Lim Y, et al. The gene-diet interaction, LPL PvuII and HindIII and carbohydrate, on the criteria of metabolic syndrome: KMSRI-Seoul Study. *Nutrition*. 2013;29(9):1115-1121. doi:10.1016/j.nut.2013.02.014.
58. Coltell O, Asensio EM, Sorli JV, et al. Genome-Wide Association Study (GWAS) on Bilirubin Concentrations in Subjects with Metabolic Syndrome: Sex-Specific GWAS Analysis and Gene-Diet Interactions in a Mediterranean Population. *Nutrients*. 2019;11(1). doi:10.3390/nu11010090.
59. Elsamanoudy AZ, Mohamed Neamat-Allah MA, Hisham Mohammad FA, et al. The role of nutrition related genes and nutrigenetics in understanding the pathogenesis of cancer. *J Microsc Ultrastruct*. 2016;4(3):115-122. doi:10.1016/j.jmau.2016.02.002.
60. Simonds NI, Ghazarian AA, Pimentel CB, et al. Review of the Gene-Environment Interaction Literature in Cancer: What Do We Know? *Genet Epidemiol*. 2016;40(5):356-365. doi:10.1002/gepi.21967.
61. Theodoratou E, Timofeeva M, Li X, et al. Nature, Nurture, and Cancer Risks: Genetic and Nutritional Contributions to Cancer. *Annu Rev Nutr*. 2017;37:293-320. doi:10.1146/annurev-nutr-071715-051004.
62. Ding W, Zhou DL, Jiang X, et al. Methionine synthase A2756G polymorphism and risk of colorectal adenoma and cancer: evidence based on 27 studies. *PLoS One*. 2013;8(4):e60508. doi:10.1371/journal.pone.0060508.
63. Zamora-Ros R, Shivappa N, Steck SE, et al. Dietary inflammatory index and inflammatory gene intera-

- ctions in relation to colorectal cancer risk in the Bellvitge colorectal cancer case-control study. *Genes Nutr.* 2015;10(1):447. doi:10.1007/s12263-014-0447-x.
64. Alonso-Molero J, Gonzalez-Donquiles C, Palazuelos C, et al. The RS4939827 polymorphism in the SMAD7 GENE and its association with Mediterranean diet in colorectal carcinogenesis. *BMC Med Genet.* 2017;18(1):122. doi:10.1186/s12881-017-0485-5.
  65. Bi H, Tian T, Zhu L, et al. Copy number variation of E3 ubiquitin ligase genes in peripheral blood leukocyte and colorectal cancer. *Sci Rep.* 2016;6:29869. doi:10.1038/srep29869.
  66. Kim J, Cho YA, Choi WJ, et al. Gene-diet interactions in gastric cancer risk: a systematic review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9600-9610. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9600.
  67. Kotepui M. Diet and risk of breast cancer. *Contemp Oncol (Pozn).* 2016;20(1):13-19. doi:10.5114/wo.2014.40560.
  68. Kakkoura MG, Loizidou MA, Demetriou CA, et al. The synergistic effect between the Mediterranean diet and GSTP1 or NAT2 SNPs decreases breast cancer risk in Greek-Cypriot women. *Eur J Nutr.* 2017;56(2):545-555. doi:10.1007/s00394-015-1099-3.
  69. Phukan RK, Saikia BJ, Borah PK, et al. Role of household exposure, dietary habits and glutathione S-Transferases M1, T1 polymorphisms in susceptibility to lung cancer among women in Mizoram India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(7):3253-3260. doi:10.7314/apjcp.2014.15.7.3253.
  70. Koda M, Iwasaki M, Yamano Y, et al. Association between NAT2, CYP1A1, and CYP1A2 genotypes, heterocyclic aromatic amines, and prostate cancer risk: a case control study in Japan. *Environ Health Prev Med.* 2017;22(1):72. doi:10.1186/s12199-017-0681-0.
  71. Bouchard-Mercier A, Paradis AM, Rudkowska I, et al. Associations between dietary patterns and gene expression profiles of healthy men and women: a cross-sectional study. *Nutr J.* 2013;12:24. doi:10.1186/1475-2891-12-24.
  72. Desai M, Jellyman JK, Ross MG. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(4):633-641. doi:10.1038/ijo.2015.13.
  73. Jang H, Serra C. Nutrition, epigenetics, and diseases. *Clin Nutr Res.* 2014;3(1):1-8. doi:10.7762/cnr.2014.3.1.1.
  74. Remely M, Stefanska B, Lovrecic L, et al. Nutriepigenomics: the role of nutrition in epigenetic control of human diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(4):328-333. doi:10.1097/MCO.000000000000180.
  75. Hou TY, Davidson LA, Kim E, et al. Nutrient-Gene Interaction in Colon Cancer, from the Membrane to Cellular Physiology. *Annu Rev Nutr.* 2016;36:543-570. doi:10.1146/annurev-nutr-071715-051039.
  76. Kasubuchi M, Hasegawa S, Hiramatsu T, et al. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients.* 2015;7(4):2839-2849. doi:10.3390/nu7042839.
  77. Oike H, Oishi K, Kobori M. Nutrients, Clock Genes, and Chrononutrition. *Curr Nutr Rep.* 2014;3:204-212. doi:10.1007/s13668-014-0082-6.
  78. Jakubowicz D, Wainstein J, Landau Z, et al. Influences of Breakfast on Clock Gene Expression and Postprandial Glycemia in Healthy Individuals and Individuals With Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1573-1579. doi:10.2337/dc16-2753.
  79. Patel SA, Velingkaar N, Makwana K, et al. Calorie restriction regulates circadian clock gene expression through BMAL1 dependent and independent mechanisms. *Sci Rep.* 2016;6:25970. doi:10.1038/srep25970.
  80. Ferguson LR, De Caterina R, Gorman U, 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. doi:10.1159/000445350.
  81. Ordovas JM, Ferguson LR, Tai ES, et al. Personalised nutrition and health. *BMJ.* 2018;361:bmj k2173. doi:10.1136/bmj.k2173.
  82. Kohlmeier M, De Caterina R, Ferguson LR, et al. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalized Nutrition: Part 2 - Ethics, Challenges and Endeavors of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2016;9(1):28-46. doi:10.1159/000446347.
  83. Grimaldi KA, van Ommen B, Ordovas JM, et al. Proposed guidelines to evaluate scientific validity and evidence for genotype-based dietary advice. *Genes Nutr.* 2017;12:35. doi:10.1186/s12263-017-0584-0.
  84. Pena-Romero AC, Navas-Carrillo D, Marin F, et al. The future of nutrition: Nutrigenomics and nutrigenetics in obesity and cardiovascular diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;58(17):3030-3041. doi:10.1080/10408398.2017.1349731.