

Διατροφογονιδιωματική: Πραγματικότητα και προοπτικές

Μαρία – Ασημίνα Γεωργίου, Γεώργιος Π. Πατρινός

Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πάτρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κατευθυντήριες γραμμές πάνω στη διατροφή είναι γενικά γνωστές, αδιαμφισβήτητα χρήσιμες, ωστόσο περιορισμένα και απρόβλεπτα αποτελεσματικές όταν απευθύνονται σε όλους, ανεξαιρέτως βιολογικών ιδιαιτεροτήτων. Η συχνότητα εκδήλωσης νόσων σχετικών με την διατροφή, όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και καρδιολογικές δυσλειτουργίες, αποτελούν έναυσμα για μια βαθύτερη μελέτη και για την πρόταση μιας κατάλληλης, εξατομικευμένης διατροφής αντί της τρέχουσας πρακτικής «μία διαιτητική προσέγγιση για όλους». Έρευνες της τελευταίας δεκαετίας, κυρίως ανάμεσα

σε δίδυμα άτομα, έχουν καταφέρει να καλύψουν κάποια κενά στη γνώση της γενετικής προδιάθεσης για επιβαρυνμένες βιοαποκρίσεις σε δεδομένα τρόφιμα, ωστόσο χωρίς επαρκή ισχύ για διαγνωστική ή θεραπευτική αξιοποίησή τους. Η διαπίστωση ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου και το γονιδίωμά της, όχι μόνο διαφέρουν εξαιρετικά έντονα ανάμεσα στα άτομα, αλλά επίσης έχουν ρόλο σε πληθώρα βιολογικών αποκρίσεων σε συστατικά τροφής, ίσως αποτελεί ένα νέο κομμάτι του παζλ της εξατομικευμένης διατροφής, που η επιστήμη της διατροφογονιδιωματικής καλείται να λύσει εν καιρώ.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Διατροφογονιδιωματική, γενετική προδιάθεση, εντερικό μικροβίωμα, διατροφή, παχυσαρκία

Εισαγωγή

Η παχυσαρκία, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ορίζεται ως η μη φυσιολογική ή υπέρμετρη συσσώρευση λίπους που μπορεί να αποβεί βλαβερή για την υγεία. Αποτελεί ένα από τα πιο συνήθη και σύνθετα προβλήματα υγείας παγκοσμίως, με ιδιαίτερα έντονη παρουσία στις Ηνωμένες Πολι-

τείες της Αμερικής [1, 2]. Η έκταση και η εμμονή του φαινομένου καθιστά εμφανές το γεγονός ότι, καμία διατροφική αγωγή δεν είναι επαρκώς αποτελεσματική για όλους. Βεβαίως, η κατανάλωση θερμίδων, η παρουσία ή απουσία σωματικής άσκησης και η μεταξύ τους ισορροπία, αποτελούν παράγοντες στην ανθρωπίνη φυσιολογία. Είναι, άλλωστε, γενικά ευρέως

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Γεώργιος Π. Πατρινός, Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, 265 04, Πάτρα, Τηλέφωνο Επικοινωνίας: 2610-962339, Fax: 2610-969955, Email: gpatrinos@upatras.gr

αποδεκτή η άποψη ότι η καθιστική ζωή και η πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά και θερμίδες διατροφή του σύγχρονου ανθρώπου, απέχουν πολύ από τις πρωτόγονες συνθήκες, στις οποίες το ανθρώπινο γονιδίωμα «προσαρμόστηκε» μέσω της φυσικής επιλογής, ώστε να λειτουργεί υγιώς [3]. Εν τέλει, το γενετικό υπόβαθρο, ακόμα και του κάθε ατόμου διακριτά, αποτελεί το έδαφος στο οποίο καλλιεργούνται αυτές οι συνήθειες.

Η διατομική μεταβλητότητα της ανταπόκρισης σε συστατικά των τροφών και της επιρρέπειας στην παχυσαρκία, αποτελεί το βασικό αντικείμενο του τομέα της Διατροφολογικής. Η μεταβλητότητα αυτή έγκειται στις γενετικές παραμέτρους όλων των παραγόντων που σχετίζονται με την επεξεργασία τροφής, την όρεξη και την αίσθηση κορεσμού. Συνεπώς, ουσιαστικά, η Διατροφολογική (Nutritional genomics/ Nutrigenomics) μπορεί να οριστεί ως η μελέτη της αλληλεπίδρασης των τροφών με το γενετικό προγραμματισμό κάθε ατόμου [4].

Ερευνητικά εναύσματα

Ένα από τα σοβαρότερα γενετικά, μεταβολικά νοσήματα, οφειλόμενο σε μετάλλαξη μίας πρωτεΐνης, της PAH, ανακαλύφθηκε το 1934 από τον Νορβηγό Dr. Asbjørn Følling [5]. Η Φαινυλκετονουρία (PKU), όπως αργότερα ονομάστηκε, προκαλεί συσσώρευση του αμινοξέος φαινυλαλανίνη στο αίμα, λόγω αδυναμίας μετατροπής της σε τυροσίνη και οδηγεί σε μόνιμη νοητική καθυστέρηση και συμπεριφορικές διαταραχές. Η θεραπεία είναι συμπτωματική και περιλαμβάνει εφ' όρου ζωής διατροφή εξαιρετικά πτωχή σε φαινυλαλανίνη, από τη βρεφική κιόλας ηλικία.

Ακολούθησαν και άλλοι σταθμοί στην πορεία ανακάλυψης γενετικών νόσων συσχετιζόμενων με την τροφή, όπως το εύρημα έλλειψης του ενζύμου λακτάση σε ασθενείς με δυσανεξία στην λακτόζη, συστατικό κυρίως γαλακτοκομικών προϊόντων, τα οποία οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν [6].

Με την ολοκλήρωση της διεθνούς επιστημονικής έρευνας Human Genome Project, τον Απρίλιο του 2003 (<https://www.genome.gov/human-genome-project>), όχι μόνο παρουσιάστηκε για πρώτη φορά ολόκληρη η αλληλουχία του ανθρώπινου γονιδιώματος, αλλά τέθηκαν οι βάσεις για την πληρέστερη από ποτέ μελέτη γενετικών πολυμορφισμών. Ακολούθησαν και άλλες διεθνείς επιστημονικές έρευνες, περιλαμβανομένων των The International HapMap Consortium, Human Variome Project και του 1000

Genomes Project Consortium [<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>, <https://www.humanvariomeproject.org/>, <https://www.internationalgenome.org/>]. Τα ερευνητικά ενδιαφέροντα περιλάμβαναν την καταγραφή και μελέτη γενετικών μεταλλάξεων και απλοτύπων και την κλινική σημαντικότητά τους, κυρίως μέσω των μελετών συσχέτισης γονιδιωματικού εύρους - GWAS (Genome Wide Association Study) [7]. Αυτός ο νέος, μεγάλης κλίμακας όγκος πληροφοριών άνοιξε το δρόμο για τον προσδιορισμό των προοπτικών της Διατροφολογικής.

Το μακροπρόθεσμο ερώτημα ήταν αν η εξατομικευμένη διατροφή, προσαρμοσμένη με βάση τη γνώση του DNA του ατόμου, δύναται να αποτρέψει ή ακόμα και να θεραπεύσει νόσους σχετιζόμενες με την διατροφή, όπως η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.

Ο ρόλος της Γενετικής στην παχυσαρκία

Τα αποτελέσματα έρευνας από το Harvard ήταν πολλά υποσχόμενα, καθώς σε αυξημένη πρόσληψη σακχαρούχων αφεψημάτων, φάνηκε πιο ακριβής η συσχέτιση γενετικής προδιάθεσης και του δείκτη μάζας σώματος σε Ευρωπαίους άντρες και γυναίκες [8].

Ο βαθμός επίδρασης του γενετικού υλικού στην εμφάνιση παχυσαρκίας μελετήθηκε σε αρκετές έρευνες, κυρίως μεταξύ μονοζυγωτικών και ετεροζυγωτικών διδύμων, μεταξύ ζευγών βιολογικών γονέων – απογόνων και μεταξύ σχέσεων υιοθεσίας, ώστε όχι μόνο να μελετηθεί η γενετική επίδραση, αλλά και να διακριθεί από την περιβαλλοντική [9, 10]. Μία μεταανάλυση τέτοιων ερευνών, παρουσιάζει το τελικό εκτιμώμενο εύρος του βαθμού επίδρασης γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη παχυσαρκίας ως 30-70% [11].

Η ανακάλυψη των γονιδίων και των παραλλαγών τους που συνδέονται με την παχυσαρκία και τις συσχετιζόμενες νόσους, προχώρησε σημαντικά με τις μελέτες συσχέτισης γονιδιωματικού εύρους. Το 2009 συγκεκριμένη παραλλαγή του γονιδίου APOA2, ύστερα από μελέτη διάρκειας 10 ετών σε 3 διαφορετικούς πληθυσμούς, βρέθηκε να σχετίζεται με την μεγαλύτερη αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (BMI) σε αυξημένη κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες παραλλαγές [12].

Ο γενετικός τόπος που βρέθηκε να παρουσιάζει την μεγαλύτερη επικινδυνότητα εμφάνισης παχυσαρκίας, περιλάμβανε μεταλλάξεις στο γονίδιο FTO (fat mass and obesity associated) [13]. Σε ανασκοπήσεις των γνώσεων που έχουμε αποκομίσει από μελέτες συσχέ-

τισης γονιδιωματικού εύρους, μέχρι το 2011, παρουσιάζεται πληθώρα γενετικών τόπων σχετιζόμενων με την παχυσαρκία [14, 15]. Αξίζει να αναφερθεί επίσης, ότι πολλά από τα γονίδια που αποδεδειγμένα σχετίζονται με την παχυσαρκία, εκφράζονται σε σημαντικό βαθμό σε περιοχές του εγκεφάλου σχετικές με την ρύθμιση της όρεξης και του ενεργειακού ισοζυγίου [16], ενώ άλλοι γενετικοί τόποι βρέθηκε ότι σχετίζονται με την κατανομή του λίπους [17].

Γενετικά τεστ διαθέσιμα απευθείας στον καταναλωτή

Από τις αρχές του 2000 αναπτύχθηκαν αρκετές εταιρείες βασισμένες στο marketing φαινοτυπικής μετάφρασης γενετικού προφίλ και «DNA-διατροφών», δηλαδή διατροφών προσαρμοσμένων στα γενετικά χαρακτηριστικά κάθε ατόμου, απεσταλμένες απευθείας στον καταναλωτή [18, 19]. Τα «απευθείας στον καταναλωτή» γενετικά τεστ, παρείχαν στον ενδιαφερόμενο το γενετικό του προφίλ και τη «μετάφρασή» του σε πρόβλεψη εμφάνισης μονοπαραγοντικών και πολυπαραγοντικών νόσων, όπως παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και καρκίνος ή σε συμβουλές διατροφής ή ακόμα και προβλέψεις συμβατότητας ρομαντικών συντρόφων. Μεταγενέστερη μελέτη [20], απέτυχε να εντοπίσει σημαντικές διαφορές στην απώλεια βάρους μεταξύ ατόμων που ακολουθούσαν την κατάλληλη για τον γονότυπό τους διατροφή που παρείχαν τέτοιες εταιρείες και εκείνων που δεν την ακολουθούσαν, για το διάστημα των πρώτων 3 μηνών. Ύστερα από 12 μήνες όμως, η πρόσληψη νατρίου στα άτομα που ακολουθούσαν την προσαρμοσμένη σε αυτούς διατροφή ήταν συγκριτικά μικρότερη, υποδεικνύοντας την μακροχρόνια αγωγή εξατομικευμένης διατροφής.

Ωστόσο, σε μετα-ανάλυση του Πανεπιστημίου Πατρών, που περιλάμβανε δεδομένα περίπου μισού εκατομμυρίου ατόμων, βρέθηκε μηδενική ή βασισμένη σε ανεπαρκή δεδομένα συσχέτιση των γονιδίων που εξετάζονται από συγκεκριμένα γενετικά τεστ, με τον καταβολισμό θρεπτικών συστατικών και τον κίνδυνο εμφάνισης διατροφικά εξαρτώμενων δυσλειτουργιών [21]. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζονται και σε μελέτη του Πανεπιστημίου του Rotterdam. [22]

Η θέση των επιστημόνων και του Academy of Nutrition and Dietetics των Ηνωμένων Πολιτειών για τα «διαθέσιμα απευθείας στον καταναλωτή γενετικά τεστ» είναι επιφυλακτική και προτείνει χρόνο, εμπάθυνση και υπευθυνότητα [19, 21, 23, 24]. Επισημαίνεται ότι η πολυπλοκότητα των πολυπαραγοντικών, χρόνιων νοσημάτων όπως τα καρδιαγγειακά, η παχυσαρ-

κία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και ο καρκίνος, χρήζει περισσότερης γνώσης και εξειδίκευσης πάνω στην μετάφραση του γενετικού προφίλ, το οποίο όμως παραμένει ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο. Τέλος, ο αντίκτυπος αβάσιμης ερμηνείας του γονιδιώματός του στην ψυχολογία αλλά και στην ζωή του ενδιαφερόμενου, σημειώνεται και θεωρείται ηθικά κατακριτέος από επιστήμονες ογκολόγους ο αντίκτυπος της αβάσιμης ερμηνείας του γονιδιώματός του στην ψυχολογία αλλά και στην ζωή του ενδιαφερόμενου, [25].

Εντερικό μικροβίωμα ως νέος παράγοντας

Το 1992, ο Dr. Spector ξεκίνησε ένα ερευνητικό μητρικό γονότυπων και φαινοτύπων, Βρετανών εθελοντών, το οποίο πλέον περιλαμβάνει περισσότερα από 15.000 δίδυμα άτομα, μονοζυγωτικά και ετεροζυγωτικά [26, <https://twinsuk.ac.uk/about-us/what-is-twinsuk/>]. Βασικά αντικείμενα μελέτης των ερευνητών του TwinsUK ήταν η γενετική βάση των μηχανισμών της υγείους γήρανης, καθώς και πολύπλοκων νόσων, όπως καρδιαγγειακών, μεταβολικών, οφθαλμολογικών και μυοσκελετικών. Το συμπέρασμα ότι η εμφάνιση παχυσαρκίας σχετίζεται σε ποσοστό έως 70% με τη γενετική πληροφορία, αποτέλεσε έναυσμα για μια σειρά μελετών ώστε να διαλευκανθούν οι υπόλοιποι αιτιολογικοί παράγοντες [27]. Μελέτες όπως το British Gut Project (<http://britishgut.org/>) και το Predict1 (<https://joinzoe.com/studies/>), σκοπό είχαν την καταγραφή του εντερικού μικροβιώματος και την μελέτη της σχέσης της σύστασής του με μεταβολικές αποκρίσεις σε αυστηρά καθορισμένα γεύματα.

Η μικροχλωρίδα του ανθρώπινου οργανισμού (μικροβίωμα) είναι γνωστό ότι μετέχει στην άμυνα του οργανισμού και στις μεταβολικές του λειτουργίες. Η παρουσία αυτών των συμβιωτικών μικροοργανισμών στο σώμα μας είναι τόσο σημαντική, ώστε συχνά να θεωρείται ότι ορίζομαστε από δύο γονιδιώματα, το δικό μας και της μικροχλωρίδας μας. Σε μία έρευνα το 2006, παρουσιάστηκε σαφής συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος με την απώλεια σωματικού βάρους, με αύξηση της παρουσίας του βακτηριακού γένους *Bacteroidetes* κατά την απώλεια σωματικού βάρους [28]. Η σύσταση του εντερικού μικροβιώματός μας, φαίνεται λοιπόν, να επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η διατροφή, γεγονός που δυνητικά επιτρέπει την εξατομικευμένη τροποποίησή του, μέσω διατροφικών συνηθειών, ώστε να ευνοηθεί η απώλεια βάρους. Επιπρόσθετα, το γεγονός ότι το συλλογικό γονιδίωμα είναι όμοιο κατά 99,9% σε όλους τους ανθρώπους, ενώ το μι-

κροβιακό γονιδίωμα του εντερικού μικροβιώματος μεταξύ ξενιστών διαφέρει κατά 80-90%, ίσως αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο πεδίο για τις μελέτες της εξατομικευμένης ιατρικής και θεραπείας [29].

Προοπτικές

Η διατροφολογική, δύναται και χρειάζεται να βελτιώσει την δημόσια υγεία. Αυτός ο τελικός στόχος ωστόσο, πρέπει να διεκπεραιωθεί με συμμαχούς την ολοκληρωμένη γνώση, την επιστημονική ευθύνη και την τεχνολογική δυναμική. Ήδη, η μηχανική εκμάθηση έχει αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο μελετών πρόβλεψης ατομικών αποκρίσεων [30], χρήζει όμως βελτίωσης στους τομείς της επικυροποίησής της και των δυνατοτήτων που προσφέρει. Δυνητικό εργαλείο στην αξιοποίηση της γενετικά εξατομικευμένης διατροφής, μπορεί να είναι και οι τηλεματικές διατρο-

φικές συμβουλές, μέσω εφαρμογών σε smartphones [31]. Η πραγματική ανάγκη που μπορούν να ικανοποιήσουν οι δυνατότητες της διατροφολογικής στην κατανόηση, την πρόβλεψη και την θεραπεία της παχυσαρκίας, των καρδιαγγειακών νόσων, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, ακόμα και μορφών καρκίνου που σχετίζονται με συστατικά τροφών, παρουσιάζονται σε μία ανασκόπηση του 2012 [32]. Σε καμία περίπτωση όμως, δεν πρέπει να υποτιμάται το ηθικό βάρος που φέρει η αποκρυπτογράφηση και διάδοση της γενετικής πληροφορίας και ο ψυχολογικός και κοινωνικός αντίκτυπος αυτής της γνώσης.

Αν και απέχουμε ακόμα από το όραμα της έγκυρης εφαρμογής της διατροφολογικής, η σύγχρονη υλοποίηση της διδαχής του Ιπποκράτη: «Φάρμακο σας ας γίνει η τροφή σας και η τροφή σας ας γίνει φάρμακό σας» συνεχίζει να αποτελεί εφικτό στόχο της επιστήμης. ●

ABSTRACT

Nutrigenomics: Realities and expectations

Maria-Asimina Georgiou, George P. Patrinos

University of Patras School of Health Sciences, Department of Pharmacy, Laboratory of Pharmacogenomics and Individualized Therapy, Patras, Greece

Nutrition guidelines are generally known, undoubtedly useful, yet limited and unpredictably effective when addressed to everyone, regardless of their biological and genetic background. The incidence of diet-related illnesses, such as obesity, type 2 diabetes and cardiac dysfunctions, dictate a more in-depth study and suggest a proper, personalized diet instead of the current practice. Recent research studies, mainly among twins, have managed to fill some

gaps in the knowledge of genetic predisposition to bio-responses to given foods, however without sufficient power for diagnostic or therapeutic use. The finding that the gut microbiome and its genome not only differ enormously between individuals, but also play a role in a multitude of biological responses to food ingredients, may be part of a new piece of the personalized nutrition puzzle that nutrition science will need to resolve due in time.

KEY WORDS: Nutrigenomics, genetic predisposition, gut microbiome, nutrition, obesity

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chaput, J.P., Doucet, É. and Tremblay, A. Obesity: a disease or a biological adaptation? An update. *Obesity Rev* 2012; 13(8): 681-691.
2. Xia, Q. and Grant, S.F. The genetics of human obesity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2013; 1281(1): 178-190.
3. Qi L. and Cho Y.A. Gene-environment interaction and obesity, *Nutrition Reviews* 2008; 66(12): 684-694.
4. Farhud, D., Zarif Yeganeh, M., and Zarif Yeganeh, M. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Iranian J Public*

- Health, 2010; 39(4): 1–14.
5. Følling, I. The discovery of phenylketonuria. *Acta Pædiatrica*, 1994; 83(407): 4-10.
 6. Swallow, D.M. Genetics of Lactase Persistence and Lactose Intolerance. *Annu Rev Genet* 2003; 37(1):197-219
 7. Burdett, T., Hall, P., Flicek, P., et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations, *Nucleic Acids Res* 2014; 42(Database issue): D1001–D1006
 8. Qi, Q., Chu, A.Y., Kang, J.H., et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med*. 2012; 367(15): 1387–1396.
 9. Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, Koskenvuo M, Neale MC, Hayakawa K. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20(6): 501-506.
 10. Maes, H.H., Neale, M.C., Eaves, L.J. Genetic and Environmental Factors in Relative Body Weight and Human Adiposity. *Behavior Genetics* 1997; 27(4): 325-351.
 11. Lyon, H.N., Hirschhorn, J.N. Genetics of common forms of obesity: a brief overview. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(1): 215-217.
 12. Corella, D., Peloso, G., Arnett, D.K., et al. APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations. *Arch Intern Med*. 2009;169(20): 1897–1906.
 13. Zhang, X., Qi, Q., Zhang, C., et al. FTO Genotype and 2-Year Change in Body Composition and Fat Distribution in Response to Weight-Loss Diets. *Diabetes* 2012; 61(11): 3005-3011.
 14. Ramachandrapa, S., Farooqi IS. Genetic approaches to understanding human obesity *J Clin Invest*. 2011;121(6): 2080-2086.
 15. Choquet, H., Meyre, D. "Genetics of Obesity: What have we Learned?". *Current Genomics* 2011; 12(3): 169-179.
 16. Speliotes, E., Willer, C., Berndt, S., et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010; 42(11): 937–948.
 17. Heid, I., Jackson, A., Randall, J., et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet* 2010; 42(11): 949–960.
 18. Collier, R. The DNA-based diet. *CMAJ* 2017; 189(1): E40-E41; doi: 10.1503/cmaj.109-5352
 19. Caulfield, T., Ries, N., Ray, P., Shuman, C., Wilson, B. "Direct-to-consumer genetic testing: good, bad or benign?". *Clin Genet* 2010; 77(2): 101-105.
 20. Nielsen, D.E., El-Sohemy, A. Disclosure of Genetic Information and Change in Dietary Intake: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 2014; 9(11): e112665.
 21. Pavlidis, C., Lanara, Z., Balasopoulou, A., Nebel, J.C., Katsila, T., Patrinos, G.P. Meta-Analysis of Genes in Commercially Available Nutrigenomic Tests Denotes Lack of Association with Dietary Intake and Nutrient-Related Pathologies. *OMICS* 2015; 19(9): 512-520
 22. Janssens, J.W., Gwinn, M., Bradley, L.A., Oostra, B.A., van Duijn, C.M., Khoury, M.J. A Critical Appraisal of the Scientific Basis of Commercial Genomic Profiles Used to Assess Health Risks and Personalize Health Interventions. *Am J Hum Genet* 2007; 82(3): 593-599
 23. Camp, K.M., Trujillo, E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutritional Genomics. *J Acad Nutr Diet* 2014; 114(2): 299-312
 24. Guasch-Ferré, M., Dashti, H.S., Merino, J. Nutritional Genomics and Direct-to-Consumer Genetic Testing: An Overview. *Adv Nutr* 2018; 9(2): 128–135.
 25. No authors listed. *Lancet Oncol*. Direct-to-consumer genetic tests: flawed and unethical. *Leading Edge* 2008; 9(12): 1113.
 26. Moayyeri, A., Hammond, C., Hart, D., Spector, T. The UK Adult Twin Registry (TwinsUK Resource). *Twin Res Hum Genet* 2013; 16(1): 144-149.
 27. Hasselbalch, A.L. Genetics of dietary habits and obesity - a twin study. *Dan Med Bull* 2010; 57(9): 4182
 28. Ley, R., Turnbaugh, P., Klein, S. et al. Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022–1023.
 29. Ursell, L.K., Metcalf, J.L., Parfrey, L.W., Knight, R. Defining the human microbiome, *Nutr Rev* 2012; 70(Supp1): S38–S44.
 30. Berry, S., Chan, A.T., Davies R, et al. Predicting Personal Metabolic Responses to Food Using Multi-omics Machine Learning in over 1000 Twins and Singletons from the UK and US: The PREDICT I Study (OR31-01-19), *Current Developments in Nutrition* 2019; 3(Supp1)
 31. Borgen, I., Garnweidner-Holme, L.M., Jacobsen, A.F., et al. Smartphone application for women with gestational diabetes mellitus: a study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017; 7(3): e013117
 32. Neeha, V.S., Kinth, P. Nutrigenomics research: A review. *J Food Sci Technol* 2013; 50(3): 415–428.