

# Z nutrigenetiko do hrane po meri

## With nutrigenetics towards personalized nutrition

Miha Milek

**Povzetek:** Nutrigenetika in nutrigenomika raziskujeta vpliv hrane in njenih sestavin na gene oz. genom ter nadaljnji učinek te interakcije na zdravje in nastanek bolezni. V določeni populaciji obstajajo inter-individualne razlike v neželenih odzivih na hranila. Nutrigenomika bo izboljšala razumevanje vpliva prehrane na presnovo in njenih sprememb, ki nastanejo zaradi bolezni. Prav tako bo zaznala tiste genetske determinante, ki vplivajo na nastanek in razvoj s prehrano povezanih bolezni. Glavni namen nutrigenomike je zagotoviti optimalni vnos hrane in tako zadovoljiti potrebe po hranilih pri vsakem posamezniku ter tako izboljšati zdravje na nivoju posameznika. Nutrigenomika obljublja, da bo v prihodnosti z naprednimi tehnologijami sistemske biologije in interdisciplinarnim pristopom omogočila identifikacijo bioloških označevalcev za individualizacijo prehrane po meri. Trenutno pa je iz številnih razlogov še daleč od svojih ciljev.

**Ključne besede:** nutrigenetika, nutrigenomika, individualizirana prehrana, preprečevanje bolezni, sistemska biologija

**Abstract:** Nutrigenetics and nutrigenomics study the interaction between the genome and food components, and the resulting effects on health and disease. In a given population, inter-individual differences in unwanted effects of nutrients are common. Nutrigenomics aims to increase our understanding of nutritional effects on disease-related modifications of metabolic processes. In addition, it will identify those genetic determinants which have an effect on nutrition-related pathogenesis and disease progression. The main goal of nutrigenomics is to ensure optimal and personalized food and nutrient intake in order to improve health concerns. Using systems biology approaches nutrigenomics aims to identify relevant biological markers which will enable the advent of personalized diets and nutrition. However, these goals will not be achieved in the near future.

**Keywords:** nutrigenetics, nutrigenomics, personalized nutrition, disease prevention, systems biology

## 1 Prehrana in zdravje ter nastanek bolezni

Povezanost prehrane z zdravjem je znana že stoletja. Hipokrata poznamo tudi kot očeta funkcionalnih živil, saj je ugotavljal, da hrana poleg svoje hranilne vrednosti vpliva tudi pozitivno ali negativno na zdravje (1). Bolezni, povezane s prehrano, so eden od glavnih vzrokov smrti v razvitem svetu (2). Zato se pojavlja vprašanje, ali lahko s prilagoditvijo prehrane preprečimo pojav takih, večinoma kroničnih obolenj. Čeprav vemo, da sestava jedilnika in način prehranjevanja vpliva na nastanek številnih bolezni, pa si rezultati tovrstnih prehrabnih študij velikokrat nasprotujejo.

Zanesljivost in znanstvena kakovost prehrabnih študij je nizka zaradi pomanjkanja kvalitativnih podatkov (2). Problematično je namreč že samo načrtovanje študij, ki vključujejo veliko število ljudi. Za zajem zadostne količine relevantnih podatkov je danes poleg nujno potrebnega epidemiološkega pristopa potrebno uporabiti še sodobnejše metodologije biologije sistemov. Dejstvo je tudi, da o natančnem mehanizmu delovanja pomembnih mikro- in makronutrientov in njihovi povezanosti z nastankom bolezni vemo zelo malo (2).

Trenutno potekajo številne raziskave, ki s pomočjo epidemioloških pristopov, sodobnih tehnologij in intenzivnega mednarodnega povezovanja poskušajo premostiti omenjene ovire. InterAct je mednarodna interdisciplinarna študija, katere glavni cilj je ugotoviti, kako prehrana in življenjski stil vplivata na tveganje za nastanek diabetesa tipa 2 (2). Na podobnem pristopu temelji epidemiološka študija Interheart, ki preučuje povezavo med prehrabnimi navadami in tveganjem za miokardni infarkt (3). Med leti 1999 in 2003 so v raziskavo vključili 5.761 bolnikov in 10.646 kontrolnih preiskovancev iz 52 držav oz. 6 kontinentov. Za zbiranje demografskih podatkov, opisov prehrabnih navad in antropometričnih podatkov (npr. indeks telesne mase, holesterol, lipoproteini) so uporabili vprašalnike, zdravniške preglede in analize krvi. Raziskovalci študije Interheart so zaključili, da je vse večja razširjenost prehrane z visoko vsebnostjo živalskih izdelkov, ocvrtih jedi in slanih prigrizkov (kar je značilno za prehranjevanje v Zahodnem svetu) vzrok tretjine svetovnega tveganja za srčni infarkt. »Zmerna« prehrana, ki vsebuje veliko sadja in zelenjave, je povezana z značilno znižanim tveganjem ne glede na življenjsko okolje posameznika (3, 4).

Zelo znana in odmevna je bila t.i. Kitajska študija (angl. *The China Study*), objavljena v zgodnjih 80. letih 20. stoletja, ki je epidemiološko

ovrednotila povezavo med smrtnostjo in prehrabnenimi navadami, življenjskim stilom in drugimi faktorji okolja pri genetsko »zelo podobnih« ljudih (6.500) iz 65 podeželskih dežel na Kitajskem (5, 6). Študija je trajala 20 let, njena glavna ugotovitev pa je bila, da lahko ljudje, ki se izogibajo uživanju živalskih proteinov (govedina, piščančje meso, jajca, ribe in mleko), znižajo tveganje ali celo preprečijo razvoj kroničnih bolezni, tipičnih za razviti svet. Eden glavnih statistično značilnih napovednikov bolezni je bil holesterol v krvi, saj je bil v močni pozitivni korelaciji z uživanjem živalskih proteinov (5, 6).

## 2 Presnovni in genetski dejavniki s prehrano povezanih bolezni

Na nastanek in razvoj s prehrano povezanih bolezni poleg prehrane vpliva tudi presnova in genom posameznika (7). Hranila lahko spremenijo izražanje genov in vplivajo na presnovo direktno ali posredno. Na celičnem nivoju ločimo naslednje učinke hranil, in sicer: a) Hranila delujejo kot ligandi za receptorje transkripcijskih dejavnikov, ki dalje vplivajo na izražanje genov; b) Hranila se vključujejo v endogene presnovne poti in vplivajo na spremembo koncentracij

substratov oz. intermediatov, ki so vpleteni v uravnavanje genov, celično signalizacijo ali presnovo; c) Hranila spremenijo poti prenosa celičnih signalov in signalizacije (8). V številnih primerih pride do pomembne modifikacije teh procesov z bioaktivnimi snovmi v hrani. Neuravnotežena prehrana spremeni interakcijo hranilo-gen in poveča tveganje za pojav kroničnih bolezni (8).

### 2.1 Mehanizmi interakcije hranilo-gen

Trenutno razumemo transkripcijske dejavnike kot glavne molekule, preko katerih hranila vplivajo na izražanje genov (Preglednica 1). Hranila in njihovi metaboliti se vežejo na številne receptorje, ki spadajo v nadružino transkripcijskih dejavnikov, jih aktivirajo in posledično vplivajo na izražanje širokega nabora specifičnih genov in celičnih dogodkov (9). Specifična vezava vitamina D omogoči aktivacijo receptorja za vitamin D (VDR), ki se nato veže na številna mesta v genomu (odkritih jih je bilo več kot 2.500), in sicer na ta način dalje vpliva na izražanje številnih genov, ki sodelujejo pri avtoimunosti in procesih, povezanih z nastankom in napredovanjem raka, multiple skleroze in Chronove bolezni (10).

**Preglednica 1:** Družine transkripcijskih dejavnikov, ki dokazano uravnavajo interakcije hranil z geni (9).

**Table 1:** Transcription factors families identified as regulators of nutrient-gene interactions (9).

Hranilo	Metabolit	Transkripcijski faktor (družina)
<b>Makrohranila</b> Maščobe	Maščobne kisline Holesterol	PPAR, SREBP, LXR, HNF4, ChREBP SREBP, LXR, FXR
Ogljikovi hidrati Proteini	Glukoza Aminokisline	USF, SREBP, ChREBP C/EBP
<b>Mikrohranila</b> Vitamini	Vitamin A Vitamin D Vitamin E	RAR, RXR VDR PXR
Minerali	Kalcij Železo Cink	Kalcinevrin/NF-AT IRP1, IRP2 MTF1
<b>Druge sestavine</b>	Flavonoidi Ksenobiotiki	ER, NF-kapaB, AP1 CAR, PXR

Razlaga okrajšav: AP1, aktivirajoči protein 1; CAR, konstitutivno aktivni receptor; C/EBP, vezavni protein CAAT/ojačevalnega zaporedja; ChREBP, vezavni protein za element, občutljiv na ogljikove hidrate; ER, estrogenski receptor; FXR, farnezoizidni receptor X; HNF, hepatocitni jedrni dejavnik; IRP, regulatorni protein za železo; LXR, jetrni receptor X; MTF1, transkripcijski dejavniki, odzivni na kovine; NF-kapaB, jedrni dejavnik kapaB; NF-AT, jedrni dejavnik aktiviranih celic T; PPAR, receptor, aktiviran s peroksisomskim proliferatorjem; PXR, pregnanski receptor X; RAR, receptor za retinojsko kislino; RXR, retinojski receptor X; SREBP, vezavni proteini za sterolni regulatorni element; USF, stimulatorni dejavnik, ki se veže zgoraj na zaporedju; VDR, receptor za vitamin D.

Abbreviations: AP1, activating protein 1; CAR, constitutively active receptor; C/EBP, CAAT/enhancer binding protein; ChREBP, carbohydrate responsive element binding protein; ER, estrogen receptor; FXR, farnesoid X receptor; HNF, hepatocyte nuclear factor; IRP, iron regulatory protein; LXR, liver X receptor; MTF1, metal-responsive transcription factors; NF-kappaB, nuclear factor kappaB; NF-AT, nuclear factor of activated T cells; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; PXR, pregnane X receptor; RAR, retinoic acid receptor; RXR, retinoid X receptor; SREBP, sterol-responsive-element binding protein; USF, upstream stimulatory factor; VDR, vitamin D receptor.

## 2.2 Mehanizmi interakcije hranilo-presnova

Hranila spadajo med faktorje okolja in imajo zelo velik vpliv na presnovo, saj uravnavajo izražanje genov, ki nosijo zapis za presnovne proteine, pa tudi tistih, ki vplivajo na celično diferenciacijo in rast (11). Nekatere sestavine hrane tako lahko direktno ali posredno vplivajo na presnovo (2). Primer so polinenasičene maščobne kisline (PNMK), ki jih najdemo v listnati zelenjavi (solata, špinača), glavni sestavini zmerne prehrane, ki jo opisuje študija Interheart. PNMK so esencialni makrohranili. Poznamo vsaj dva tipa PNMK s pozitivnimi učinki na človeško telo, in sicer omega-3 in omega-6 maščobne kisline, ki lahko uravnavajo izražanje genov tako direktno kot indirektno. Učinki PNMK so podobni učinkom hormonov; lahko se vežejo na določen tip transkripcijskih dejavnikov; receptorje, aktivirane s peroksisomskimi proliferatorji (PPAR), kar pospeši razgradnjo maščobnih kislin. PNMK lahko prav tako znižajo količino vezavnega proteina 1 za sterolni regulatorni element (SREBP1), kar prekine sintezo maščobnih kislin (12). Ugotovili so, da imata ta dva procesa značilno pomemben vpliv na zdravje, saj so prav trigliceridi primerna tarča za zdravljenje ateroskleroze, kardiovaskularnih obolenj in infarktov (2, 13).

## 2.3 Genetska variabilnost in odziv na prehrano

Genetsko ozadje je pomembno tudi pri tem, kako se posameznik odzove na določena hranila (14). Genetska raznolikost človeške vrste je zapisana v manj kot 0,1% celotnega zaporedja genoma, saj kar 99,9% vseh baznih parov najdemo pri vsakem človeku (15). Kljub temu pa je ta variabilnost odgovorna za številne razlike, ki jih opazimo tudi v vsakdanjem življenju. Posledicam te variabilnosti lahko pripišemo tudi razlike pri odzivu ljudi na okolje, kamor štejemo tudi hrano (16). Polimorfizem je mutacija v zaporedju DNA, ki je prisotna v več kot 1% neke populacije (16). Najbolj pogosta variacija v človeškem zaporedju DNA je polimorfizem posameznega nukleotida (angl. *single nucleotide polymorphism*, SNP) (17), kjer gre za mutacijo v obliki substitucije enega nukleotida z drugim na določenem mestu v genomu. Zaradi ogromnega števila polimorfizmov v človeškem genomu se kaže potreba po povezovanju polimorfizmov v skupine. Haplotipi so skupine bližnjih alelov oz. SNP, ki se dedujejo skupaj kot enota in so obetajoči genetski označevalci (18). Mednarodni projekt HapMap je baza genetskih variacij, v kateri so do sedaj shranjeni podatki o nekaj 10 milijonih SNP, ki so povezani z boleznimi in odzivom na zdravila. Iskanje povezav med genetsko variabilnostjo v obliki haplotipov ter odzivom na hranila in nastankom bolezni je perspektivno področje (2).

## 3 Sodobni omski pristopi in tehnologije v nutrigenomiki

Iskanje povezav med enim genom in enim bolezenskim stanjem je zastarel pristop, zato se sodobne raziskave usmerjajo v preučevanje kompleksnih bolezni in iskanje kompleksnih fenotipov, torej vpliva velikega števila genov in dejavnikov okolja na določen biološki ali patofiziološki proces. Pojavlja se potreba po prepoznavanju celokupnega prispevka genov in presnovnih poti na neko bolezensko stanje (9).

Nutrigenomika je interdisciplinarna veda, ki združuje pristope prehranske epidemiologije, kliničnih testiranj, patologije, genotipizacije, analize mikročipov, »globokega« sekvenciranja, proteomike, metabolomike in bioinformatike ter celičnih (*in vitro*) ter živalskih (*in vivo*) modelov, kakor tudi študije na velikih populacijah ljudi (7). Z razvojem novih »omskih« tehnologij je trenutno možno določiti zaporedje celotnega humanega genoma, kvantitativno preučevati diferencialno izražanje genov na nivoju mRNA in proteinov in določiti celotni nabor metabolitov v določenem tkivu (slika 1). To so kompleksne, vendar zelo informativne raziskave (19).

## 3.1 Nutrigenetika

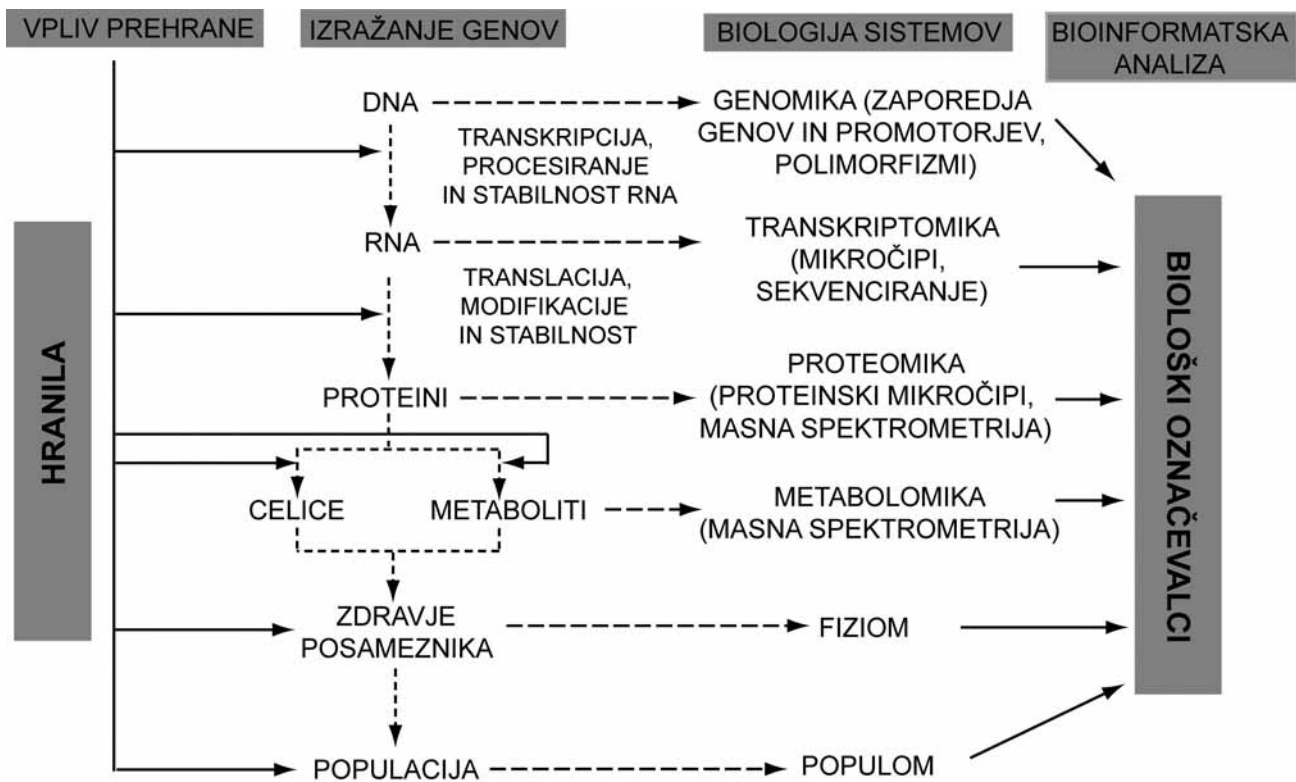
Nutrigenetika se ukvarja z genetsko variabilnostjo kot osnovo za različne odzive na prehrano in poskuša razvrstiti posameznike v skupine glede na spremenjen odziv in nek genetski označevalec, najpogosteje SNP (2). V literaturi obstaja relativno majhno število nutrigenetskih študij inter-individualnih razlik v odzivih na določena hranila, ki nastanejo kot posledica genetske variabilnosti posameznika. Primer je raziskava specifičnih SNP v genu za PPAR. PNMK uravnavajo gene za PPAR in na ta način vplivajo na zmožnost izgubljanja telesne mase, kar je velikega pomena pri kontroli diabetesa. Odkrili so, da je pri hujšanju najbolj pomemben SNP v genu za PPAR (rs1175544), s katerim lahko razložimo 7 % variance med izgubo teže pri ljudeh. Prisotnost alela T povzroči nižje izražanje gena za PPAR, kar je v primeru uživanja hrane z nižjo energetske vrednostjo povezano s hitrejšo izgubo telesne teže (20). Študija povezave med prehrano, genetsko variabilnostjo in nastankom Chronove bolezni je odkrila, da je pojav škodljivih oz. protektivnih učinkov uživanja hrane z visoko oz. nizko vsebnostjo maščob odvisen od prisotnosti SNP v genih za nekatere citokine (faktor tumorske nekroze alfa, TNF- $\alpha$ ; interleukin 6, IL-6), ki so pomembni pri patogenezi Chronove bolezni (21).

## 3.2 Metabolomika in presnovni fenotipi

Metaboliti so majhne molekule (npr. aminokisline, vitamini in druge spojine) v krvnem obtoku, nanje pa vplivajo tako geni kot hranila, ki jih zaužijemo. Metabolomika proučuje take metabolite in se ukvarja z identifikacijo kompleksnih presnovnih fenotipov (2). Presnovne fenotipe lahko v nekaterih primerih zelo natančno definiramo kot npr. kaže analiza urinskih profilov metabolitov v preiskovancih iz Kitajske, Japonske, Anglije in ZDA. V populaciji Vzhodne Azije najdemo popolnoma drugačen presnovni profil kot pri populacijah Zahoda, razlikujeta pa se tudi profila iz severne in južne Kitajske, medtem ko sta se obe skupini Kitajcev razlikovali tudi od Japoncev. Pri ljudeh, ki so uživali veliko mesa, kar je značilno za prehrano v Zahodnem svetu, so izmerili povišane vrednosti bioloških označevalcev, ki so povezani z povišanim krvnim pritiskom kot pri tistih, ki so primarno uživali vegetarijansko prehrano (22).

## 3.3 Ostali pristopi v nutrigenomiki

Epigenetika se ukvarja z biokemijskimi modifikacijami DNA, pridobljenim med življenjem posameznika pod vplivom okolja, v katerem živi. Epigenetski mehanizmi (najpogostejše je metiliranje citozinskih preostankov) niso odvisni od zaporedja DNA, saj se ne dedujejo (7).



**Slika 1:** Interakcije hranil z biološkimi makromolekulami in predstavitev pristopov, s katerimi lahko te interakcije ovrednotimo: genomika, transkriptomika, proteomika, metabolomika in epidemiološki pristopi. S pomočjo bioinformatike podatke analiziramo in identificiramo nove biološke označevalce.

**Figure 1:** Interactions between nutrients and biological macromolecules. Approaches to evaluate these interactions are indicated; genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics and epidemiology. Using bioinformatics, data are analyzed and novel biological markers are identified.

Proteomika je centralno pomembna disciplina v nutrigenomiki, ki skuša definirati, kako se naš genom odziva na prehrano v kontekstu celičnih in tkivnih proteinskih nivojev. Poleg tega jo lahko uporabimo za identifikacijo in kvantifikacijo bioaktivnih proteinov in peptidov ter na ta način določimo biološko učinkovitost hrane, ki jo uživamo (1, 23).

Rezultati nutrigenomskih pristopov so še posebej pomembni za odkrivanje novih bioloških označevalcev, ki se pojavijo pri povišanem tveganju za neko bolezen. Ko rezultate zgoraj opisanih pristopov in tehnologij združimo v širših epidemioloških študijah, lahko pričakujemo identifikacijo pomembnih bioloških dejavnikov, ki bodo služili za prepoznavanje problematičnih fizioloških procesov še pred nastankom bolezni (2, 9).

## 4 Prehrana po meri genetskih lastnosti posameznika

Klub začetnem navdušenju sta nutrigenetika in nutrigenomika kot večina ostalih »omskih« disciplin na začetku svoje poti in še pred doseganjem prvih ciljev. Njun kratkoročni potencial je viden predvsem v identifikaciji biološko aktivnih komponent hrane, odkritju celičnih in

tkivnih mehanizmov zaznavanja komponent hrane, karakterizaciji tarčnih genov hranil, odkrivanju relevantnih genotipov in fenotipov in odkritju pomembnih sistemskih poti (izražanje genov, proteinov in trenutnega presnovnega profila metabolitov) (8).

Najvidnejše sodobne prehranske študije razvrščajo posameznike v specifične podskupine glede na medsebojno odvisne dejavnike življenjskega stila, presnovnih poti in genetskih variacij. Iz tega stališča je dolgoročnejši potencial nutrigenomike viden predvsem v smislu uživanja take prehrane, ki omogoča zgodnjo terapevtsko intervencijo oz. preprečevanje nastanka bolezni pri ljudeh s povečanim tveganjem (2, 8). Dolgoročno bi tak učinek prispeval k manjšemu številu obolelih ljudi, hkrati pa globalno izboljšal zdravstveno stanje (24). V primerjavi s farmacevtsko industrijo, ki se osredotoča na relativno manjši delež populacije bolnikov, ki potrebuje medicinsko oskrbo, pa bi prehranjevalna industrija s pomočjo nutrigenomike dolgoročno lahko izboljšala zdravje veliko večjega števila ljudi (25).

Klub temu se je potrebno zavedati, da so obljube o razvoju prehrane po meri povsem prenačljene. V prvih nekaj letih 21. stoletja je veliko podjetij ponujalo prehranske nasvete na osnovi genetskih testov (2). Številni znanstveniki trdijo, da je veliko prezgodaj, da bi taki testi postali

širše uporabni. Ideja o komercializaciji takih individualnih genetskih testov namreč privzema, da obstaja zadostna količina podatkov oz. dokazov o upravičeni uporabi takih testov (26). Dokazov, da so genetski označevalci zadostna informacija za jemanje funkcionalnih živil ali celo za oblikovanje prehrane po meri, pa danes zagotovo še ni (2, 26).

### 5 Pomen nutrigenomike za razvijajoče se države

Kronične bolezni, povezane s prehrano, so prisotne v razvitem svetu, kjer vlada preobilje. Nasprotno pa je v razvijajočem se svetu podhranjenost še vedno vzrok za 60% smrti pri otrocih starih do 5 let. Nepopolna prehrana odpira vrata številnim boleznim, saj imajo podhranjeni posamezniki manjšo imunost, zato so tudi cepiva manj uspešna. Z novimi tehnologijami, funkcionalno hrano in nutrigenomskim pristopom bi lahko preprečili ne le podhranjenost temveč tudi ozdravili številne bolezni, kar bi rešilo milijone življenj (2).

Iniciativa Global HealthShare (GHSI) je globalna mreža raziskovalcev, investorjev in nevladnih organizacij, ki skuša premagovati bolezni s pomočjo zdravljenja na osnovi prehrane. S preprečevanjem bolezni, povezani s podhranjenostjo, izboljšanjem učinkovitosti zdravil in povečanjem imunosti preko uživanja ustrezne hrane oz. funkcionalnih živil bi nutrigenomske raziskave poleg pomoči ljudem, ki se prehranjujejo s hrano preobilja, pripomogle tudi k izboljšanju življenja v revnih predelih sveta oz. v razvijajočih se državah (2).

### 6 Sklep

Zaradi inter-individualnih razlik v kompleksnih odzivih na prehrano oz. hranila je potreben nutrigenomski pristop pri raziskovanju pozitivnih in neželenih učinkov hranil. Nutrigenomika obljublja veliko; od identifikacije zgodnjih bioloških označevalcev v povezavi z zagotavljanjem zdravja do prepoznavanja inter-individualnih razlik pri uživanju hrane in odkritja njenih bioaktivnih sestavin. Če bodo rezultati študij res prinesli enostavno in ekonomsko izvedljivo rešitev za načrtovanje prehrane po meri, pa bo pokazal čas.

### 7 Literatura

1. Kussmann M, Affolter M. Proteomics at the center of nutrigenomics: comprehensive molecular understanding of dietary health effects. *Nutrition* 2009; 25 (11-12): 1085-1093.
2. Ahmed F. Health: Edible advice. *Nature* 2010; 468 (7327): S10-12.
3. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364 (9438): 953-962.
4. Iqbal R, Anand S, Ounpuu S, et al. Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: results of the INTERHEART study. *Circulation* 2008; 118 (19): 1929-1937.
5. Campbell TC, Parpia B, Chen J. Diet, lifestyle, and the etiology of coronary artery disease: the Cornell China study. *Am J Cardiol* 1998; 82 (10B): 18T-21T.
6. Geographic study of mortality, biochemistry, diet and lifestyle in rural China. Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit, University of Oxford. <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~china/monograph/>. Dostop:15-4-2011.
7. Ferguson LR. Nutrigenomics approaches to functional foods. *J Am Diet Assoc* 2009; 109 (3): 452-458.
8. Raqib R, Cravioto A. Nutrition, immunology, and genetics: future perspectives. *Nutr Rev* 2009; 67 Suppl 2: S227-236.
9. Muller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet* 2003; 4 (4): 315-322.
10. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Res* 2010; 20 (10): 1352-1360.
11. Barnes S. Nutritional genomics, polyphenols, diets, and their impact on dietetics. *J Am Diet Assoc* 2008; 108 (11): 1888-1895.
12. Tripathy S, Torres-Gonzalez M, Jump DB. Elevated hepatic fatty acid elongase-5 activity corrects dietary fat-induced hyperglycemia in obese C57BL/6J mice. *J Lipid Res* 2010; 51 (9): 2642-2654.
13. Corella D, Ordovas JM. Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2 (6): 637-651.
14. Lairon D, Defoort C, Martin JC, et al. Nutrigenetics: links between genetic background and response to Mediterranean-type diets. *Public Health Nutr* 2009; 12 (9A): 1601-1606.
15. Silber BM. Pharmacogenomics, biomarkers and the promise of personalized medicine. In: Kalow W, Meyer UA, Tyndale RF. *Pharmacogenomics*. Marcel Dekker, Inc., 2001: 11-32.
16. McCarthy JJ. Turning SNPs into useful markers of drug response. In: Licinio J, Wong ML. *Pharmacogenomics; The search for individualized therapies*. Wiley-VCH Verlag GmbH., 2002: 35-56.
17. Evans WE. Pharmacogenomics: marshalling the human genome to individualise drug therapy. *Gut* 2003; 52 Suppl 2: ii10-18.
18. Fierz W. Challenge of personalized health care: to what extent is medicine already individualized and what are the future trends? *Med Sci Monit* 2004; 10 (5): RA111-123.
19. Astle J, Ferguson JT, German JB, et al. Characterization of proteomic and metabolomic responses to dietary factors and supplements. *J Nutr* 2007; 137 (12): 2787-2793.
20. Matsuo T, Nakata Y, Katayama Y, et al. PPARG genotype accounts for part of individual variation in body weight reduction in response to calorie restriction. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17 (10): 1924-1931.
21. Guerreiro CS, Ferreira P, Tavares L, et al. Fatty acids, IL6, and TNFalpha polymorphisms: an example of nutrigenetics in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (9): 2241-2249.
22. Holmes E, Loo RL, Stampler J, et al. Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure. *Nature* 2008; 453 (7193): 396-400.
23. Kussmann M, Panchaud A, Affolter M. Proteomics in nutrition: status quo and outlook for biomarkers and bioactives. *J Proteome Res* 2010; 9 (10): 4876-4887.
24. Chavez A, Munoz de Chavez M. Nutrigenomics in public health nutrition: short-term perspectives. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 Suppl 1: S97-100.
25. Green MR, van der Ouderaa F. Nutrigenetics: where next for the foods industry? *Pharmacogenomics J* 2003; 3 (4): 191-193.
26. Becker F, van El CG, Ibarreta D, et al. Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. Background Document to the ESHG recommendations on genetic testing and common disorders. *Eur J Hum Genet* 2011; 19 Suppl 1: S6-44.