

Advances of Omics and Personalized Nutrition Trends

Jing Zou¹, Jianping Mao^{2*}

¹College of Biological Science and Technology, Beijing Forestry University, Beijing

²Institute of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing

Email: *maojp99@sina.com

Received: Feb. 1st, 2020; accepted: Feb. 13th, 2020; published: Feb. 20th, 2020

Abstract

The research on personalized nutrition is fast-growing. Personalized nutrition is a desired demand for people health to prevent chronic diseases in era. The Omics have the advantages of overall systematic analysis upon big data, from which the recent researches in proteomics, individual nutritional genomics, individual metagenomics on gut microbiome, and nutritional metabolomics were summarized. There after come some new progresses and means for personalized nutrition. Combining aspects such as: the analysis of the nutritional spectrum of nutrition molecular figures to establish suitable diet, tuning selective nutritious diet based on personal genetic data, enhancing the nutrition by changing the intestinal flora after dietary adjustment or supplementation of intestinal bacteria, and regulating individuals diet under high-throughput analysis the metabolic components, personalized nutrition has been come in practical use. Network analysis, omics' data consolidation, human-machine interaction were either needed for guiding people nutrition personalization conveniently. Moreover, comprehensive integration of clinical, behavioral, psychological, computational, biological and nutritional was perfect for providing accurate, systematic healthy nutrition services to individuals.

Keywords

Nutrition, Personalized Nutrition, Nutritional Genomics, Metagenomics, Intestinal Flora, Metabolomics

组学与营养学个性化趋势研究进展

邹 婧¹, 毛建平^{2*}

¹北京林业大学, 生物科学与技术学院, 北京

²北京军事科学院, 军事医学研究院, 北京

Email: *maojp99@sina.com

*通讯作者。

文章引用: 邹婧, 毛建平. 组学与营养学个性化趋势研究进展[J]. 食品与营养科学, 2020, 9(1): 87-94.

DOI: 10.12677/hjfn.2020.91011

摘要

营养学个性化是快速发展的研究方向, 个性化营养对防治慢性病已经变成大众的迫切健康需求。利用组学大数据和整体分析的技术优势, 近年来从蛋白组学、营养基因组学、肠道菌宏基因组学和营养代谢组学的诸多研究进展, 给个性化营养发展提供了新思路和新手段。分析营养图谱结构可确立精准膳食、依据个体基因数据可选择健康膳食、调整个体饮食习惯及补充肠道菌而改变肠道菌生态以强化营养、对代谢特征物高通量分析而监管个人膳食营养等方面正在指导营养膳食实现个性化, 结合网络分析、数据集成、智能整合和交互在线, 使得个性化营养从算法和技术上日臻完善, 实现个人健康营养快捷指导。营养学个性化需要在临床、行为学、心理学、计算机科学、生物学和营养学多专业全面合作, 以提供精准性和系统性指导服务。

关键词

营养, 个性化, 营养基因组, 宏基因组, 肠道菌群, 代谢组学

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

大量研究表明, 营养素的吸收、转运、转化、代谢方面在个体之间存在多方面差异, 这些差异是人类相同饮食下而发生大量不同疾病的原因[1]。个体对营养素的需求和固定膳食造成矛盾越来越明显, 肥胖、2型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病及其许多并发症呈全球性流行, 数十亿人发病, 国内“温饱型”、“高热量食品过剩型”饮食也导致慢性病高发, 心脑血管疾病、代谢疾病成为高发重大疾病, “一刀切式”营养方式已经不适合健康需求, 个性化的营养方式(Personalized Diet, 个性化饮食)和疾病营养治疗模式成为当下重要研究方向。

基于大数据信息学和整体系统性研究, 组学的应用让营养个性化能“量体裁衣”, 改变了医学概念与医疗模式, 同时让营养学作为对症疾病治疗的重要辅助。阐明个性化营养方式需要结合蛋白组学、个体营养基因组学、肠道菌群宏基因组学、个性化营养代谢学研究等大数据整合研究应用。

2. 蛋白组学和个性化营养

营养蛋白质组学利用蛋白质组学技术考察营养素的分子生物学特征, 组成性蛋白质组学针对有关基因组或转录组数据, 建立其蛋白质组或亚蛋白质组及其蛋白质组连锁群。把营养素和食物成分相关的蛋白质和小分子代谢物等进行定性、定量、定位, 并对分子相互作用研究[2]。能够检测到营养素对整个细胞、组织或系统及作用通路上所有已知的和未知的分子的影响, 全面了解营养素的作用机制。蛋白组高通量多重分析[3]能测定粮食作物中关键营养素; 通过构建营养蛋白质组数据库, 满足营养相关疾病的个性化诊断与治疗, 有助于个性化配方的开发, 提出建议和进行补救。可应用于个体食品安全性、转基因食品检测和食品重组。

比较蛋白质组学可以了解人体营养素代谢与蛋白质表达的关系, 从分子水平上发现大批可特异反映人体营养状况的生物学标志物, 对人体营养状况评价。从机制探讨营养相关疾病的早发现、早诊断与早治疗。以重要过程或疾病为对象, 进行重要生理、病理体系或过程的局部蛋白质组研究。如比较视黄醇缺乏组和视黄醇干预组大鼠血浆蛋白质组的变化。缺锌组与对照组的大鼠蛋白质在两组间出现差异性蛋白表达, 了解锌缺乏时的认知神经损伤机制。目前在营养与食品安全采用蛋白芯片进行的研究已全面开展, 发现营养相关疾病的防诊治的生物标志物以及营养素作用的新靶点。

3. 营养基因组学和个性化营养

相同的饮食营养对一些人是有营养, 对另外一些人可能无用甚至是毒素。这取决于个人自身的代谢基因组结构。代谢相关基因缺陷会引发疾病, 果糖二磷酸醛缩酶 B (ALDOB) 基因突变的人吃水果导致肝脏损伤、肝癌发生。常染色体隐性遗传的脂肪酸长链 3-羟基/辅酶 A 脱氢酶(LCHAD)基因突变导致酶缺乏会引起中长链脂肪酸沉积, 对开始摄食的婴儿会致死, 避免食用长链脂肪酸能让婴儿健康发育; 该基因突变的胎儿在孕期引起母亲急性脂肪肝。肉碱/酰基肉碱移位酶(CACT)基因突变相似, 婴儿饮食中减少长链脂肪酸的摄入可助其健康成长[4], 表明饮食对人类健康的影响取决于人类个体的特定遗传结构。因此营养基因组学(Nutritional genomics, 或 Nutrigenomics)应运而生。

营养基因组学从基因水平研究营养对人体的影响。基因组研究在代谢相关疾病易感基因积累越多, 对饮食与代谢间的联系则越清晰。常量钠盐摄入会使一些对钠敏感性更高的人有血压风险, 喝咖啡会使分解咖啡因效率低的基因变异者增加患心脏病的风险。单基因疾病苯丙酮尿症(PKU)患者有苯丙氨酸羟化酶 PAH 基因突变, 导致苯丙氨酸及其毒性代谢物的积累, 引起神经和发育迟缓。单基因变异所致半乳糖血症不能代谢半乳糖, I、II 和 III 型分别由半乳糖转化酶 GALT, 半乳糖激酶 GALK1, 半乳糖差向异构酶 GALE 三种基因突变引起[4]。

慢性复杂疾病(如癌症, 心血管疾病, 肥胖症和 2 型糖尿病)则属于多基因相关, 其诊断和分析就较为复杂。地中海饮食在谷胱甘肽 S-转移酶 1 (GST1)和 N-乙酰转移酶 2 (Nat2)基因 SNP 携带者中对预防乳腺癌风险有益处, 涉及异生代谢途径[5]。载脂蛋白 APOA2 CC 基因型的个体摄入富含高饱和脂肪饮食时更容易引起其 BMI 的增加。Wnt 信号通路转录因子 7 类似物 2 基因(TCF7L2)多态性位点 rs7903146 (C > T) 与 2 型糖尿病有关。在 2018 名参与者进行的随机检验发现, 地中海饮食降低了空腹血糖和血脂值, 降低了 TT 纯合子个体的脑卒中发生。Pavlidis 等[6]在一项整合分析中重点分析了 38 种基因, 这些基因包含目前关联明确的基因, 在商业上已经用于营养基因组学检验, 但也发现与这些基因部分关联或矛盾的结果[6]。

NIH 工作组侧重研究基因座和膳食间的相互作用, 以探讨营养基因组中与体重关联的分子途径[7]。肥胖相关的基因在脑组织表达导致对食物产生偏好的饮食行为差异, 全基因组关联研究(GWAS)发现肥胖与常量营养素消耗有关, APOA2 多态性和饱和脂肪摄入量存在联系。已确定大约 100 个与身体质量指数 BMI 相关基因位点, 并通过修正进食行为可以初步针对这些位点产生体重调节作用[8]。

对肥胖和亚健康严重中, 重点关注的基因是肥胖基因 FTO 和黑皮素 4 受体基因 MC4R。FTO SNP rs9939609 与较低能量摄入、及 MC4R SNP rs17782313 与较高能量摄入之间各存在相关性。FTO SNP rs1421085 则导致脂肪储存增加和线粒体脂肪燃烧代降低, 表明脂肪储存的适度增加源于较低的产热和能量代谢, 而不是能量摄入的差异[9]所致, 这一发现颠覆了常规认识, 也解释了食量大和体重增加不相关的内在原因。

德国慕尼黑工业大学研究了基因与总卡路里、碳水化合物和脂肪消耗的关系, 据此提出了基于基因组学的个性化营养和 e 健康思路, 其目标是饮食和肥胖管理, 根据基因组信息提出了个人营养和体重管

理建议, 即名为 Food4Me 的管理模式。Food4Me 实现了个性化营养干预, 使用它的实验组基于个人基因数据对应摄入常量营养素, 和未采用它管理的对照组相比能大大降低体重[10]。

一个对基因-常量营养素相互作用和 2 型糖尿病发生的 13 项观察性研究表明, 常量营养素和相关在 TCF7L2, GIPR, CAV2 和 PEPD 等基因 8 种变异性质存在相关关系[11], 但是还需要对饮食消化中营养代谢路径效率的变异性: 如胆固醇代谢和餐后高血糖、心血管疾病(CVD)和 2 型糖尿病的风险因素差异等综合考虑, 才能提出完善的饮食指导性建议。个体间以及种族间营养素的生物利用度和代谢差异, 决定于个体营养基因组的关系。总之, 营养基因组学已经使我们进入了“看基因吃饭”的年代。

4. 宏基因组学与个性化营养

相同的饮食营养对一些人是营养, 对另外一些人可能无用甚至是毒素。近年来发现这种差异还取决于个体肠道的宏基因组。宏基因组学(Metagenomics, 或元基因组学)是个体对营养饮食存在差异的新发现。个体肠道微生物组(Gut microbiome)群落结构就是人体宏基因组(或称第二个基因组), 它是人类消化系统最重要的殖民者, 具有比人类基因组多达 100 倍的基因量[12]。宏基因组学可分析个体代谢活动并分析与饮食、营养、疾病风险, 深化个体差异及营养调节干预, 是个性化营养饮食的新潜力。

肠道微生物除了细菌外, 还含有病毒, 真菌和寄生虫等, 它们共同构成了个体与营养代谢关联的生态系统。健康个体之间, 其肠道和皮肤微生物群落结构存在显著差异[13]。微生物群落之间, 基因含量的差异形成了宿主健康功能差异。共生微生物与人类宿主之间有着深刻的共生关系, 决定人的生活方式反应模式。

通过饮食改变肠道微生物菌群从而可调节宿主生理和疾病。肠道微生物能导致三甲胺-N-氧化物(TMAO)和其他胆碱代谢物水平升高, 增加了心血管疾病患病风险, 当宿主摄入抗生素后, 其血浆 TMAO 水平显著下降, 停止使用抗生素后 TMAO 水平再次出现增高。血浆中 TMAO 水平升高和肠道厚壁菌门与拟杆菌在菌群中更高占比直接相关[14]。

改变饮食一般在一周时间就可以重新编排肠道微生物群组比例。蔬菜和水果等许多食物含黄酮类化合物、多酚类化合物, 大量摄入后通过共生微生物群, 黄酮类高效转化生成更高生物活性的代谢物, 有益于人类健康。优质蛋白质和动物脂肪饮食会分别使拟杆菌和普氏菌增长, 这类菌群改变产生的代谢物会调节个体先天免疫, 如降低 NLRP6 炎性体信号传导, 有消炎作用。

调整肠道菌群在临床上可以辅助治疗肿瘤。研究发现转移性黑色素瘤患者接受抗 PD-1 治疗后, 口腔和肠道微生物群存在差异, 对该疗法无反应的患者在其粪便中则类细菌较高, 治疗有效的患者多种粪杆菌属细菌较丰富; 而对抗 PD-1 治疗最有效的患者粪便微生物表现为细菌多样性、且粪杆菌和拟杆菌最多。于是在实验动物中, 对无菌小鼠植入人肿瘤细胞并取自这些患者的粪菌进行粪菌移植(fecal microbiota transplant, FMT), 能获得更好的治疗反应[15]; 表明患者的微生物菌群对抗 PD-1 的治疗产生积极推动的作用。Matson 等也发现, 在接受 PD-1 治疗的转移性黑色素瘤患者中, 有效果的患者 8 种微生物丰度增加, 其中有长双歧杆菌, 长双歧杆菌可以改善抗 PD-L1 治疗, 此前曾发现其在荷瘤小鼠肠道中存在长双歧杆菌; 与其相反, 对治疗反应差的小鼠则有大量的 *Ruminococcus obeum* 和 *Roseburia intestinalis* 两个菌种。研究其机理表明, 上述肠道菌诱导宿主抗肿瘤反应差异是由菌群导致 CD8 + T 细胞和 CD4 + 调节性 T 细胞群差异[16]所然。

美国有 390 万成年人食用益生元或益生菌补充剂补充活细菌, 有 60% 医生指导患者食用了益生菌, 针对减轻胃肠症状、免疫强化、预防传染病、预防心脏代谢疾病、调整精神和行为, 及促进健康等方面, 常用的肠菌制剂有四种主要革兰氏阳性细菌属的 11 种菌株的商业益生菌制剂, 均为在小鼠和人类中进行

过对比性研究且验证其对健康有益。

宏基因组学从代谢辅助角度改变了营养学思路, 为个性化营养开启了新的方向[17]。

5. 代谢组学与个性化营养

相同的饮食营养对人是营养、无用还是毒素? 可以从代谢组学(Metabonomics)分析来监测。营养代谢组学指在个人健康状态、或疾病状态下产生特征代谢标志物, 能系统地研究饮食营养与代谢之间的交互作用及对该个体健康的影响, 反映个体有关营养需求和对饮食甚至对药物的反应差异, 它能描述在遗传、环境、药物或饮食因素方面的变化。

研究方式有定量靶向和非靶向研究。非靶向研究可全景式地观测机体代谢轮廓和变化, 而定量靶向研究[17]尽可能多地对小分子化合物进行, 可掌握机体内代谢化合物的上调与下调, 其变化可反应个体基因与外界环境因子相互作用、疾病发生机理, 因此代谢组学是个体代谢表型分类的工具。基于这种代谢分类, 对个人代谢差异性分类、为个人定制饮食建议、和临床精准饮食干预。

代谢组追踪目标是特征代谢物, 是不参与酶促反应的有机分子。特征代谢生物标志物要考虑参数、靶向与非靶向、样品大小、实验条件、取样条件和储存, 分析平台和标准化样品制备。膳食营养的特定生物标志物可通过餐后或短期干预后收集, 例如柑橘类水果, 红肉, 咖啡和葡萄酒等, 这些生物标志物在尿液中快速分泌, 大多是瞬时生物标志物, 尿液是最常用的代谢物样品, 比较稳定、方便易得, 可定向定量分析。来自血清和血浆的生物标志物更为稳定。

两种主要技术常用于代谢组学: 核磁共振谱(NMR)和质谱(MS)。前者是非破坏性, 快速、可重复再现性和稳定性, 但缺乏灵敏度; 基于 MS 的方法更敏感, 但它们消耗样本且分析通量较低。

实验动物模型可比较研究膳食营养的特定生物标志物。食物营养素摄入过多、过少时都会对机体代谢产生影响。如蛋氨酸摄入过多会导致大鼠肾上腺和睾丸的白细胞计数减少、胸腺萎缩、溶血性贫血等症状; 高半胱氨酸是监控蛋氨酸是否过量的良好标记物。Kowalski 等[18]研究高脂肪日粮对小鼠骨骼肌葡萄糖代谢通路的影响, 结果表明过量的脂肪饮食可通过改变三羧酸循环导致肌肉葡萄糖代谢的缺陷。Onuh 等[19]研究了鸡皮蛋白水解肽饮食喂养原发性高血压大鼠的尿液和血浆代谢组学, 分析鉴定出多种可能参与血压调节的生物标记物, 且验证了通过精氨酸代谢产生 NO 代谢物, 引发血管舒张。通过 HPLC-TOF-MS 的代谢组学研究 20 名有心血管疾病的志愿者在食用可可之后的代谢分子图谱, 表明可可可在适量范围内食用, 对调整血压、降低心脑血管疾病有积极作用。

比较研究饮食相类似的人群能发现食物营养特异性生物标志物。从英国人和瑞典人的尿液代谢组显著差异, 可见瑞典人尿液氧化三甲胺和牛磺酸明显偏高, 它与瑞典人喜爱吃鱼等高蛋白质的饮食有关; 日本人尿液中氧化三甲胺的增高同样与其对鱼的高摄入量有关。NMR 分析发现中国人尿液中 β -氨基异丁酸和乙醇增加与其喜爱饮酒有关; Zheng 等[20]研究了酪蛋白、乳清蛋白分别对肥胖青少年饮食干预的影响, 通过为期 12 周的研究发现, 酪蛋白脱脂牛奶干预后肥胖青少年尿中尿素排泄量显著增加, 而乳清蛋白脱脂牛奶干预后尿素排泄没有显著影响。

对 24 名 20~50 岁的经期健康女性以血糖、胰岛素和瘦素作为协变量分析其代谢组, 显示有三个不同生物学意义的亚组: 一组为较高的胰岛素抵抗, 另两个组则具有较高的瘦素水平。23 名健康受试者中对西瓜和番茄汁类胡萝卜素的代谢反应, 检测出五个与血浆胡萝卜素相关的膳食类代谢亚组, 表明类胡萝卜素代谢强弱与 β -胡萝卜素 15, 15'-单加氧酶 1 的遗传变异相关。爱尔兰对 18~90 岁 1500 人(740 男性和 760 名女性)队列评估习惯性食物和饮料消费[21], 以 26 种血浆脂肪酸确定了 4 种亚组, 这些亚组有人口统计学、饮食习惯和代谢型相关的独特脂肪酸模式。

使用氨基酸、短链脂肪酸、中长链脂肪酸、花生四烯酸、胆汁酸和植物激素等多种靶向分子分析可

以代谢分型。对 37 种血样研究西方饮食模式代谢型, 可见中长链酰基肉碱显示出与水果和甜点摄入量相反、而短链酰基肉碱和氨基酸则与饱和脂肪呈正相关性。上述研究对如何建立代谢组学标志物, 以遵循复杂的饮食依从性, 对代谢物进行定量评估并对多变量模型进行验证, 从而将饮食模式用于研究饮食和疾病的相互关系提供了参考, 表明代谢组学不仅是膳食营养模式的依从性分析工具, 还可识别和评估饮食和疾病的关系[22]。

大规模队列研究是发现膳食生物标志物的方式。血清代谢组学揭示红肉摄入与 2 型糖尿病风险之间在生物标志物的显著相关性, 摄入红肉铁蛋白水平升高、甘氨酸较低和肝脏衍生脂质变化, 与红肉消耗和糖尿病风险相关[23]。它提供了通过使用靶向生物标记物验证营养代谢研究。

膳食生物标志物可结合化学分析、多变量设计和统计学来模拟代谢模式与食物摄入, 如对消费者代谢分群 k-means 聚类分析, 机器非监督学习的层次聚类分析, 对数据进行非监督学习聚类自组织映射神经网络(Self Organizing Maps, SOM), 主成分分析(PCA), 因子分析和混合效果建模等。

代谢组学对代谢病实施干预。糖尿病发展中代谢组学表明糖调节异常出现胆碱代谢、葡萄糖代谢、脂质和氨基酸代谢以及三羧酸循环代谢紊乱。

肿瘤特征之一是代谢高度紊乱。研究肿瘤相关组织微环境和体液代谢紊乱的状况对疾病的分型、诊断、标志物发现有重要意义。代谢组学是不可或缺的重要组成部分, 近年来在疾病、药物、植物基因功能和表型的研究等方面显示出了极大的潜力。

代谢组学在监控机体的营养素代谢方面有着独到的优势, 可用于代谢疾病诊断、发病机制及防治措施研究, 具有快速和高通量的优势, 更有希望为营养素的适量、安全摄入提供科学依据与数据支撑。

6. 多组学联合完善营养个性化

饮食模式和饮食行为极其复杂, 包括宿主、肠道菌群和代谢物等繁杂的分子信息流多系统的关系, 需要多种组学全面结合。

饮食与基因组相互作用可能在慢性病的发展和保护中发挥作用, 地中海饮食的抗氧化剂能调节人的基因表达, 作为一种保护机制, 防止氧化和炎症发生, 避免疾病; 基因组表观修饰调节表达而并不改变其序列。食物营养暴露诱导 DNA 甲基化的长期变化。表观遗传学对代谢组学与基因调控存在相互联系。

代谢组学和宏基因组学密切相关, 毕竟营养物摄入以后进入肠道, 除了人这个宿主还有大量肠道菌围微生物对营养进行消化代谢。饮食作为底物, 通过肠道微生物群加工产生小分子以维持宿主-微生物组相互作用。大多数微生物产生短链脂肪酸被人吸收并有助于人体营养。代谢综合征与较高的肠道硬壁菌门/拟杆菌门数量比值相关; 肠道微生物群产生的空腹血浆三甲胺水平升高与动脉粥样硬化风险增加有关[24]。

对照代谢组补充益生元, 选择性饮食使宿主更健康。如富含纤维的饮食与增加的普氏菌/拟杆菌比率 and 改善葡萄糖代谢, 健康的血糖水平定制饮食。使用代谢建模, 模拟饮食、肠道微生物群对肥胖产生相关微生物代谢组, 用粪便和血液代谢组学验证了预测[25]。肠道菌群的可塑性干预是个性化饮食干预的非常有潜力的方法。

多组学结合系统追踪饮食与疾病之间的关系有许多工作要做。建立饮食-疾病相关和饮食在疾病发展中作用的计算框架, 使用大规模基因表达数据集和基于网络的分析来确定可用于建立饮食建模饮食-疾病关系。大规模的多组学营养干预研究数据集成整合数据集研究通过建立数据库平台, 监测血糖, 微生物组、和饮食数据全面整合定制饮食; 以疾病生物标志物(糖化血红蛋白 A1c, 血压等)追踪疾病风险以期个性化改变饮食是可行办法。

7. 结论

个性化营养刚刚兴起, 需要多组学全面介入。临床医生、行为心理学家、营养学家、计算机科学家和生物学家共同参与以提供更专业精准的营养[1]指导。营养学不是简单的缺乏补充, 每人都应该吃适合自己的饮食, 要依据自己遗传背景和吸收合成转运代谢的能力, 结合自己和肠道菌群的转化与作用来定制。个性化营养能预防疾病、改善和治疗代谢综合征、辅助疾病治疗。个体遗传指纹、个体微生物组和代谢组数据分析整合人工智能, 快捷式 APP 交互指导, 可以让日常饮食更科学、个性化。挑战存在, 但最有希望。

参考文献

- [1] Ordovas, J.M., Ferguson, L.R., Tai, E.S. and Mathers, J.C. (2018) Personalised Nutrition and Health. *British Medical Journal*, **361**, k2173. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2173>
- [2] 孙丽翠, 王琴, 刘轶群, 等. 蛋白质组学技术在营养学研究中的应用[J]. 卫生研究, 2013, 42(6): 1036-1040.
- [3] Jain, S., Rustagi, A., Kumar, D., et al. (2019) Meeting the Challenge of Developing Food Crops with Improved Nutritional Quality and Food Safety: Leveraging Proteomics and Related Omics Techniques. *Biotechnology Letters*, **41**, 471-481. <https://doi.org/10.1007/s10529-019-02655-9>
- [4] Timson, D.J. (2016) The Molecular Basis of Galactosemia-Past, Present and Future. *Gene*, **589**, 133-141. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.06.077>
- [5] Kakkoura, M.G., Loizidou, M.A., Demetriou, C.A., et al. (2017) The Synergistic Effect between the Mediterranean Diet and GSTP1 or NAT2 SNPs Decreases Breast Cancer Risk in Greek-Cypriot Women. *European Journal of Nutrition*, **56**, 545-555. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1099-3>
- [6] Pavlidis, C., Lanara, Z., Balasopoulou, A., et al. (2015) Meta-Analysis of Genes in Commercially Available Nutrigenomic Tests Denotes Lack of Association with Dietary Intake and Nutrient-Related Pathologies. *OMICS A Journal of Integrative Biology*, **19**, 512-520. <https://doi.org/10.1089/omi.2015.0109>
- [7] Bray, M.S., Loos, R.J., McCaffery, J.M., et al. (2016) NIH Working Group Report-Using Genomic Information to Guide Weight Management: From Universal to Precision Treatment. *Obesity*, **24**, 14-22. <https://doi.org/10.1002/oby.21381>
- [8] Locke, A.E., Kahali, B., Berndt, S.I., et al. (2015) Genetic Studies of Body Mass Index Yield New Insights for Obesity Biology. *Nature*, **518**, 197-206. <https://doi.org/10.1038/nature14177>
- [9] Claussnitzer, M., Dankel, S.N., Kim, K.H., et al. (2015) FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 895-907. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502214>
- [10] Jerko, M., Barbara, J.S., Audery, R., et al. (2015) Food4ME Study: Validity and Reliability of Food Choice Questionnaire in 9 European Countries. *Food Quality and Preference*, **45**, 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2015.05.002>
- [11] Li, S.X., Imamura, F., Ye, Z., et al. (2017) Interaction between Genes and Macronutrient Intake on the Risk of Developing Type 2 Diabetes: Systematic Review and Findings from European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-InterAct. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **106**, 263-275. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.150094>
- [12] Norman, J.M., Handley, S.A., Baldrige, M.T., et al. (2015) Disease Specific Alterations in the Enteric Virome in Inflammatory Bowel Disease. *Cell*, **160**, 447-460. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.002>
- [13] Ding, T. and Schloss, P.D. (2014) Dynamics and Associations of Microbial Community Types across the Human Body. *Nature*, **509**, 357-360. <https://doi.org/10.1038/nature13178>
- [14] Cassidy, A. and Minihane, A.-M. (2017) The Role of Metabolism (and the Microbiome) in Defining the Clinical Efficacy of Dietary Flavonoids. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **105**, 10-22. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.136051>
- [15] Routy, B., et al. (2018) Gut Microbiome Influences Efficacy of PD-1-Based Immunotherapy against Epithelial Tumors. *Science*, **359**, 91-97. <https://doi.org/10.1126/science.aan3706>
- [16] Niv, Z., Gili, Z.-S., Jotham, S., et al. (2018) Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell*, **174**, 1388-1405. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041>
- [17] Zhao, L., Zhang, F., Ding, X., et al. (2018) Gut Bacteria Selectively Promoted by Dietary Fibers Alleviate Type 2 Di-

- abetes. *Science*, **359**, 1151-1156. <https://doi.org/10.1126/science.aao5774>
- [18] Zdemir, V. and Kolker, E. (2016) Precision Nutrition 4.0: A Big Data and Ethics Foresight Analysis-Convergence of Agrigenomics, Nutrigenomics, Nutriproteomics, and Nutrimetabolomics. *OMICS A Journal of Integrative Biology*, **20**, 69-75. <https://doi.org/10.1089/omi.2015.0193>
- [19] Kowalski, G.M., Souza, D.P.D., Burch, M.L., *et al.* (2015) Application of Dynamic Metabolomics to Examine *in Vivo*, Skeletal Muscle Glucose Metabolism in the Chronically High-Fat Fed Mouse. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, **462**, 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.04.096>
- [20] Zheng, H., Yde, C.C., Dalsgaard, T.K., *et al.* (2015) Nuclear Magnetic Resonance-Based Metabolomics Reveals that Dairy Protein Fractions Affect Urinary Urea Excretion Differently in Overweight Adolescents. *European Food Research & Technology*, **240**, 489-497. <https://doi.org/10.1007/s00217-014-2347-0>
- [21] Li, K., Brennan, L., McNulty, B.A., *et al.* (2016) Plasma Fatty Acid Patterns Reflect Dietary Habits and Metabolic Health: A Cross-Sectional Study. *Molecular Nutrition & Food Research*, **60**, 2043-2052. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500711>
- [22] Houston, M. (2018) The Role of Noninvasive Cardiovascular Testing, Applied Clinical Nutrition and Nutritional Supplements in the Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, **12**, 85-108. <https://doi.org/10.1177/1753944717743920>
- [23] Wittenbecher, C., Mühlenbruch, K., Kröger, J., *et al.* (2015) Amino Acids, Lipid Metabolites, and Ferritin as Potential Mediators Linking Red Meat Consumption to Type 2 Diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **101**, 1241-1250. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.099150>
- [24] Mathews, A.T., Famodu, O.A., Olfert, M.D., *et al.* (2017) Efficacy of Nutritional Interventions to Lower Circulating Ceramides in Young Adults: FRUVEDomic Pilot Study. *Physiological Reports*, **5**, e13329. <https://doi.org/10.14814/phy2.13329>
- [25] Kovatcheva-Datchary, P., Nilsson, A., Akrami, R., *et al.* (2015) Dietary Fiber-Induced Improvement in Glucose Metabolism Is Associated with Increased Abundance of Prevotella. *Cell Metabolism*, **22**, 971-982. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.10.001>