



GENÔMICA NUTRICIONAL: UM NOVO PARADIGMA NA NUTRIÇÃO

Maria Fernanda Manica-Cattani^a, Patrícia Kelly Wilmsem Dalla Santa Spada^{a*}

a) FSG Centro Universitário, Caxias do Sul/RS-Brasil

Informações de Submissão

*Patrícia Kelly Wilmsem Dalla Santa Spada,
endereço: Rua Os Dezoito do Forte, 2366 -
Caxias do Sul – RS. CEP: 95020-472

Palavras-chave:

Genômica nutricional. Nutrigenética.
Nutrigenômica. Nutriepigenômica.

Resumo

A genômica nutricional se baseia no uso das variantes genéticas (genótipo) de cada indivíduo para entender as preferências de comidas, necessidades nutricionais e a resposta as diferentes intervenções alimentares. Acompanhada das nutrigenética, nutrigenômica e recentemente da nutriepigenômica, vem mudando o paradigma para os nutricionistas que buscam desenvolver um aconselhamento nutricional direcionado, com produtos ou serviços, que prometem ser mais eficazes do que abordagens atuais. Assim o objetivo revisão é apresentar esses conceitos e mostrar as novas perspectivas que são oferecidas. Hoje, a nutrigenética já vem sendo usada na prática, pode-se fazer um painel e analisar vários genes como o CLOCK e O FTO que estão ligados ao ganho de peso, e a partir do resultado genético do paciente, montar uma nutrição personalizada. Apesar da avaliação genômica parecer complexa para a construção de uma nutrição personalizada, esta vem se mostrando com expectativas reais de maior aderência e sucesso a um plano dietético.

1 INTRODUÇÃO

Na última década, ocorreu um grande avanço nos estudos sobre a interação gene-alimento, mostrando que a variação genética individual está relacionada com as preferências de comidas, necessidades nutricionais e a resposta as diferentes intervenções alimentares [1]. A maneira como os alimentos agem nos genes e como o metabolismo responde a isso gerou um novo campo de ação para a nutrição: a genômica nutricional[2].

Assim, a ciência da nutrição passa a ter um papel central no cuidado da saúde do ser humano, deixando de ser apenas “*one-size-fits-all*” (uma receita geral para todos), e passando a entender o que cada indivíduo deve comer para que seus genes atuem e respondam de maneira favorável à sua saúde através de uma nutrição personalizada[2].

Nesse contexto, a nutrição personalizada se caracteriza por abordar as variantes genéticas de cada indivíduo. Com base nessas investigações individuais, cada pessoa poderia receber uma dieta de ingestão específica de nutrientes validada para dar os melhores resultados em concordância com a sua genômica. E nesse contexto temos a nutrigenômica, a nutrigenética e a mais recentemente a nutriepigenética[3].

A Genética investiga os genes, a variação genética e a hereditariedade das características dos organismos. A nutrigenética, por sua vez, visa a entender como as variantes dos genes influenciam na resposta à dieta, enquanto a nutrigenômica foca em como a dieta afeta a expressão dos genes (transcriptoma) e no metaboloma [4]. A nutriepigenética, mais recentemente, vem focalizando nas intervenções nutricionais específicas destinadas a reverter alterações epigenéticas que possam ter um impacto significativo na prevenção e tratamento de doenças crônicas humanas[5].

O reconhecimento das diversas necessidades nutricionais individuais e as respostas à dieta estão mudando os padrões de cuidado nutricional, criando novas possibilidades na nutrição[6]. Por isso, o objetivo desta revisão é mostrar as novas perspectivas que são oferecidas pelo advento da genômica nutricional (nutrição personalizada, nutrigenética, nutrigenômica, nutriepigenômica) e apresentar alguns polimorfismos genéticos – SNPs (*single nucleotide polymorphism*) que já estão sendo realidade na prática clínica de nutrição. Já que as evidências sugerem que usando testes genéticos para o aconselhamento personalizado é possível facilitar uma mudança de comportamentos nos pacientes[7].

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Nutrição Personalizada

A nutrição personalizada pode ser definida segundo Ordovas e cols (2004) como “uma abordagem que usa informações para preservar ou aumentar a saúde usando métodos genéticos, fenotípicos, informações médicas, nutricionais e outras informações relevantes sobre características individuais para desenvolver um aconselhamento nutricional direcionado, produtos ou serviços, que serão mais eficazes do que abordagens genéricas”[4].

A personalização se baseia na ideia que a individualização nutricional é mais eficaz que a uma intervenção genérica e, pode ser seguida por pessoas saudáveis ou com uma doença específica. Ela é construída a partir de (1) evidência biológica de respostas diferenciais a alimentos/nutrientes dependentes de características genóticas ou fenotípicas; (2) análise do comportamento atual, preferências, barreiras e objetivos para a aplicação subsequente de intervenções, que motivam e capacitam cada pessoa a fazer mudanças apropriadas em seu padrão alimentar [4].

Outro tema que se sobrepõe a nutrição personalizada é a nutrição de precisão, que busca oferecer uma intervenção alimentar baseada no conhecimento quantitativo e a relação complexa entre o indivíduo, seu consumo alimentar e seu fenótipo[4]. Ambos os tipos de abordagem seguem o mesmo propósito de possibilitar uma dieta mais adequada e com impacto significativamente positivo na sua saúde de acordo com a biodiversidade.

Uma intervenção baseada na tomada de decisão mais personalizada pode aumentar a aceitação e adesão do paciente. Porque a adoção de mudanças de estilo de vida (incluindo, mas não se limitando a mudanças nos padrões alimentares) são altamente dependentes de colaboração efetiva dos participantes que estão sendo ajudados a assumir a responsabilidade por seu comportamento e sua saúde [4,7]. Por isso, acredita-se que quanto mais elementos possam ser medidos (características genóticas ou fenotípicas) mais eficazes serão os resultados da personalização [8].

2.2 Nutrigenética e Nutrigenômica

A nutrição pode exercer um impacto sobre os resultados de saúde, afetando diretamente a expressão de genes que regulam vias metabólicas críticas, com base nessas observações desenvolveu-se o campo da nutrigenética e nutrigenômica que são aspectos da nutrição personalizada[4].

A **nutrigenética** pode ser definida como a ciência que estuda o efeito da variação genética (o gene) sobre resposta dietética [9,10] focando na maneira como essas variantes (polimorfismos) podem influenciar ou são influenciadas por sua interação com os nutrientes[9]. Portanto, a nutrigenética estuda as diferentes respostas fenotípicas (peso, pressão arterial, colesterol plasmático, níveis de glicose) a uma dieta específica (dietas com baixo teor de gordura ou mediterrânea), dependendo do genótipo do indivíduo[4].

A **nutrigenômica**, por outro lado, é a ciência que estuda os efeitos dos nutrientes e compostos de alimentos bioativos na expressão gênica[9,10], e conseqüentemente sua ação no proteoma e no metaboloma [10]. Ou seja, ela estuda os mecanismos pelos quais os nutrientes atuam como sinais químicos para influenciar a expressão dos genes, e desta forma modificar a síntese de proteínas e a função das várias vias metabólicas[11]. E isso envolve a caracterização de todos os produtos gênicos afetados por nutrientes e suas conseqüências metabólicas[4].

Além disso, nos últimos anos, estudos nessa área têm permitido a identificação de variantes associadas à suscetibilidade a doenças por meio da interação com fatores dietéticos[12]. Por exemplo, indivíduos com padrão alimentar ocidental, caracterizado por alta ingestão de produtos de grãos refinados, doces e carnes processadas, apresentaram um perfil de expressão gênica associado a processos inflamatórios, uma resposta e sinalização aumentada para câncer em comparação com aqueles que consumiram grandes quantidades de vegetais, frutas e produtos de grãos integrais[13].

2.3 Nutriepigenética

A palavra "epigenética" significa literalmente "acima da genética" e, portanto, refere-se a todos os mecanismos (acetilação, metilação, modificação de histonas, microRNAs) que controlam ou regulam a expressão gênica sem alterar de fato a sequência de DNA. Isso significa que as alterações epigenéticas abrangem todas as modificações moleculares no DNA ou cromatina[3,4].

As modificações epigenéticas podem ser causadas por fatores ambientais externo ou interno e têm a capacidade de mudar a expressão do gene. Essas mudanças podem ser herdadas durante a divisão celular resultando no fenótipo; ou induzidas por nutrientes e componentes bioativos dos alimentos alterando a expressão de genes no nível transcricional [5].

A modificação epigenética mais amplamente investigada é a metilação do DNA [3], onde a presença de um grupo metil modifica uma base de citosina no dinucleotídeo CpG catalisado por Dnmt (DNA metiltransferase) e regula padrões de expressão gênica alterando as estruturas da cromatina. O tipo de dieta afeta as enzimas Dnmt durante toda a nossa vida, e alteraram a metilação do DNA, que está associada à integridade cromossômica, bem como a região promotora de genes, que está intimamente associado

com expressão gênica[5]. Por outro lado a desmetilação do DNA é importante nos processos celulares durante o desenvolvimento embrionário e diferenciação de células-tronco[5].

2.4 Polimorfismos genéticos

As variações genéticas que ocorrem no DNA (ácido desoxirribonucleico) entre indivíduos da mesma espécie são chamadas de polimorfismos. Isso é devido a uma mutação silenciosa que envolve uma mudança (troca, deleção ou inserção) de uma ou mais nucleotídeos (bases nitrogenadas) na sequência de um gene. Esta variação está presente em pelo menos 1% da população, e não induz a patologias e pode ser considerada normal [14].

Os polimorfismos de um único nucleotídeo – SNPs – são de longe as variações genéticas mais estudadas no campo da nutrição de precisão. Vários SNPs foram associados positivamente a doenças crônicas não transmissíveis (DM2, hipertensão, hipercolesterolemia, câncer) por meio de interações com a ingestão de macro e micronutrientes, ou com o consumo de determinados alimentos e padrões alimentares [15]. Além disso, estudos vem usando os escores de risco genético (GRS – Genetic risk score), no qual examinam o efeito cumulativo de um grupo de SNPs sobre interações dietéticas e susceptibilidade a doenças[14].

3 METODOLOGIA

O presente artigo constitui-se de uma revisão de literatura científica sobre os temas: genômica nutricional. Para elaboração foram realizadas consultas de artigo de artigos e experimentais e ensaios clínicos, tendo como fontes primárias as bases de dados indexadores PubMed e Scielo. Com problemas e diferenças nos processos de indexação nas bases de dados bibliográficas, optou-se pela busca usando os seguintes termos livres sozinhos ou combinados: nutrigenética, nutrigenômica, nutriepigenética, epigenética, genômica nutricional e nutrição personalizada e polimorfismo genético.

Essa estratégia permitiu obtenção de um número maior de referências, garantindo a detecção da maioria dos trabalhos publicados dentro do critério pré-estabelecido. Após a leitura dos resumos, foram selecionados 28 artigos que compõem essa revisão.

Cabe ressaltar, aqui, que a pesquisa não teve o objetivo de exaurir o assunto, tão somente prezou por organizar os principais conceitos de alguns dos aspectos desta nova ciência que está cada vez mais se fazendo presente na prática do nutricionista. Ainda, por se tratar de um tema mais recente há pouca publicação. Por exemplo, quando determinamos o ano de publicação 2000 e digitamos o termo nutrigenética no PubMed, cerca de 2.400 publicações. Com o termo nutriepigenética, no entanto, são encontrados apenas 28 artigos publicados a partir de 2010. Isso nos dá uma ideia que esta área tanto a nutrigenética/nutrigenômica como a nutriepigenética é, ainda, muito recente e cheia de possibilidades a serem descobertas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A resposta das pessoas aos alimentos e sua relação com a saúde vem sendo documentada por séculos. No entanto, um novo paradigma alimentar baseado[16] no fato de que a dieta influencia a saúde a partir de componentes genéticos individuais[17] agregado a possíveis alterações genéticas que os alimentos podem produzir de maneira direta ou indireta[16], vem sendo construído.

Sabemos que a abordagem do “padrão alimentar” à saúde pública é refletida nas diretrizes dietéticas (DRI – *Dietary Reference Intake*) que focaliza suas recomendações para ingestão na qualidade e variedade da dieta geral (macro e micronutrientes) para uma população geral a partir de estudos epidemiológicos[17]. Mas a resposta do corpo à comida é diferente de pessoa para pessoa, mesmo que consumam o mesmo alimento[16]; como por exemplo as variações na concentração de colesterol plasmático para ingestão de gordura saturada da dieta, alergias ou intolerâncias alimentares (p.ex sensibilidade ao glúten). Por isso que as intervenções tradicionais para alterar hábitos alimentares e melhorar o bem-estar e a saúde tem, muitas vezes, um impacto limitado[4,19].

Nesse cenário, o entendimento da interação gene-alimento, e os efeitos da dieta e sua dependência com as bases genéticas de cada indivíduo[17] se faz necessário para aplicação na prática clínica. E, as respostas aos objetivos pessoais, sejam eles, diretamente relacionado à saúde, para alcançar um tamanho ou forma corporal desejada, ou mesmo para esportes profissionais possam ser atingidos e mantidos[17]. José Ordovas e cols consideram que as intervenções nutricionais adaptadas às características e comportamentos individuais são promissoras, mas são necessários ainda mais estudos[4].

As novas abordagens, utilizando os conhecimentos de genética, tentam sair de um modelo “*one-size-fits-all*” (uma receita geral para todos) para aumentar a eficácia das intervenções alimentares e na prevenção de doenças. Já que as variações genéticas individuais influenciam nas recomendações dietéticas e sua associação com a saúde[16].

Um estudo com variantes da Apolipoproteína E (ApoE), proteína ligada ao metabolismo de do colesterol, mostrou que pessoas portadoras do polimorfismo APOE3/3 geraram uma resposta hipocolesterolêmica ao consumirem aveia por um período de quatro semanas. Porém, os portadores dos genótipos APOE4/4 e APOE4/3 não apresentaram mudanças no seu perfil lipídico[20]. Isso mostra que o mesmo tipo de alimento nem sempre gera o mesmo benefício em indivíduos diferentes.

Assim como os SNPs por muito tempo são estudados para o entendimento do desenvolvimento de doenças crônicas como obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes melitus tipo 2 (DM2) e câncer. Um estudo conduzido por Manica-Cattani e cols (2009), mostrou uma associação positiva entre o polimorfismo do gene da citocina pró-inflamatória interleucina 1 (IL- 1 β , rs1143634) com a prevalência de obesidade em indivíduos carreadores do alelo, independentemente da idade e sexo[21]. Nos últimos anos, os SNPs vem sendo incluídos em testes nutrigenéticos com o objetivo de avaliar respostas diferenciais às intervenções nutricionais destinadas a perda de peso [15] ou auxiliar no tratamento de doenças crônicas. Os genes CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycle, rs1801260) [22] e FTO (Fat mass and obesity-associated protein, rs9939609) [23] foram associados com a perda de peso em indivíduos que seguiram uma dieta de estilo mediterrâneo.

Estudos experimentais no campo da nutrigenômica, têm mostrado os efeitos benéficos na regulação de expressões genéticas por nutrientes e compostos bioativos de alimentos como o chá verde (catequinas), reveratrol (uvas e vinho), curcumina (açafrão), genisteína (soja) e maçã (polifenóis) [15]. Desse modo, a curcumina devido a sua atividade anti-inflamatória tem papel fundamental na prevenção e tratamento de doenças inflamatórias crônicas bloqueando as vias de ação de citocinas pró-inflamatórias[24]. Outro exemplo é o estudo do efeito do guaraná como auxiliar no tratamento de câncer de mama, melhorando a ação de quimioterápicos[25]. Os polifenóis presentes na maçã aparentemente impediram a obesidade induzida por dieta através da regulação de genes envolvidos na adipogênese, lipólise e oxidação de ácidos graxos[26].

E, finalmente, o efeito dos alimentos na nutriepigenômica. O folato (ácido fólico) e a vitamina B12 são doadores de grupos metil, e por isso participam diretamente das reações de metilação do DNA, além de outros nutrientes como a metionina, colina, betaína [5]. Num estudo conduzido com por Steegers-Theunissen e cols [27], demonstraram que a suplementação materna periconcepcional de ácido fólico pode afetar a prole diretamente causando doenças pediátricas de desenvolvimento ou câncer na vida adulta. Eles investigaram a metilação pelo folato na região DMR do gene IGF2 (fator de crescimento semelhante à insulina- 2) em 120 crianças de 17 meses[27]. Outro composto bioativo vastamente estudado é o resveratrol, polifenol presente na casca da uva, além da sua capacidade antioxidante, também tem a capacidade de ativar enzima desacetilase sirtuina 1 (SIRT1) auxiliando na prevenção do envelhecimento[28].

Num contexto de prática clínica, com a popularização das técnicas de biologia molecular, bem como a redução nos custos de análises do genoma, hoje é possível fazer um teste de genômica pessoal sem sair de casa. E essa informação muitas vezes o paciente não sabe interpretar, então é aí que o papel do nutricionista deve ser considerado primordial para orientar a melhor conduta alimentar ao paciente.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da complexidade da avaliação genômica para a construção de uma nutrição personalizada, esta promove expectativas reais de maior aderência e sucesso a um plano dietético.

Sabendo que a maioria dos nutrientes e compostos bioativos dos alimentos presentes nas dietas podem apresentar atividades tanto nutrigenéticos, nutrigenômicos quanto nutriepigenômicos que se sobrepõem. O futuro desafio dos profissionais na área de nutrição será de identificar o melhor padrão alimentar para uma boa saúde para cada tipo de genotípico. E, principalmente, saber distinguir se realmente é necessário gastar em exames genéticos, mesmo que acessíveis, para alguns casos, onde já existem resultados eficientes das abordagens dietéticas tradicionais.

6 REFERÊNCIAS

1. Comerford, K. B., & Pasin, G. (2017). Gene-Dairy Food Interactions and Health Outcomes: A Review of Nutrigenetic Studies. **Nutrients**, 9(7), 710. <https://doi.org/10.3390/nu9070710>
2. Ferguson, L. R., De Caterina, R., Görman, U., Allayee, H., Kohlmeier, M., Prasad, C., Choi, M. S., Curi, R., de Luis, D. A., Gil, Á., Kang, J. X., Martin, R. L., Milagro, F. I., Nicoletti, C. F., Nonino, C. B., Ordovas, J. M., Parslow, V. R., Portillo, M. P., Santos, J. L., Serhan, C. N., ... Martinez, J. A. (2016). Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 - Fields of Precision Nutrition. **Journal of nutrigenetics and nutrigenomics**, 9(1), 12–27. <https://doi.org/10.1159/000445350>
3. Irimie, A. I., Braicu, C., Pasca, S., Magdo, L., Gulei, D., Cojocneanu, R., Ciocan, C., Olariu, A., Coza, O., & Berindan-Neagoe, I. (2019). Role of Key Micronutrients from Nutrigenetic and Nutrigenomic Perspectives in Cancer Prevention. **Medicina** (Kaunas, Lithuania), 55(6), 283. <https://doi.org/10.3390/medicina55060283>
4. Ordovas, J. M., & Mooser, V. (2004). Nutrigenomics and nutrigenetics. **Current opinion in lipidology**, 15(2), 101–108. <https://doi.org/10.1097/00041433-200404000-00002>
5. Choi, S. W., & Friso, S. (2010). Epigenetics: A New Bridge between Nutrition and Health. **Advances in nutrition** (Bethesda, Md.), 1(1), 8–16. <https://doi.org/10.3945/an.110.1004>
6. Noecker, C., & Borenstein, E. (2016). Getting Personal About Nutrition. **Trends in molecular medicine**, 22(2), 83–85. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.12.010>
7. Macready, A. L., Fallaize, R., Butler, L. T., Ellis, J. A., Kuznesof, S., Frewer, L. J., Celis-Morales, C., Livingstone, K. M., Araújo-Soares, V., Fischer, A. R., Stewart-Knox, B. J., Mathers, J. C., & Lovegrove, J. A. (2018). Application of Behavior Change Techniques in a Personalized Nutrition Electronic Health Intervention Study: Protocol for the Web-Based Food4Me Randomized Controlled Trial. **JMIR research protocols**, 7(4), e87. <https://doi.org/10.2196/resprot.8703>
8. Riedl, A., Gieger, C., Hauner, H., Daniel, H., & Linseisen, J. (2017). Metabotyping and its application in targeted nutrition: an overview. **The British journal of nutrition**, 117(12), 1631–1644. <https://doi.org/10.1017/S0007114517001611>
9. Simopoulos A. P. (2010). Nutrigenetics/Nutrigenomics. **Annual review of public health**, 31, 53–68. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.031809.130844>
10. Ferguson L. R. (2009). Nutrigenomics approaches to functional foods. **Journal of the American Dietetic Association**, 109(3), 452–458. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2008.11.024>

11. Kussmann, M., Krause, L., & Siffert, W. (2010). Nutrigenomics: where are we with genetic and epigenetic markers for disposition and susceptibility?. **Nutrition reviews**, 68 Suppl 1, S38–S47. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00326.x>
12. Martínez E. Genómica nutricional. La nueva nutrición. **Nutr Clín Med** (2007); I(2): 73-86.
13. Bouchard-Mercier, A., Paradis, A. M., Rudkowska, I., Lemieux, S., Couture, P., & Vohl, M. C. (2013). Associations between dietary patterns and gene expression profiles of healthy men and women: a cross-sectional study. **Nutrition journal**, 12, 24. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-24>
14. Corella, D., & Ordovas, J. M. (2005). SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS THAT INFLUENCE LIPID METABOLISM: Interaction with Dietary Factors. **Annual review of nutrition**, 25, 341–390. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.25.050304.092656>
15. Ramos-Lopez, O., Milagro, F. I., Allayee, H., Chmurzynska, A., Choi, M. S., Curi, R., De Caterina, R., Ferguson, L. R., Goni, L., Kang, J. X., Kohlmeier, M., Marti, A., Moreno, L. A., Pérusse, L., Prasad, C., Qi, L., Reifen, R., Riezu-Boj, J. I., San-Cristobal, R., Santos, J. L., ... Martínez, J. A. (2017). Guide for Current Nutrigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. **Journal of nutrigenetics and nutrigenomics**, 10(1-2), 43–62. <https://doi.org/10.1159/000477729>
16. Coronado H, Marta, Vega y León, Salvador, Gutiérrez T, Rey, Pérez G, José, & Peláez M, Karina. (2011). NUTRIGENÉTICA APLICADA: DIETA PERSONALIZADA Y FORMACIÓN ACADÉMICA PARA LA PRÁCTICA PROFESIONAL. **Revista chilena de nutrición**, 38(4), 492-500. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182011000400013>
17. Frazier-Wood A. C. (2015). Dietary Patterns, Genes, and Health: Challenges and Obstacles to be Overcome. **Current nutrition reports**, 4, 82–87. <https://doi.org/10.1007/s13668-014-0110-6>
18. Silveira Rodríguez, M. B., Martínez-Piñeiro Muñoz, L., & Carraro Casieri, R. (2007). Nutrigenómica, obesidad y salud pública [Nutrigenomics, obesity and public health]. **Revista española de salud pública**, 81(5), 475–487. <https://doi.org/10.1590/s1135-57272007000500005>
19. Gibney M, Walsh M, Goosens J. Personalized nutrition: paving the way to better population health. In: Eggersdorfer M, Kraemer M, Vordaro JB, et al, eds. **Good nutrition: perspectives for the 21st century**. Karger Publishers (2016) : 235-48.
20. Simopoulos A. Genetic variation and dietary response: nutrigenetics/nutrigenomics. **Asia Pacific J Clin Nutr** (2002); 36: S117-S28.
21. Manica-Cattani, M. F., Bittencourt, L., Rocha, M. I., Algarve, T. D., Bodanese, L. C., Rech, R., Machado, M. M., Santos, G. F., Gottlieb, M. G., Schwanke, C. H., Piccoli,
-

- J. E., Duarte, M. F., & Cruz, I. B. (2010). Association between interleukin-1 beta polymorphism (+3953) and obesity. **Molecular and cellular endocrinology**, 314(1), 84–89. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.07.029>
22. Garaulet, M., Corbalán, M. D., Madrid, J. A., Morales, E., Baraza, J. C., Lee, Y. C., & Ordovas, J. M. (2010). CLOCK gene is implicated in weight reduction in obese patients participating in a dietary programme based on the Mediterranean diet. **International journal of obesity** (2005), 34(3), 516–523. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.255>
23. Razquin, C., Martinez, J. A., Martinez-Gonzalez, M. A., Bes-Rastrollo, M., Fernández-Crehuet, J., & Marti, A. (2010). A 3-year intervention with a Mediterranean diet modified the association between the rs9939609 gene variant in FTO and body weight changes. **International journal of obesity** (2005), 34(2), 266–272. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.233>
24. He, Y., Yue, Y., Zheng, X., Zhang, K., Chen, S., & Du, Z. (2015). Curcumin, inflammation, and chronic diseases: how are they linked?. **Molecules** (Basel, Switzerland), 20(5), 9183–9213. <https://doi.org/10.3390/molecules20059183>
25. Hertz, E., Cadoná, F. C., Machado, A. K., Azzolin, V., Holmrich, S., Assmann, C., Ledur, P., Ribeiro, E. E., DE Souza Filho, O. C., Mânica-Cattani, M. F., & DA Cruz, I. B. (2015). Effect of Paullinia cupana on MCF-7 breast cancer cell response to chemotherapeutic drugs. **Molecular and clinical oncology**, 3(1), 37–43. <https://doi.org/10.3892/mco.2014.438>
26. Boqué, N., de la Iglesia, R., de la Garza, A. L., Milagro, F. I., Olivares, M., Bañuelos, O., Soria, A. C., Rodríguez-Sánchez, S., Martínez, J. A., & Campión, J. (2013). Prevention of diet-induced obesity by apple polyphenols in Wistar rats through regulation of adipocyte gene expression and DNA methylation patterns. **Molecular nutrition & food research**, 57(8), 1473–1478. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200686>
27. Steegers-Theunissen, R. P., Obermann-Borst, S. A., Kremer, D., Lindemans, J., Siebel, C., Steegers, E. A., Slagboom, P. E., & Heijmans, B. T. (2009). Periconceptual maternal folic acid use of 400 microg per day is related to increased methylation of the IGF2 gene in the very young child. **PloS one**, 4(11), e7845. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007845>
28. Sarubbo, F., Esteban, S., Miralles, A., & Moranta, D. (2018). Effects of Resveratrol and other Polyphenols on Sirt1: Relevance to Brain Function During Aging. **Current neuropharmacology**, 16(2), 126–136. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170703113212>