

RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E COMPOSTOS BIOATIVOS NA MODULAÇÃO DE GENES RELACIONADOS À OBESIDADE

RELATIONSHIP OF INTESTINAL MICROBIOTES AND BIOACTIVE COMPOUNDS IN MODULATION OF OBESITY-RELATED GENES

A.R.
ARTIGO DE REVISÃOCarolynne Martins Teixeira¹; Marcela Melquiades de Melo¹

¹ Centro Universitário
Presidente Antônio Carlos,
Av. Juiz de Fora, n.º 1100 -
Granjas Bethânia, Juiz de
Fora - MG - CEP,
36047-362, Brasil

*Endereço para correspondência:

Carolynne Teixeira
Rua Doutor Luiz Capiberibe,
n.º 130 – São Sebastião,
Santos Dumont – MG – CEP,
36240-000, Brasil
teixeiracarolynne@gmail.com

Histórico do artigo:

Recebido a 18 de dezembro
de 2020
Aceite a 27 de abril de 2021

RESUMO

O avanço das ciências ômicas tem permitido a identificação de variantes genéticas e mecanismos epigenéticos envolvidos no desfecho da obesidade e de fatores nutricionais moduladores deste processo. Além dos polimorfismos genéticos, a composição da microbiota intestinal tem mostrado apresentar relação com variantes genéticas associadas a adipogênese. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a relação da microbiota intestinal e dos compostos bioativos do alimento na modulação de genes relacionados a obesidade, evidenciando os principais mecanismos epigenéticos.

PALAVRAS-CHAVE

Epigenética, Nutrientes, Nutrigenômica, Microbiota Intestinal, Obesidade

ABSTRACT

The advancement of omic sciences has allowed the identification of genetic variants and epigenetic mechanisms involved in the outcome of obesity and nutritional factors that modulate this process. In addition to genetic polymorphisms, the composition of the intestinal microbiota has been shown to be related to genetic variants associated with adipogenesis. Therefore, the aim of this study was to evaluate the relationship between the intestinal microbiota and the bioactive compounds in food in the modulation of genes related to obesity, highlighting the main epigenetic mechanisms.

KEYWORDS

Epigenetics, Nutrients, Nutrigenomics, Gut Microbiota, Obesity

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crónica não transmissível (DCNT) sendo definida de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) como, o acúmulo excessivo de gordura corporal na qual pode afetar ponderantemente o estado de saúde (1).

A obesidade tornou-se uma pandemia mundial tanto devido as mudanças no padrão alimentar, configurando um ambiente mais obesogénico, quanto devido ao estilo de vida que tem colaborado para mudanças comportamentais e metabólicas que favorecem o aumento do depósito de gordura (2). Dados de um estudo realizado durante quatro décadas com 19,2 milhões de pessoas em que foi avaliado o Índice de Massa Corporal (IMC) de indivíduos a partir de 18 anos em 186 países, mostraram que 266 milhões de homens e 375 milhões de mulheres no mundo estavam obesos. A prevalência da obesidade aumentou de 3,2% para 10,8% em homens e de 6,4% para 14,9% para mulheres no período de 1975 a 2014. Caso essa projeção permaneça a tendência é que até 2025 a prevalência global de obesidade atinja 18% para homens e ultrapasse 21% nas mulheres (3).

A obesidade é uma doença crónica que aumenta o risco para outras doenças (4). Assim, devido aos números alarmantes muito se tem procurado compreender os desfechos da obesidade, tanto para minimizar a sua expansão quanto as suas complicações metabólicas (5). O controle da homeostase do peso corporal está relacionado a um complexo mecanismo de regulação entre fome – saciedade (6) na qual estão inseridos fatores anorexígenos (colecistoquinina - CCK, leptina, gastrina, peptídeo semelhante a glucagon- GLP 1, peptídeo YY - PYY, os neurónios pró-ópiomelanocortina - POMC e transcrição regulada pela cocaína e anfetamina - CART) e orexígenos (grelina, neuropeptídeo Y - NPY, peptídeo relacionado ao gene agouti - AgRP e peptídeo pancreático - PP) (7), que por via aferente vagal sinalizam ao eixo central, o núcleo arqueado do hipotálamo (ARC), a necessidade de controle do metabolismo (8).

No entanto, na obesidade esses mecanismos encontram-se alterados ocasionando um descontrole da regulação do consumo alimentar (9). Sendo assim, estudos tem mostrado que os fatores genéticos desempenham um papel importante no controle da obesidade (10), assim

como a microbiota intestinal (11).

O objetivo do presente estudo foi relatar como fatores genéticos, epigenéticos e a microbiota intestinal podem estar envolvidos no mecanismo de desenvolvimento e controle da obesidade e como compostos bioativos podem auxiliar na modulação desse processo.

METODOLOGIA

Esta pesquisa referiu-se a um estudo de revisão e análise crítica de trabalhos pesquisados eletronicamente por meio do banco de dados Pubmed. Os descritores utilizados foram: *epigenetics*, *gut microbiota*, *nutrients*, *nutrigenomics* e *obesity*. 643 artigos foram encontrados, sendo selecionados 51 artigos publicados entre o ano de 2007 e 2021 em língua inglesa.

Obesidade e Genética

Com a conclusão do Projeto Genoma Humano em 2003, o sequenciamento de todo o genoma foi executado. Dentre as várias descobertas obtidas pela análise de todo o material genético, a informação de que somos 99,9% iguais, ou seja, que apenas 0,1% nos difere uns dos outros levaram a execução de diversos trabalhos (12). Essa pequena parcela do genoma é formada de polimorfismos, sendo o mais comum os Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP). Essas variações são responsáveis por manifestações únicas, explicando a suscetibilidade individualizada quando se compara dois indivíduos (13).

Estudos voltados para a herança genética indicaram que os fatores genéticos desempenham um papel importante no metabolismo energético e no desenvolvimento da obesidade (10). Estima-se que 40 a 70% do peso corporal são de origem genética (14) e que mais de 400 genes estão associados a obesidade (15). Neste sentido, SNPs que atuam na regulação da ingestão de energia (MC3R, MC4R, POMC, LEP, LEPR, FTO), no metabolismo lipídico e adipogênese (PLIN1, APOA5, LIPC, FABP), na termogênese (ADBRs, UCPs), na síntese de adiponectinas (ADIPOQ, IL6) e fatores de transcrição (PPARG, TCF7L2 e CLOCK) têm sido cotados nas análises genéticas quanto à disposição para o desenvolvimento da obesidade (16).

O gene FTO (*Fat Mass and Obesity Gene*) está localizado no cromossomo 16 é um dos genes mais importantes associados à obesidade, contemplando vários SNPs relacionados ao aumento do peso, Índice de Massa Corporal (IMC) e da circunferência do quadril (17). O polimorfismo mais estudado é o rs9939609, sendo o alelo A associado ao aumento da ingestão de energia (18) e diminuição da saciedade (19). Dada a capacidade de interação dos nutrientes com os genes, um estudo de Mehrdad e colaboradores encontrou que a vitamina D e o consumo de adequado de manganês poderiam suprimir o excesso de ganho de peso na presença da variante rs9939609 (20). Outros estudos mostraram que fatores como padrão mediterrâneo (21), atividade física (22) e tempo de sono, também podem modular a expressão do gene e contribuir na regulação do ganho de peso (23).

Outro gene importante na obesidade é o Receptor de Melanocortina (MC4R). Com localização cromossômica 18q22, ele é expresso no centro da fome no cérebro e está associado a regulação do consumo alimentar (24). Foi relatado que indivíduos com mutações no gene MC4R apresentam obesidade precoce e hiperfagia, estando alterações neste gene relacionados à obesidade monogênica (25). No entanto, a influência genética pode ser minimizada por mecanismos epigenéticos que regulam a expressão do gene sem alterar a sequência do DNA (26). Mecanismos como metilação do DNA, acetilação de proteínas histonas e microRNA (miRNA) constituem

as regulações epigenéticas mais estudadas (27). Essas marcas epigenéticas podem ser herdadas e passadas transgeracionalmente, sendo influenciadas por fatores ambientais (26). Sendo assim, essas influências permitem explicar parte da herdabilidade perdida de doenças devido ao seu efeito de regulação (28).

Microbiota Intestinal e Obesidade

Em 2008, o Projeto Microbioma Humano (HMP) iniciou a caracterização dos microrganismos que compõem o microbioma do corpo a partir da análise de 300 indivíduos adultos saudáveis em cinco principais locais do corpo: cavidade oral, cavidade nasal, pele, trato gastrointestinal e trato urogenital (29). O objetivo do HMP foi determinar associações entre as alterações do microbioma e estado saúde/doença e, assim, criar métodos para melhorar a saúde humana através da compreensão ou manipulação do microbioma humano (30).

As bactérias da microbiota intestinal representam um número 10 vezes maior que a quantidades de células que compõe o corpo humano, conferindo cerca de 1% a 3% do peso corporal. Essas bactérias são essenciais para diversas funções e seu desequilíbrio está relacionado ao aparecimento de alterações do estado de saúde (29).

Várias assinaturas microbianas têm sido associadas a patologias distintas, entre elas a obesidade (31). Um estudo de metanálise relacionou o IMC e a composição da microbiota intestinal, e os autores verificaram que o aumento do IMC correspondia ao crescimento de bactérias do filo Bacteroidetes e diminuição das bactérias do filo Firmicutes. Constatou-se que indivíduos obesos apresentam uma modificação da riqueza bacteriana, com alteração da proporção Firmicutes-Bacteroidetes (32). Também foi observado que indivíduos obesos apresentam microbiota intestinal menos diversa que indivíduos eutróficos (31).

Os mecanismos pelos quais a alteração da microbiota intestinal pode interferir na homeostase energética e, assim, conferir uma manifestação fenotípica obesa, é mais elucidada em estudos com animais do que em humanos (11). Um estudo realizado por Turnbaugh et al. (31), mostrou que a colonização de camundongos livres de germes (GF) através do transplante fecal de um camundongo doador obeso, levou a um aumento do ganho de peso quando comparado a uma colonização por fezes de camundongos magros. Além disso, foi constatado que a microbiota dos camundongos obesos tinha menor atividade excretora, indicando sua capacidade em aumentar a absorção de energia proveniente da dieta.

Em humanos foi encontrado que a composição da microbiota intestinal interfere no metabolismo energético devido produção de seus metabólitos, os Ácidos Graxos De Cadeia Curta (AGCC). Esses ácidos, butirato, propionato e acetato, são capazes de ativar tanto vias de sinalização específicas no hospedeiro como regular mecanismos anorexígenos, GLP-1, PYY, leptina e POMC, exercendo efeitos no cérebro através circulação ou por ação nos nervos aferentes vagais (33).

Microbiota e Genética

Evidências cada vez mais crescentes sugerem a relação da microbiota intestinal na etiologia de diversas doenças (34). Apesar de ser influenciada principalmente por fatores ambientais, a presença de variantes genéticas parecem estar associadas à composição e diversidade da microbiota. Li et al, encontraram que a abundância de *Prevotella* correlacionava-se com a variante rs878394 do gene LYPLAL1, na qual está associado com a distribuição da gordura corporal e na sensibilidade da insulina (35).

Os AGCC produzidos pela microbiota intestinal também tem mostrado ser capaz de atuar em mecanismos epigenéticos modulando a expressão gênica, como aqueles envolvidos na obesidade (36). Nesse contexto, verificou-se que o butirato foi capaz de inibir a Histona Desacetilase 3 (HDAC3), uma enzima que modula a acetilação de histonas, e assim contribuir para a modulação da expressão de genes relacionados ao controle metabólico. Além disso, um estudo mostrou que roedores alimentados com dieta rica gordura tornaram-se obesos, enquanto aqueles que tinham HDAC 3 inibida não desenvolveram obesidade apesar de consumir a mesma dieta (37).

Um outro exemplo da relação microbiota e epigenética foi mostrado em um estudo realizado com gestantes a partir da suplementação probiótica com *Lactobacillus rhamnosus* GG e *Bifidobacterium lactis* Bb12. Os resultados mostraram uma redução na metilação de genes associados à obesidade como FTO e o MC4R (38). Em um outro trabalho realizado com mulheres grávidas, Kumar e colaboradores analisaram o metiloma do DNA encontrando uma associação positiva entre a predominância bacteriana e o perfil epigenético. Os autores observaram que as regiões promotoras dos genes que estavam diferentemente metilados correlacionavam-se com a predominância de Firmicutes, resultando no aumento do risco para doenças cardiovasculares, obesidade e resposta inflamatória (39).

Epigenética: Nutrientes e Compostos Bioativos na Modulação da Obesidade

A nutrição de precisão tem um papel promissor no tratamento de indivíduos de acordo com seu fenótipo e características genéticas, como também na prevenção de doenças (40). Existem evidências de que o aconselhamento nutrigenético é melhor compreendido e seguido do que aconselhamentos dietéticos gerais (41).

Sendo assim, intervenções nutricionais baseadas em nutrientes e compostos bioativos tem sido implementadas devido sua capacidade de influenciar na expressão gênica (42), além de poder servir como uma estratégia para redução da incidência de obesidade e comorbidades associadas (43).

Em um estudo com sulforafano, genisteína e ácido docosa-hexaenóico os autores encontram associação positivas destes compostos na redução da diferenciação dos adipócitos devido a regulação da expressão de PPAR γ (44). Em um outro trabalho utilizando proantocianidina da semente da uva, antocianinas e ácido linoleico conjugado foi encontrado uma redução significativa de 15% de gordura, e a calorimetria indireta indicou aumento do gasto energético e da oxidação de gorduras em virtude da modificação da expressão de genes como UPC1 e PPAR γ (45).

Quando avaliado a resposta epigenética pela associação de variantes genéticas com nutrientes provenientes da dieta, foi verificado que indivíduos com variação genética em FTO para o SNP rs9939609 que consomem uma dieta rica em gordura e para o SNP rs8050136 que se alimentam de uma rica em carboidratos apresentam risco de desenvolver obesidade por mecanismos epigenéticos de metilação (42). Além disso, compostos bioativos da maçã mostrou apresentar efeito antiobesogênico, em que os polifenóis presentes na fruta foram capazes de realizar mecanismos epigenéticos por meio de metilação genética, controlando os genes reguladores da fome (42).

Nutrientes como o folato, a vitamina B12 e o aminoácido metionina são doadores de grupo metil, contribuindo para a modulação da expressão de genes relacionados a obesidade através de mecanismos epigenéticos de metilação do DNA. Um estudo de caso controle com animais mostrou que o grupo deficiente de doadores de radical metil tinham 25% a mais de gordura corporal (46).

Compostos bioativos da curcumina e do epigalocatequina-3-galato também mostraram atuação antiobesogênica, tanto através da metilação do DNA quanto por meio da acetilação de histonas (47). Elagitânico, um tipo de polifenol, foi associado ao miR-29a que, por sua vez, atua sobre o gene CEBP α , um regulador da diferenciação de adipócito (48). Já o resveratrol e os sulforafanos mostraram atuar nos mecanismos epigenéticos do controle de peso pela acetilação de histonas (47). Baile et al, revelaram que o resveratrol é capaz diminuir a adipogênese e a maturação de pré-adipócitos, além de aumentar a lipólise e reduzir a lipogênese em adipócitos maduros (49). Sendo assim, conclui-se que o processo de metilação do DNA e acetilação de histonas são mecanismos epigenéticos importantes na modulação da adipogênese (50).

ANÁLISE CRÍTICA

O avanço das ciências ômicas tem permitido melhor compreensão das variantes genéticas e marcas epigenéticas, contribuindo para estratégias que minimizem o desenvolvimento de doenças crônicas. Intervenções com nutrientes e compostos bioativos com vista a modular esses processos vêm sendo implementadas, porém é preciso cautela e critério científico para bases terapêuticas de doenças como a obesidade (42). Além disso, um melhor conhecimento das interações entre dieta, microbiota, genes e epigenética em humanos é fundamental para implementação de estratégias personalizadas para prevenir e controlar o ganho de peso (51).

CONCLUSÕES

A obesidade é uma doença multifatorial e o domínio da causa genética é um fator relevante no seu desenvolvimento. Estratégias para modulação da expressão de obesogêneses vêm sendo listadas através de nutrientes e compostos bioativos, mostrando o poder da nutrição na regulação do fenótipo. No entanto, a nutrição também é capaz de influenciar a composição da microbiota, que por sua vez, está envolvida na gênese da obesidade, e seus metabólitos podem regular mecanismos epigenéticos. Portanto, mais estudos de associação destes fatores são necessários para um melhor conhecimento e aplicabilidade clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. [texto na Internet]. 2000 [citado 2019 Ago 9]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/>.
2. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? *Fertil Steril*. 2017;107(4):833-9.
3. Di Cesare M, Bentham J, Stevens GA, Zhou B, Danaei G, Lu Y et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19,2 million participants. *The Lancet*. 2016; 387(10026): 1377-96.
4. Herrera MAR, Lesmes IB. Obesity in the COVID era: A global health challenge. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2021;68(2):123-129.
5. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *Jornal Endocrinol*. 2014; 220(2):47-59.
6. Farias G, Netto BDM, Bettini SC, Dâmaso AR, de Freitas ACT. Neuroendocrine regulation of energy balance: implications on the development and surgical treatment of obesity. *Nutrition and Health*. 2017; 23(3):131-46.
7. Bauer PV, Hamr SC, Duca FA. Regulation of energy balance by a gut-brain axis and involvement of the gut microbiota. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2015; 73(4): 737-55.
8. Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, Shillito JC, Bloom SR. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocrine Journal*. 2010; 57(5), 359-72.

9. de Lartigue G, de La Serre CB, Raybould HE. Vagal afferent neurons in high fat diet-induced obesity; intestinal microflora, intestinal inflammation and cholecystokinin. *Physiology & Behavior*. 2011; 105(1), 100-5.
10. Abete I, Astrup A, Martínez JA, Thorsdottir I, Zulet MA. Obesity and the metabolic syndrome: role of different dietary macronutrient distribution patterns and specific nutritional components on weight loss and maintenance. *Nutrition Reviews*. 2010 68(4), 214-31.
11. Rosenbaum M, Knight R, Leibel RL. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2015; 26(9), 493-501.
12. National Human Genome Research Institute [página internet]. Acesso em: 18 de Dezembro de 2020. Disponível em: <https://www.genome.gov/About-Genomics/Introduction-to-Genomics>.
13. National Human Genome Research Institute. Whole genome association studies. [texto na internet]. 2011.[citado 2019 Set 10]. Disponível em:<https://www.genome.gov/v17516714/2006-release-about-whole-genome-association-studies>.
14. Herrera BM, Lindgren CM. The genetics of obesity. *Curr Diab Rep*. 2010; 10(6):498-505.
15. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14(4): 529-644.
16. Joffe YT, Houghton CA. A Novel Approach to the Nutrigenetics and Nutrigenomics of Obesity and Weight Management. *Current Oncology Reports*.2016; 18(7).
17. Peña-Romero AC, Navas-Carrillo D, Marín F, Orenes-Piñero E. The future of nutrition: Nutrigenomics and nutrigenetics in obesity and cardiovascular diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017; 58(17), 3030-41.
18. Cecil JE, Tavendale R, Watt P, Hetherington MM, Palmer CNA. An Obesity-Associated FTO Gene Variant and Increased Energy Intake in Children. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359(24): 2558-66.
19. Wardle J, Carnell S, Haworth CMA, Farooqi IS, O'Rahilly S, Plomin R. Obesity Associated Genetic Variation in FTOs Associated with Diminished Satiety. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008; 93(9), 3640-3.
20. Mehrdad M, Vahid F, Eftekhari MH. Nutritional Quality's Key Role in the Odds of Overweight in Adults with rs9939609 Polymorphism of FTO Gene- the Role of Manganese and Vitamin D. *Am J Med Sci*. 2020;360(6):678-685.
21. Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Asensio EM, et al. Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:137.
22. Andreasen CH, Stender-Petersen KL, Mogensen MS, et al. Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes*. 2008;57(1):95-101.
23. Prats-Puig A, Grau-Cabrera P, Riera-Pérez E, et al. Variations in the obesity genes FTO, TMEM18 and NRXN3 influence the vulnerability of children to weight gain induced by short sleep duration. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(2):182-187.
24. Hinney A, Vogel CIG, Hebebrand, J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2010; 19(3), 297-310.
25. Turner L, Gregor A, Twells L, Gregory D, Stavropoulos DJ. Deletion of the MC4R Gene in a 9-Year-Old Obese Boy. *Childhood Obesity*. 2015; 11(2), 219-23.
26. Trerotola M, Relli V, Simeone P, Alberti S. Epigenetic inheritance and the missing heritability. *Hum Genomics*. 2015;9(1):17.
27. Szyf M. Implications of a life-long dynamic epigenome. *Epigenomics*. 2009; 1(1), 9-12.
28. Benton MC, Johnstone A, Eccles D, Harmon B, Hayes MT, Lea RA et al. An analysis of DNA methylation in human adipose tissue reveals differential modification of obesity genes before and after gastric bypass and weight loss. *Genome Biology*. 2015; 16(1).
29. Institute for Genome Sciences. NHI Human Microbiome Project. [texto na internet]. [citado 2019 Set 28]. Disponível em: <https://hmpdacc.org/hmp/overview/>.
30. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schoss JA et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Research*.2009; 19: 2317-23.
31. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2008; 457: 480-4.
32. Walters WA, Xu Z, Knight R. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. *Febs Letters*. 2014; 588(22): 4223-33.
33. Heiss CN, Olofsson LE. Gut Microbiota-Dependent Modulation of Energy Metabolism. *Journal of Innate Immunity*. 2017; 10(3):163-71.
34. Dominianni C, Sinha R, Goedert JJ, et al. Sex, body mass index, and dietary fiber intake influence the human gut microbiome. *PLoS One*. 2015;10(4).
35. Li J, Fu R, Yang Y, et al. A metagenomic approach to dissect the genetic composition of enterotypes in Han Chinese and two Muslim groups. *Syst Appl Microbiol*. 2018;41(1):1-12.
36. Holmes E Li, JV, Marchesi JR, Nicholson JK. Gut Microbiota Composition and Activity in Relation to Host Metabolic Phenotype and Disease Risk. *Cell Metabolism*. 2012; 16(5): 559-64.
37. Zhou L, Zhang M, Wang Y, Dorfman RG, Liu H, Yu T et al. *Faecalibacterium prausnitzii* Produces Butyrate to Maintain Th17/Treg Balance and to Ameliorate Colorectal Colitis by Inhibiting Histone Deacetylase 1. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2018 24(9): 1926-40.
38. Vähämäki S, Laiho A, Lund R, Isolauri E, Salminen S, Laitinen K. The impact of probiotic supplementation during pregnancy on DNA methylation of obesity-related genes in mothers and their children. *European Journal of Nutrition*. 2018; 51(1), 367-77.
39. Kumar H, Lund R, Laiho A, et al. Gut microbiota as an epigenetic regulator: pilot study based on whole-genome methylation analysis. *mBio*. 2014;5(6).
40. Kohlmeier M, De Caterina R, Ferguson LR, Görman U, Allayee H, Prasad C, Martinez JA. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalized Nutrition: Part 2 - Ethics, Challenges and Endeavors of Precision Nutrition. In: 10th Congress of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics; 2016; Israel. Chapel Hill; 2016; 28-46.
41. Nielsen DE, Shih S, El-Sohemy A. Perceptions of Genetic Testing for Personalized Nutrition: A Randomized Trial of DNA-Based Dietary Advice. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*. 2014; 7(2): 94-104.
42. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, Chmurzynska A, Choi MS, Curi R et al. 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*. 2017; 10(1-2): 43-62.
43. Hardy TM, Tollefsbol TO. Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. *Future Medicine*. 2011; 3(4): 503-18.
44. Valli V, Heilmann K, Danesi F, Bordoni A, Gerhäuser C. Modulation of Adipocyte Differentiation and Proadipogenic Gene Expression by Sulforaphane, Genistein, and Docosahexaenoic Acid as a First Step to Counteract Obesity. *Oxid Med Cell Longev*. 2018.
45. Gibert-Ramos A, Martín-González MZ, Crescenti A, Salvador MJ. A Mix of Natural Bioactive Compounds Reduces Fat Accumulation and Modulates Gene Expression in the Adipose Tissue of Obese Rats Fed a Cafeteria Diet. *Nutrients*. 2020;12(11).
46. Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R, Gardner DS, Sebastian S, Bispham J et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104(49): 19351-56.
47. Milagro FI, Mansego ML, De Miguel C, Martínez JA. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: Progresses and perspectives. *Molecular Aspects of Medicine*. 2012; 32(4):782-821.
48. Kaur S, Kumar S. Crosstalk between food components and microRNAs: Role in metabolism, nutrition, health and diseases. *Integr Food Nutr Metab*. 2020;7.
49. Baile CA, Yang JY, Rayalam S, Hartzell DL, Lai CY, Andersen C et al. Effect of resveratrol on fat mobilization. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011; 1215(1): 40-7.
50. Okamura M, Inagaki T, Tanaka T, Sakai J. Role of histone methylation and demethylation in adipogenesis and obesity. *Organogenesis*. 2010; 6: 24-32.
51. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martínez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Adv Nutr*. 2019;10.