

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Genómica nutricional: una aproximación de la interacción genoma-ambiente

Fiona Xacur-García¹, Jorge I Castillo-Quan^a,
Víctor M Hernández-Escalante^{1,2}, Hugo Laviada-Molina^{1,2}.

Nutritional genomics: an approach to the genome-environment interaction

Nutritional genomics forms part of the genomic sciences and addresses the interaction between genes and the human diet, its influence on metabolism and subsequent susceptibility to develop common diseases. It encompasses both nutrigenomics, which explores the effects of nutrients on the genome, proteome and metabolome; and nutrigenetics, that explores the effects of genetic variations on the diet/disease interaction. A number of mechanisms drive the gene/diet interaction: elements in the diet can act as links for transcription factor receptors and alter intermediary concentrations, thereby modifying chromatin and impacting genetic regulation; affect signal pathways, regulating phosphorylation of tyrosine in receptors; decrease signaling through the inositol pathway; and act through epigenetic mechanisms, silencing DNA fragments by methylation of cytosine. The signals generated by polyunsaturated fatty acids are so powerful that they can even bypass insulin mediated lipogenesis, stimulated by carbohydrates. Some fatty acids modify the expression of genes that participate in fatty acid transport by lipoproteins. Nutritional genomics has myriad possible therapeutic and preventive applications: in patients with enzymatic deficiencies; in those with a genetic predisposition to complex diseases such as dyslipidemia, diabetes and cancer; in those that already suffer these diseases; in those with altered mood or memory; during the aging process; in pregnant women; and as a preventive measure in the healthy population (Rev Méd Chile 2008; 136: 1460-7).

(Key words: Gene expression; Genetics, population; Nutrigenomics)

Recibido el 22 de junio, 2007. Aceptado el 27 de marzo, 2008.

¹Fundación Mexicana para la Salud, Capítulo Peninsular A.C. Mérida, Yucatán, México.

²Unidad Interinstitucional de Investigación Clínica y Epidemiológica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida, Yucatán, México.

^aAlumno de la Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Yucatán

Correspondencia a: Dr. Víctor Hernández-Escalante. Responsable del Laboratorio de Enfermedades Crónicas y Degenerativas de la Unidad Interinstitucional de Investigación Clínica y Epidemiológica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán. Av. Itzáes # 498 x 59 y 59-A Centro, C.P. 97000. Mérida, Yucatán, México. Tel: +52 999 924 0554 Ext 161 y 190. Fax: +52 999 924 3297. E mail: hescaln@uady.mx

La era post genómica ya es una realidad y es consecuencia de la secuenciación del genoma humano y de los avances tecnológicos que permiten el análisis de grandes cantidades de información compleja, como la bioinformática y los microensayos genéticos (*microarrays*). Lo anterior ha llevado al surgimiento de las ciencias genómicas como la transcriptómica, proteómica, farmacogenómica, nutrigenómica, metabolómica y toxicogenómica (Tabla 1), que están dejando de ser conceptos para transformarse en herramientas que a mediano y largo plazo tendrán aplicaciones en la investigación clínica. Dentro de este nuevo bloque de ciencias se encuentra también la farmacogenómica, resultado de la promesa de la personalización de la medicina y terapéutica. Se espera que su acción conjunta lleve a la construcción de mapas y finalmente, de un atlas biológico en el que estén representados los organismos como sistemas de módulos funcionales que expliquen mejor las interacciones del ambiente y la expresión genética. El objetivo de la genómica nutricional es definir cómo los genes interactúan con elementos de la dieta humana modificando el metabolismo celular y generando cambios en los perfiles metabólicos que pueden estar asociados con la susceptibilidad y riesgo de desarrollar enfermedades comunes. No debe ser vista solamente como una aproximación reduccionista en la que los alimentos o nutrientes específicos causan una respuesta determinada de ciertos genes. La genómica nutricional abarca la nutrigenómica, que

explora los efectos de los nutrientes en el genoma, el proteoma y el metaboloma, así como la nutrigenética, cuya meta principal es elucidar el efecto de las variaciones genéticas en la interacción entre dieta y enfermedad¹. Mediante la aplicación de las tecnologías de genómica funcional de alto rendimiento, se podrá profundizar en todos los posibles efectos de componentes específicos de los alimentos en poblaciones genéticamente heterogéneas. La genómica nutricional también encuentra aplicación en las ciencias agrícolas, manipulando las características nutricionales de los alimentos.

PRINCIPIOS DE LA GENÓMICA NUTRICIONAL

La genómica nutricional se basa en cinco principios básicos: 1) bajo ciertas circunstancias y en algunos individuos, la dieta puede ser un factor de riesgo importante para varias enfermedades; 2) las sustancias químicas comunes en la dieta alteran de manera directa o indirecta la expresión genética o la estructura genética; 3) la influencia de la dieta en la salud depende de la constitución genética del individuo; 4) algunos genes o sus variantes normales comunes son regulados por la dieta, lo cual puede jugar un papel en las enfermedades crónicas; y 5) las intervenciones dietéticas basadas en el conocimiento de los requerimientos nutricionales, el estado nutricional y el genotipo pueden ser utilizadas para desarrollar planes de nutrición indi-

Tabla 1. Glosario de términos

Transcriptómica	Tiene por objeto identificar los transcritos de ARN.
Proteómica	Caracteriza cada una de las proteínas expresadas por sus genes respectivos.
Proteómica funcional	Pretende elucidar el conjunto interactivo de proteínas involucradas en un proceso o módulo biológico en particular.
Metabolómica	Es el estudio de todos los metabolitos.
Metaboloma	Conjunto de todos los metabolitos tanto endógenos como exógenos en una célula, tejido o fluido corporal.
Toxicogenómica	El estudio de la respuesta del genoma a agentes tóxicos.
Genómica nutricional	Analiza la interacción entre factores exógenos y el genoma, y los resultados derivados de estas interacciones.
Nutrigenómica	Explora los efectos de los nutrientes en el genoma, el proteoma y el metaboloma.
Nutrigenética	Estudia el efecto de las variaciones genéticas en la interacción entre dieta y enfermedad.

vidualizados que optimicen la salud y prevengan o mitiguen enfermedades crónicas^{2,3}.

Estos principios se basan en: a) el hecho de que la herencia genética confiere una amplia gama de posibles fenotipos y que las restricciones metabólicas-ambientales y la disponibilidad de nutrientes determinan el fenotipo final de un individuo; y b) en la suposición de que la progresión de un fenotipo saludable a un fenotipo enfermo crónico está ligada a cambios en la expresión genética o a diferencias en la actividad de enzimas y proteínas que alteran la respuesta a diferentes factores ambientales incluida la dieta¹.

La constitución genética determina la respuesta a la ingesta de determinados nutrientes. Así, la genómica nutricional pretende contestar preguntas como: ¿por qué algunas personas que consumen muchas grasas no padecen enfermedad cardiovascular?, o ¿por qué hay personas que no consumen muchas grasas pero tienen niveles altos de colesterol? La respuesta a estas interrogantes probablemente se encuentre en la calidad y cantidad de enzimas y proteínas que intervienen en el metabolismo lipídico, que se encuentra determinada genéticamente en cada individuo. En personas con polimorfismos en los genes que codifican para determinadas enzimas y proteínas involucradas en el metabolismo y almacenamiento de nutrientes, la dieta puede mejorar o empeorar condiciones preexistentes o actuar como desencadenante de enfermedad en individuos con determinada predisposición genética^{1,2}. Los nutrientes por sí mismos pueden inducir o reprimir la expresión de genes específicos. Estudios recientes han sugerido que ciertos nutrientes pueden alterar la expresión genética mediante mecanismos epigenéticos, como la metilación. Estos cambios pueden darse desde la etapa embrionaria y están relacionados con la dieta materna. Las modificaciones epigenéticas persisten hasta la edad adulta y podrían mantenerse en la descendencia al afectar a las células germinales⁴. Es probable que muchos genes humanos hayan evolucionado en respuesta a la dieta. Los cambios recientes en los estilos de alimentación y la introducción de productos nuevos o extraños, podría ser un factor que influya en la aparición de ciertas enfermedades.

Un estudio que ejemplifica el paradigma de la genómica nutricional, identificó tres variantes del gen para la apolipoproteína A1: dos de las variantes identificadas aparentemente son independientes de la dieta, una lleva invariablemente a un fenotipo A con

predominio de lipoproteínas de baja densidad (LDL) grandes y de baja densidad, otra siempre lleva a un fenotipo B con LDL más pequeñas y densas, la tercera variante identificada puede producir cualquiera de los dos fenotipos, dependiendo de la relación entre, por un lado, ácidos grasos poliinsaturados, y por el otro, los saturados y monoinsaturados en la dieta⁵. En otro estudio se encontró que las intervenciones dietéticas reducen la presión arterial en los pacientes hipertensos que presentan la variante AA para el gen del angiotensinógeno, mientras que en los hipertensos con variantes GG estas medidas no son tan efectivas⁶. Una idea importante que deriva de la genómica nutricional es que se puede identificar a individuos o a segmentos de la población que requieran de ciertos nutrientes en mayor o menor cantidad que las poblacionalmente preestablecidas.

Este no es un concepto totalmente nuevo, existen enfermedades causadas por deficiencias enzimáticas específicas que están determinadas por un solo gen bien identificado, como la galactosemia y la fenilcetonuria (Tabla 2)⁷⁻¹⁶. Sin embargo, en el caso de enfermedades complejas como la obesidad, la diabetes tipo 2 y el cáncer, la relación entre predisposición genética-ambiente-fenotipo, no es tan fácil de caracterizar.

MECANISMOS DE LA GENÓMICA NUTRICIONAL

Aun cuando algunas interacciones gen-nutriente no nos resultan ajenas, otras son inconsistentes al momento de evaluar los resultados *in vitro* o en modelos animales. De igual forma, intentos por confirmar ciertos resultados mediante ensayos clínicos han resultado contradictorios. Un ejemplo de esto es el consumo de vegetales altos en carotenoides, que tradicionalmente se ha asociado a disminución del riesgo de cáncer, pero que en un ensayo clínico en el que se suplementó con beta caroteno a individuos fumadores y expuestos a asbesto, la suplementación resultó en un incremento del riesgo de cáncer⁷. Por ello, es necesaria una visión integrativa los componentes bioactivos de los alimentos y sus mecanismos de interacción con el genoma, el proteoma y el metaboloma, desde el nivel molecular hasta el nivel de organismos, antes de llegar a conclusiones definitivas sobre sus efectos.

Se han postulado varios mecanismos a nivel celular y molecular para explicar estos efectos de las

Tabla 2. Enfermedades causadas por deficiencias enzimáticas específicas que están determinadas por un solo gen bien identificado

1. Deficiencia de vitaminas B, E y carotenoides con enfermedades cardiovasculares⁷.
2. Deficiencia de folatos y carotenoides con cáncer⁷⁻⁹.
3. Deficiencia de folatos con defectos de cierre del tubo neural^{7,8}.
4. Deficiencia de vitamina D con disminución de la masa ósea⁷.
5. Deficiencia de zinc, hierro, niacina, vitaminas B6, B12, C y E con daño directo al ADN¹⁰.
6. Cantidad y tipo de ácidos grasos con enfermedades cardiovasculares, obesidad, diabetes y algunos tipos de cáncer¹¹⁻¹³.
7. Consumo excesivo de carne con la aparición de cáncer colorrectal¹⁴.
8. Ingesta calórica excesiva o reducida con aumento en la incidencia de enfermedades comunes o disminución de la incidencia y severidad de enfermedades crónicas, envejecimiento, etc, respectivamente¹⁵.
9. Polifenoles, isoflavonas, licopeno y otros agentes con prevención de diferentes tipos de cáncer¹⁶.

sustancias químicas de la dieta (Tabla 3)¹⁷⁻³⁶. En ocasiones, actúan como ligandos para receptores de factores de transcripción¹⁷. Por ejemplo, la vitamina A se une a receptores nucleares y afecta de manera directa la expresión genética¹⁸⁻²⁰, los tradicionalmente llamados receptores nucleares “huérfanos”, ahora sabemos que responden a la presencia de lípidos²¹. Otros regulan la expresión de ARNm, por ejemplo, el ácido trans-retinoico alfa induce la transcripción de ARNm para el receptor beta de ácido retinoico²². La presencia de alimentos en el intestino delgado aumenta la expresión de los genes de colecistoquinina y péptido similar al glucagon (GLP-1)²³. Otro mecanismo es la alteración de las concentraciones de sustratos o intermediarios, al ser metabolizados por vías primarias o secundarias, por ejemplo, la beta oxidación de ácidos grasos altera el balance energético de la célula y la relación

NAD:NADH, lo que a su vez afecta los procesos de remodelación de la cromatina que tienen consecuencias a corto y a largo plazo en la regulación genética²⁴. Otros afectan vías de señalización positiva o negativamente, por ejemplo, un componente del té verde regula de manera negativa la fosforilación de la tirosina en ciertos receptores, disminuyendo la señalización por la vía del inositol, un posible mecanismo de acción en la prevención de ciertos tipos de cáncer²⁵. La disminución de la actividad de muchas variantes enzimáticas se debe a un aumento de la *Km* para su coenzima, de manera que se podría restablecer la actividad enzimática normal mediante el aumento de la concentración de la coenzima, por ejemplo, los defectos en la glucosa-6-P-deshidrogenasa, cuyo cofactor es el NADP y se encuentra involucrada en casos de anemia hemolítica, podrían mejorarse mediante la administración de

Tabla 3. Mecanismos a nivel celular y molecular que explican los efectos de las sustancias químicas de la dieta

1. Actúan como ligandos para receptores de factores de transcripción¹⁷⁻²¹.
2. Regulan la expresión de ARNm^{22,23}.
3. Alteran las concentraciones de sustratos o intermediarios, al ser metabolizados por vías primarias o secundarias²⁴.
4. Afectan vías de señalización positiva o negativamente²⁵.
5. Regulación de la actividad enzimática al modificar la concentración de la coenzima²⁶⁻²⁹.
6. Mecanismos epigenéticos, silenciando fragmentos del ADN, principalmente mediante metilación de la citosina³⁰⁻³⁶.

ácido nicotínico o nicotinamida. Durante el envejecimiento la oxidación "deforma" muchas proteínas, especialmente a nivel de la mitocondria, lo cual disminuiría la afinidad por sus coenzimas y sustratos. La suplementación con cantidades elevadas de sustancias químicas mitocondriales podría revertir algunos de los efectos deletéreos del envejecimiento²⁶. Los polimorfismos del gen para la metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), clave en las reacciones de metilación y el metabolismo de sustancias de un solo carbono, pueden alterar la estabilidad de la MTHFR y su afinidad por su cofactor, la riboflavina; esto lleva a disminución del folato y remetilación de la homocisteína. Las deficiencias de folatos, metionina y vitaminas B12 y B6 se asocian con aumento de la incidencia de cáncer y enfermedades cardiovasculares, la suplementación con estos micronutrientes podría disminuir el riesgo²⁷⁻²⁹. Los mecanismos epigenéticos consisten en el silenciamiento de un fragmento del ADN, principalmente mediante metilación de la citosina³⁰. La metilación *de novo* ocurre preferentemente en la etapa embrionaria o durante la diferenciación de las células germinales pero también puede ocurrir en las células somáticas adultas, especialmente durante el envejecimiento o en células anormales como las cancerosas³¹. La ingesta de metionina y otras sustancias de un solo carbono, como el ácido fólico afectan el grado de metilación del ADN^{32,33}.

Aunque se ha demostrado que los nutrientes tienen una acción directa sobre diversos procesos, generalmente actúan de manera sinérgica con hormonas y requieren la presencia de éstas para alcanzar un efecto máximo. También se ha visto que el mecanismo de acción y el efecto de los nutrientes sobre la expresión genética tiene variaciones de tejido a tejido. En el futuro se pretende utilizar nuevas herramientas para la selección de nutrientes bioactivos, nuevos marcadores para definir *in vivo* la eficacia de los nutrientes, además de lograr un mejor conocimiento de la influencia de los polimorfismos genéticos sobre el metabolismo de los nutrientes.

GENÓMICA NUTRICIONAL, TEJIDO ADIPOSO Y LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS COMPLEJAS

Se han encontrado heredabilidades significativas de los fenotipos relacionados a las enfermedades

relacionadas con alto grado de adiposidad, resistencia a la insulina y las enfermedades del llamado síndrome metabólico en poblaciones de América Latina³⁴, identificando inclusive genes candidatos para la aparición de diabetes tipo 2³⁵. El grado de adiposidad puede modificar la expresión genética de mediadores celulares y humorales de inflamación endotelial³⁶. También la alimentación compulsiva relacionada a la obesidad, así como otros trastornos metabólicos parecen tener componentes genéticos relevantes³⁷⁻³⁹.

Una mejor comprensión de la genómica nutricional hará posible en el futuro que el tratamiento de la obesidad y el síndrome metabólico involucren la identificación de mejores pautas de tratamiento dietético y farmacológico a partir de las diferencias genéticas individuales. La represión de genes lipogénicos en el hígado por los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) es una señal tan poderosa que sobrepasa inclusive la estimulación lipogénica mediada por la insulina estimulada por los hidratos de carbono. Se ha documentado que esta inhibición es tan sensible que si los AGPI representaran sólo 4% de la energía total consumida podrían reducir la síntesis de ácidos grasos en 40%. La represión genética mediada por los AGPI en tejido adiposo está relacionada a la producción de eicosanoides que ejercen una modificación sobre el ARN mensajero de varias enzimas como la sintetasa de ácidos grasos. El ácido retinoico, de manera similar que los ácidos grasos, actúan como ligandos específicos de receptores nucleares mediadores de la expresión genética de genes reguladores del metabolismo de lípidos⁴⁰.

La regulación de la transcripción genética por los ácidos grasos se debe a cambios en la actividad o abundancia de al menos cuatro familias de factores transcripcionales nucleares, entre ellos: los receptores activados del proliferador de peroxisomas (PPAR), factor hepático nuclear 4 alfa (HNF-4 alfa) y la proteína de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP). Todos los ácidos grasos de 3 y 6 carbonos activan los PPAR, en especial al PPAR-alfa. Los PPAR participan de forma compleja luego de una ingesta rica en grasas, pues modifican la expresión de genes que participan en la captación de ácidos grasos por la mucosa intestinal, en el transporte de éstos por las diferentes lipoproteínas y en la tasa de utilización intracelular. En periodos de ayuno, también en

conjunto determinan el catabolismo de lípidos para garantizar la formación de cetonas como combustibles^{40,41}.

HERRAMIENTAS DE LA GENÓMICA NUTRICIONAL

Actualmente se propone un abordaje más global y ambicioso: el fenotipo nutricional con un enfoque genómico y metabolómico. La definición de este fenotipo nutricional requiere mediciones de la expresión genética y los productos de esa expresión. Para poder comenzar a determinar este fenotipo nutricional es indispensable que se reconozca a las herramientas de análisis que permitan un mejor entendimiento de los procesos nutrigenómicos-metabolómicos. Los microensayos (*microarrays*) de ADN complementario (cADN) ya se utilizan para la evaluación de la expresión génica en condiciones de normalidad o estados patológicos, así como para la caracterización de la respuesta genómica que se desencadenaría ante un fármaco específico⁴². En forma paralela se han desarrollado técnicas avanzadas para la evaluación de la expresión y síntesis de ciertas proteínas en respuesta a diversos genes, entre los que sobresalen la cromatografía de gases con espectrometría de masas (GC-MS), considerada una opción ideal para el estudio del metaboloma debido a su alto poder de separación, aunque en algunos casos son más recomendables otras técnicas como la cromatografía líquida o la electroforesis por capilaridad acopladas a la espectrometría de masas (LC-MS y CE-MS)⁴³.

GENÓMICA NUTRICIONAL Y MEDICINA CLÍNICA: RETOS Y ALCANCES

Las posibles aplicaciones terapéuticas y preventivas de la genómica nutricional son amplias: en personas con deficiencias enzimáticas, predisposición genética para enfermedades complejas como dislipidemias, diabetes y cáncer o en personas que ya las padezcan, en personas con alteraciones

del estado de ánimo o memoria, en el proceso de envejecimiento, en mujeres embarazadas, e incluso en personas sanas como método preventivo. Sin embargo, las interacciones entre el genoma y la dieta son muy complejas, y es de extrema importancia ser cuidadosos a la hora de generalizar hallazgos y aplicarlos a un individuo o población. Existe un interés creciente de la industria alimentaria y “nutracéutica” en este campo. La visión reduccionista y el interés económico que pueden estar involucrados en estos casos pueden provocar sesgos en la investigación. Los medios de comunicación también tienden a exagerar los hallazgos relacionados con el efecto de los nutrientes en la salud. Por ello, es necesario conocer no sólo el beneficio de ciertos nutrientes o metabolitos, sino las consecuencias negativas que pueden tener sus excesos. También es importante identificar las poblaciones en quienes estas aplicaciones fracasarían para implementar otras medidas terapéuticas desde un principio.

Es indispensable tomar en cuenta que la genómica nutricional no solamente se enfoca en la nutracéutica, porque lo principal no es la identificación de bioactivos farmacológicos en los nutrientes. De igual importancia es identificar la nutridinámica de los alimentos, es decir cómo interactúan con el organismo en cuestión y si los nutrientes alcanzan los tejidos objetivos. La nutrigenómica no es igual a la farmacogenómica, porque las respuestas esperadas por la alimentación de los individuos pueden no manifestarse de manera inmediata, como es en el caso de fármacos seleccionados y sintetizados para interactuar con alguna proteína o gen determinados. Está claro que la variación genética individual influye en la manera cómo los nutrientes son asimilados, metabolizados, almacenados y excretados por el cuerpo. Aunque en la mayor parte de la población estas variaciones pasan inadvertidas, es posible que tengan mayor importancia de la que se les ha dado hasta ahora, no sólo para evitar la aparición o progresión de enfermedades complejas, sino para mantener una salud óptima a través de la vida.

REFERENCIAS

1. GARCÍA-VALLEJO F. La genómica nutricional: un nuevo paradigma de la investigación de la nutrición humana. *Colomb Med* 2004; 35: 150-60.
2. KAPUT J, RODRÍGUEZ RL. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics* 2004; 16: 166-77.
3. KAPUT J. Decoding the pyramid: a systems-biological approach to nutrigenomics. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1055: 64-79.
4. WATERLAND RA, JIRTLE RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 5293-300.
5. DREON DM, FERNSTROM HA, WILLIAMS PT, KRAUSS RM. A very-low-fat diet is not associated with improved lipoprotein profiles in men with a predominance of large, low-density lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 411-8.
6. SVETKEY LP, MOORE TJ, SIMONS-MORTON DG, APPEL LJ, BRAY GA, SACKS FM ET AL. Angiotensinogen genotype and blood pressure response in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) study. *J Hypertens* 2001; 19: 1949-56.
7. FAIRFIELD KM, FLETCHER RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *JAMA* 2002; 287: 3116-26.
8. STOVER PJ, GARZA C. Bringing individuality to public health recommendations. *J Nutr* 2002; 132: 24765-805.
9. GO VL, BUTRUM RR, WONG DA. Diet, nutrition and cancer prevention: the postgenomic era. *J Nutr* 2003; 133: 38305-65.
10. AMES BN. DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. *Mutat Res* 2001; 475: 7-20.
11. BIDOLI E, TALAMINI R, BOSETTI C, NEGRI E, MARUZZI D, MONTELLA M ET AL. Macronutrients, fatty acids, cholesterol and prostate cancer risk. *Ann Oncol* 2005; 16: 152-7.
12. MENÉNDEZ JA, ROPERO S, LUPU R, COLOMER R. Dietary fatty acids regulate the activation status of Her-2/neu (c-erbB-2) oncogene in breast cancer cells. *Ann Oncol* 2004; 15: 1719-21.
13. GERHARD GT, AHMANN A, MEEWS K, MC MURRY MP, DUELL PB, CONNOR WE. Effects of a low-fat diet compared with those of a high-monounsaturated fat diet on body weight, plasma lipids and lipoproteins, and glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 668-73.
14. NORAT T, BINGHAM S, FERRARI P, SLIMANI N, JENAB M, MAZUIR M ET AL. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 906-16.
15. GROSSMAN T. Latest advances in antiaging medicine. *Keio J Med* 2005; 54: 85-94.
16. KELLOFF GJ, CROWELL JA, STEELE VE, LUBET RA, MALONE WA, BOONE CW ET AL. Progress in cancer chemoprevention: development of diet-related chemopreventive agents. *J Nutr* 2000; 130: 467-71S.
17. JACOBS MN, LEWIS DF. Steroid hormone receptors and dietary ligands: a selected review. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 105-22.
18. KURLANDSKY SB, XIAO JH, DUELL EA, VOORHEES JJ, FISHER GJ. Biological activity of all-trans retinol requires conversion to all-trans retinoic acid and is mediated through activation of nuclear retinoid receptors in human keratinocytes. *J Biol Chem* 1994; 269: 32821-7.
19. HAQ R, PFAHL M, CHYTIL F. Retinoic acid affects the expression of nuclear retinoic acid receptors in tissues of retinol-deficient rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 8272-6.
20. BASTIEN J, ROCHETTE-EGLY C. Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes. *Gene* 2004; 328: 1-16.
21. CHAWLA A, REPA JJ, EVANS RM, MANGELSDORF DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 2001; 294: 1866-70.
22. GAEMERS IC, VAN PELT AM, VAN DER SAAG PT, HOOGEBRUGGE JW, THEMME AP, DE ROOIJ DG. Effect of retinoid status on the messenger ribonucleic acid expression of nuclear retinoid receptors alpha, beta, and gamma, and retinoid X receptors alpha, beta, and gamma in the mouse testis. *Endocrinology* 1997; 138: 1544-51.
23. SOUMINEN AH, GLIMM DR, TEDESCO D, OKINE EK, MCBURNEY MI, KENNELLY JJ. Intestinal nutrient-gene interaction: the effect of feed deprivation and refeeding on cholecystokinin and proglucagon gene expression. *J Anim Sci* 1998; 76: 3104-13.
24. LIN SJ, GUARENTE L. Nicotinamide adenine dinucleotide, a metabolic regulator of transcription, longevity and disease. *Curr Opin Cell Biol* 2003; 15: 241-6.
25. PIANETTI S, GUO S, KAVANAGH KT, SONENSHEIN GE. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits Her-2/neu signaling, and transformed phenotype of breast cancer cells. *Cancer Res* 2002; 62: 652-5.
26. AMES BN, ELSON-SCHWAB I, SILVER EA. High-dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased K_m): relevance to genetic disease and polymorphisms. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 616-58.
27. BAILEY LB. Folate, methyl-related nutrients, alcohol, and the MTHFR 677C → T polymorphism affect cancer risk: intake recommendations. *J Nutr* 2003; 133: 3748S-53.
28. FRISO S, CHOI SW, GIRELLI D, MASON JB, DOLNIKOWSKI GG, BAGLEY PJ ET AL. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 5606-11.

29. FROSST P, BLOM HJ, MILOS R, GOYETTE P, SHEPPARD CA, MATTHEWS RG ET AL. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10: 111-3.
30. RUSSO VEA, MARTIENSSSEN RA, RIGGS AD. *Epigenetic mechanisms of gene regulation*. Cold Spring Harbor, NY: Cold spring Harbor Laboratory Press, 1996.
31. COONEY CA, DAVE AA, WOLFF GL. Maternal methyl supplements in mice affect epigenetic variation and DNA methylation of offspring. *J Nutr* 2002; 132: 2393S-400.
32. WATERLAND RA. Assessing the effects of high methionine intake on DNA methylation. *J Nutr* 2006; 136: 1706S-10.
33. BELL A, FELSENFELD G. Methylation of a CTCF-dependent boundary controls imprinted expression of the Igf2 gene. *Nature* 2000; 405: 482-5.
34. BASTARRACHEA RA, KENT JW JR, ROZADA G, COLE SA, LÓPEZ-ALVARENGA JC, ARADILLAS C ET AL. Heritability and genetic correlations of metabolic disease-related phenotypes in Mexico: preliminary report from the GEMM Family Study. *Hum Biol* 2007; 79:121-9.
35. SÁNCHEZ-CORONA J, FLORES-MARTÍNEZ SE, MACHORRO-LAZO MV, GALAVIZ-HERNÁNDEZ C, MORÁN-MOGUEL MC, PEREA FJ ET AL. Polymorphisms in candidate genes for types 2 diabetes mellitus in a Mexican population with metabolic syndrome findings. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 63: 47-55.
36. BASTARRACHEA-SOSA RA, LÓPEZ-ALVARENGA JC, BOLADO-GARCIA VE, TELLEZ-MENDOZA J, LAVIADA-MOLINA, COMUZZIE AG. *Gac Med Mex* 2007; 143: 505-12.
37. HERNÁNDEZ-ESCALANTE V, TRAVA-GARCÍA M, BASTARRACHEA-SOSA R, LAVIADA-MOLINA HA. *Salud Mental* 2003; 26: 9-15.
38. CASTILLO-QUAN JI, HERRERA-GONZÁLEZ A, PÉREZ-OSORIO JM. Insulin-cortisol interaction in depression and other neurological diseases: an alternative hypothesis. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 854-5.
39. CASTILLO-QUAN JI, PÉREZ-OSORIO JM. Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes: relationship with chronic complications: response to Chiodini et al. *Diabetes Care* 2007; 30: e49.
40. GUTIÉRREZ-REYES JG, MELÉNDEZ-MIER G, ZÚÑIGA-RIVERA G, SERRALDE-ZÚÑIGA A. Genómica nutricional y obesidad. *Rev Endoc Nut* 2007; 14: 247-56.
41. DESVERGNE B, MICHALIK L, WAHLI W. Be fit or be sick: Peroxisome proliferator-activated receptors are down the road. *Molecular Endocrinology* 2004; 18: 1321-32.
42. OKSMAN-CALDENTY KM, INZE D, ORESIC M. Connecting genes to metabolites by a systems biology approach. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 9949-50.
43. ARITA M. Computational resources for metabolomics. *Briefings in Functional Genomics and Proteomics* 2004; 3: 84-93.