

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.39-008

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЕ ПИТАНИЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Напольский И. Н., Попова П. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Попова Полина Викторовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: popova_pv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 12.12.2021
и принята к печати 27.12.2021.

РЕЗЮМЕ

Нарушенный обмен веществ является причиной ряда заболеваний, таких как ожирение, диабет, дислипидемия, синдром поликистозных яичников, гипертония и другие сердечно-сосудистые осложнения, привлекающих все большее внимание мировой общественности и приводящих к сокращению продолжительности жизни.

Необходимы новые стратегии для повышения эффективности профилактики и лечения этих заболеваний. Персонализированное питание направлено на профилактику и лечение хронических заболеваний путем адаптации диетических рекомендаций с учетом взаимодействия между биологическими особенностями человека, его образом жизни, поведением и окружающей средой. Прогресс в технологиях геномики, метаболомики и профилирования микробиома кишечника открыл возможности для использования точного питания для профилактики и лечения метаболических заболеваний.

Данный обзор описывает перспективы нутригеноетики, глубокого фенотипирования, профилирования микробиоты, семейных и личных клинических признаков, а также широкий спектр данных о метаболической персонализации с помощью омиксных технологий (метаболомика, эпигеномика, метагеномика и др.) в адаптации рекомендаций по питанию и образу жизни как части программ профилактики и лечения метаболических заболеваний. В обзоре также обсуждаются достижения и проблемы в области анализа и мониторинга пищевых привычек, пищевого поведения, физической активности и глубокого фенотипирования, а также примеры успешного применения компьютерных программ и внедрения мобильных приложений с методиками персонализированного питания в клиническую практику.

Ключевые слова: диеты, метаболические заболевания, микробиота, нутригеномика, персонализированное питание, синдром поликистозных яичников, технологии omics.

Для цитирования: Напольский И.Н., Попова П.В. Персонализированное питание для профилактики и лечения метаболических заболеваний: возможности и перспективы. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2022;2(1):15-34. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-15-34.

PERSONALIZED NUTRITION FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF METABOLIC DISEASES: OPPORTUNITIES AND PERSPECTIVES

Napolsky I. N., Popova P. V.

Almazov National Medical Research Center, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Popova Polina V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: popova_pv@almazovcentre.ru

Received 12 December 2021; accepted
27 December 2021.

ABSTRACT

Impaired metabolism is the cause of several health issues, such as obesity, diabetes, dyslipidemia, polycystic ovary syndrome, hypertension and other cardiovascular complications, creating a growing concern worldwide and leading to diminished life expectancy.

New strategies are needed to increase the efficacy of prevention and management of these diseases. Personalized nutrition aims to prevent and manage chronic diseases by tailoring dietary recommendations taking into account the interaction between an individual's biology, lifestyle, behavior, and environment. The progress in genomics, metabolomics, and gut microbiome technologies has opened opportunities in the use of precision nutrition to prevent and manage metabolic diseases.

This review describes the perspectives of nutrigenetics, deep phenotyping, microbiota profiling, family and personal clinical cues, and a wide spectrum of data concerning metabolic personalization through omics technologies (metabolomics, epigenomics, metagenomics, and others) in tailoring dietary and lifestyle advices as a part of the prevention and management programs targeting metabolic diseases. The review also discusses advances and challenges in analyzing and monitoring eating habits, eating behavior, physical activity, and deep phenotyping, as well as the examples of successful applications of computer programs to implement mobile applications with personalized nutrition techniques in clinical practice.

Keywords: diets, metabolic diseases, microbiota, nutrigenetics, omics technology, personalized nutrition, polycystic ovary syndrome.

For citation: Napolsky IN, Popova PV. Personalized Nutrition for the Prevention and Treatment of Metabolic Diseases: Opportunities and Perspectives. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(1):15-34. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-15-34.

Список сокращений: LAP — индекс накопления липидов (lipid accumulation product); ВЖТ — висцеральная жировая ткань; ИМТ — индекс массы тела; ЛППВ — липопротеиды высокой плотности; ОТ — окружность талии; ПЖК — подкожная жировая клетчатка; СД2 — диабет 2 типа; СПКЯ — синдром поликистозных яичников; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ТГ — триглицериды плазмы; ФА — физическая активность.

ПРИНЦИПЫ И ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПИТАНИЯ

Одной из целей персонализированного питания как важнейшей части концепции точного питания [1] является разработка рекомендаций по питанию для лечения или профилактики метаболических нарушений [2], основанных на изменении взаимосвязанных параметров во внутренней и внешней среде человека на протяжении всей жизни.

Основными факторами, определяющими подходы к персонализированному питанию, являются:

- 1) диетические привычки;
- 2) пищевое поведение;
- 3) физическая активность (ФА);
- 4) детализированное фенотипирование с формированием соответствующих стратегий;
- 5) понимание процессов метаболизма (метаболизма);
- 6) кишечная микробиота;
- 7) высокотехнологичные инструменты сбора информации о питании и формирования персонализированных рекомендаций;
- 8) генетические факторы, описываемые в таком направлении современных исследований, как нутригенетика.

Эти факторы могут объяснить индивидуальную изменчивость метаболического ответа на конкретные диеты [3, 4, 5, 6]. Однако клинических данных, подтверждающих эти статистические соотношения, в настоящее время еще недостаточно, а имеющиеся

нуждаются в дополнительной проверке в крупных контролируемых исследованиях [7, 8].

Некоторые из принципов персонализированного питания были успешно применены на практике. Диагностика гиполактазии [9, 10] и целиакии [11, 12] или скрининг фенилкетонурии [13, 14] позволили создать индивидуальные рекомендации по питанию, снизить вероятность употребления в пищу лактозы, глютена и фенилаланинсодержащих продуктов для лиц из группы риска. Существуют генетические тесты метаболизма кофеина [15, 16, 17], определения предрасположенности к увеличению веса при потреблении насыщенных жиров [18, 19] или повышения риска развития гипертонии при некоторых генотипах, менее устойчивых к избыточному потреблению поваренной соли [20, 21].

Что касается ожирения и метаболического синдрома, то недавние исследования, посвященные взаимодействию генов и окружающей среды, выявили влияние потребления макроэлементов на связь генетических маркеров с метаболическим здоровьем, накоплением жировой массы и составом тела.

Так, в работе Goni и соавторов [22] проанализирована полезность шкалы генетического риска для прогнозирования ожирения и, что более интересно, влияние потребления макроэлементов на прогностическую ценность этой шкалы. Шкала была построена как суммарный показатель набора из 16 генетических вариантов (в соответствии с количеством аллелей риска для каждого варианта) с ранее доказанной связью с ожирением и нарушениями липидного обмена. Группой высокого риска считались участники, имеющие 7 и более аллелей риска. Были учтены пол, возраст, физическая активность и потребление энергии. В группе высокого риска оказались более высокими индекс массы тела (ИМТ) (в среднем на 0,93 кг/м²), масса жира в организме (на 1,69 %), окружность талии (ОТ) (на 1,94 см) и соотношение талии к росту (на 0,01), чем у участников с меньшим количеством аллелей риска. При этом наблюдалось значительное взаимодействие между потреблением макронутриентов

(общего, животного и растительного белка, общего жира, насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, простых и сложных углеводов, клетчатки) и данными прогноза, основанного на шкале генетического риска.

Похожие исследования обнаружили, что общее потребление белка влияло на связь генетического риска с развитием ожирения у женщин [23]. Есть данные о том, что потребление сладких напитков [24, 25], жареной пищи [26] или насыщенных жирных кислот [27, 28] также способно более значительно повышать риск развития ожирения при большем количестве баллов по шкале генетического риска.

Очевидно также, что, несмотря на большое значение, будущее персонализированного питания не будет основываться только на нутригенетике [1].

По мнению Международного общества нутригенетики/нутригеномики (ISNN) [1], будущее точного питания должно обсуждаться на трех уровнях (рис. 1):

- 1) традиционные рекомендации по питанию, ориентированные на подгруппы населения по возрасту, полу и другим социальным детерминантам;
- 2) индивидуализированное питание, учитывающее фенотипические данные (например, данные антропометрии, биохимического анализа и физическую активность);
- 3) генетически направленное питание, основанное на выявлении генетических вариантов, влияющих на реакцию людей на определенные продукты.

Для формирования персонализированного питания используются подходы, не только связанные с пищевыми или генетическими факторами, но и образом жизни (включая привычки физической активности), метаболизмом и микробиотой кишечника [29, 30, 31].

В этой связи Американское общество питания (ASN) недавно определило понимание индивидуальной изменчивости реакций на диету как один из шести главных приоритетов исследований, которые необходимо учитывать для более успешного управления здоровьем населения [32]. Кроме того, были определены инструменты, необходимые для обеспечения точного прогнозирования воздействия питания на здоровье: технологии omics — комплекс современных молекулярных технологий, с помощью которых организм исследуется на разных уровнях, начиная с анализа генетической информации (геномика), выявления факторов регуляции экспрессии генов (эпигеномика), определения активности генов (транскриптомика) и их белковых продуктов (протеомика) и заканчивая определением состава и концентрации конечных продуктов распада (метабономика).

Отмечена важность расширенного сбора и использования информации о пациентах (биоинформатика). Одним из примеров таких технологий является исследование алгоритма машинного обучения для прогнозирования постпрандиальных уровней

3 уровня точного питания

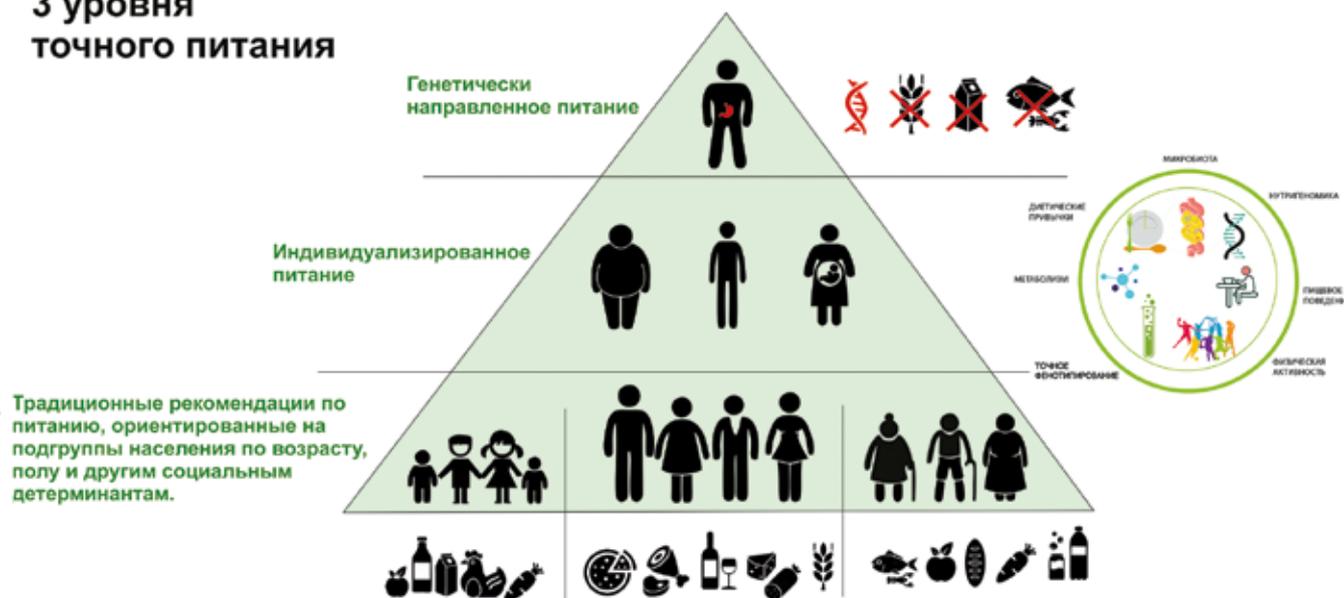


Рис. 1. Уровни точного питания, согласно рекомендациям Международного общества нутригеномики/нутригенетики

гликемии с использованием в качестве исходных параметров клинических показателей, параметров питания и образа жизни, а также профилей кишечного микробиома [33, 34]. В исследовании Zeevi D. и соавторов применение рекомендаций по питанию, сформированных с помощью алгоритма, привело к такому же снижению гликемии, как и индивидуальные диетические рекомендации от профессиональных диетологов [33]. Эффективность подобных алгоритмов была подтверждена и при прогнозировании постпрандиального гликемического ответа для персонализированного лечения гестационного сахарного диабета [35, 36, 37].

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ СОБЛЮДЕНИЮ ДИЕТЫ

Основная цель, достигаемая с помощью исследований по изменению питания, заключается в оценке потенциальных связей между пищевым поведением и контролируемыми метаболическими проявлениями, такими как состав тела, чувствительность к инсулину и показатели липидного профиля. Эти причинно-следственные связи должны позволить сделать выводы о клинической значимости конкретных рекомендаций по питанию для определенных групп населения. К сожалению, одним из наиболее распространенных препятствий, которые наука о питании должна преодолеть при изучении таких связей, является то, что обычные исследования изменений в питании, проводимые ранее, часто не имели возможности обнаружить тонкие эффекты диеты на метаболические параметры (либо из-за короткой продолжительности таких исследований, либо из-за небольшого числа вовлеченных участников) [38, 39]. Проблема отсутствия статистической мощности усугубляется несколькими дополнительными факторами, среди которых особенно выделяются индивидуальная изменчивость и ограниченная возможность оценки приверженности соблюдению диеты [40].

Более точная характеристика диетических привычек на протяжении всего исследования в итоге увеличивает шансы на получение достоверных результатов. Это подразумевает тщательный сбор и критичный отсев неправдоподобных данных о потреблении пищи, которые могут повлиять на оценку приверженности конкретному вмешательству [41].

Двумя примерами новых методов оценки приверженности соблюдению диеты являются скрининг приверженности средиземноморской диете (MEDAS) [42, 43] и индекс средиземноморского образа жизни (MEDLIFE) [44]. MEDAS — это электронная анкета из 14 пунктов, которая позволяет более точно оценить соблюдение средиземно-

морской диеты и вполне может быть использована в повседневной клинической практике. Итоговая оценка MEDAS колеблется от 0 (худшая приверженность) до 14 (полная приверженность), согласно 9 пунктам из ранее подтвержденного короткого опросника [45], плюс три вопроса о частоте потребления средиземноморской пищи (орехи в неделю, подслащенные сахаром напитки в день и томатный соус с чесноком, луком и оливковым маслом в неделю) и еще два вопроса об основных особенностях потребления пищи, характеризующих испанский вариант средиземноморской диеты (оливковое масло как основной источник жира для приготовления пищи и предпочтение белого мяса — курицы, кролика, индейки перед красным — говядина, свинина и т. д.). Актуальность MEDAS была подтверждена в рамках исследования *Prevención with Dieta Mediterránea (PREDIMED)* [46, 47].

Индекс MEDLIFE состоит из 28 пунктов, разделенных на три блока [48]. Первые два блока посвящены оценке частоты потребления продуктов питания и средиземноморских диетических привычек, подобных предыдущему индексу MEDAS. Третий блок состоит из шести пунктов, которые включают информацию о физической активности (более 150 мин/неделю или 30 мин/день бег трусцой, быстрая ходьба, танцы или занятия аэробикой) и социальные привычки (время, проведенное сидя перед телевизором или компьютером, а также время на сон или общение). Индекс MEDLIFE является первым индексом, оценивающим другие переменные, кроме потребления продуктов питания.

В целях более эффективной стандартизации мониторинга появляются новые методы точного измерения потребления продуктов питания и автоматизированной обработки пищевых дневников. Метод на основе изображений пищевых продуктов, называемый методом удаленной фотографии пищевых продуктов [49], был одобрен для измерения потребления энергии и питательных веществ и предложен в качестве дешевого, простого и надежного способа обнаружения индивидуальной приверженности, лучше, чем классический метод с использованием опросников по частоте потребления продуктов. Этот метод включает в себя фотографирование участниками своих блюд и остатков еды на тарелке с помощью камеры смартфона, далее фотографии отправляются на сервер, где оценивается потребление энергии и питательных веществ.

В России также ведутся подобные разработки: Пустозеров Е. А. и соавторы создали методы автоматической оценки качества пищевых дневников, применяемых для прогнозирования гликемического ответа на прием пищи [36].

ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ХРОНОПИТАНИЕ

В дополнение к измерению общего потребления пищи и ее состава, ключевыми аспектами индивидуализированного питания являются, например, частота и скорость, с которой мы потребляем продукты в течение дня, время, когда мы обедаем или ужинаем, и наши склонности к незапланированным приемам пищи.

Примером инновационных технологий в этой области является универсальный монитор питания, включающий весы, встроенные в стол [50]. Прибор способен точно определять количество пищи, потребляемой человеком в течение определенного промежутка времени [50]. К сожалению, алгоритмы, изначально задуманные для мониторинга обычного питания, в настоящее время могут использоваться только в лабораторных условиях. Тем не менее, способность универсального монитора питания контролировать различные параметры пищевого поведения, такие как частота приема пищи, размер укуса или соотношение пищи к напиткам, делает этот инструмент потенциально полезным устройством в разработке индивидуализированного питания.

Другим примером является автоматический монитор глотания, который представляет собой носимое устройство, предназначенное для мониторинга пищевого поведения, такого как перекусы, ночной прием пищи или переедание в выходные дни, и позволяющее анализировать пищевое поведение в обычных условиях жизни [51, 52]. В этом приборе используются три различных датчика (для определения движения челюсти, движения руки и акселерометр), которые позволяют получать надежные измерения характеристик пищевого поведения.

Важным аспектом пищевого поведения является его взаимосвязь с циркадной системой, физиологическими внутренними часами, регулирующими различные функции [53, 54]. Супрахиазмальные ядра переднего гипоталамуса в основном синхронизируются по 24-часовому циклу свет/темнота, однако циклы питания/голодания являются основными временными сигналами для периферических тканей. Согласование циклов питания/голодания с метаболическими параметрами, имеющими суточные ритмы, оптимизирует метаболизм. И наоборот, исследования на животных показывают, что кормление в неподходящее время нарушает организацию циркадной системы и тем самым способствует неблагоприятным метаболическим последствиям и развитию хронических заболеваний [55]. Jakubowicz D. и соавторы показали, что смещение

основного количества ежедневно потребляемых калорий с вечера на утро значительно снижало площадь под кривой инсулина и глюкозы в глюкозотолерантном тесте, уровень тестостерона и повышало уровень секс-стероидсвязывающего глобулина у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и нормальным весом [56].

Результаты ONTIME, клинического исследования связи между временем приема пищи, генетикой и потерей веса, показали, что носители изменений в локусе *PLIN1* демонстрировали более низкую потерю веса в группе обедающих поздно (после 15:00), по сравнению с группой ранних обедов (до 15:00) [57]. Другие пищевые модели поведения, такие как потребность в слишком частых приемах пищи, также связаны с генетикой. Garaulet и соавторы сообщили, что носители изменений в локусе *PER2* имели большую вероятность избыточных перекусов, меньшую склонность к планированию питания, страдали от стресса, вызванного диетой и «скудным» питанием [58]. Обзор Jesus Lopez-Minguez и коллег обобщает имеющиеся исследования и подчеркивает актуальность хронопитания, изучения того, как отдельные компоненты пищи взаимодействуют с циркадными часами и как время приема пищи влияет на метаболические процессы [59].

Все эти работы указывают на циркадную изменчивость как фактор, который следует учитывать при разработке персонализированных программ питания, направленных на борьбу с метаболическими нарушениями.

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ФОРМИРОВАНИЕ ПРОГРАММЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПИТАНИЯ

В литературе существует консенсус в отношении того, что сидячий образ жизни является одним из основных факторов, способствующих эпидемии кардиометаболических заболеваний [60]. Мониторинг физической активности (ФА) следует рассматривать как центральный фактор при формировании программы индивидуального питания. По мнению Betts J.A. и Gonzalez J.T., «оптимальная диета может быть персонализирована не только для того, что человек делает в настоящее время, но и для того, что он должен сделать» [2]. Однако помимо положительного влияния на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), диабета 2 типа (СД2), метаболического синдрома, некоторые люди могут получать и негативные результаты, такие как снижение уровня ЛПВП в плазме, повышение систолического артериального давления, инсулина натощак и уровня триглицеридов плазмы (ТГ) [61]. Таким

образом, программы персонализированного питания должны учитывать имеющийся уровень ФА, в том числе использовать для этого индивидуальные схемы ФА. Более того, не только индивидуальные различия в уровне ФА имеют значение при адаптации рекомендаций по питанию, но еще большее значение имеет индивидуальная изменчивость ФА со временем. Недавнее исследование показало актуальность учета ежедневной изменчивости уровней инсулина и глюкозы при оценке индивидуального ответа на стандартизированную программу ФА. Пациенты среднего возраста с абдоминальным ожирением и сидячим образом жизни (N = 171) были случайным образом распределены по четырем группам с разными рекомендациями по ФА (без физических упражнений, в малом количестве/с низкой интенсивностью, в большом количестве/с низкой интенсивностью и в большом количестве/с высокой интенсивностью). Программа ФА заключалась в ходьбе по беговой дорожке пять раз в неделю с необходимой интенсивностью (относительно исходного кардиореспираторного состояния участника) в течение 24 недель. В итоге примерно 80 % участников не улучшили уровни глюкозы и инсулина, независимо от интенсивности ФА [62]. То есть у них изменение уровня инсулина и глюкозы в конце исследования не выходило за пределы повседневной изменчивости (колебаний ото дня ко дню). Интересные результаты были получены при исследованиях интервальных высокоинтенсивных тренировок, где было выяснено, что основной эффект выражался в улучшении общей физической формы, но не состава тела [63], что подчеркивает необходимость более всесторонней оценки метаболических исходов, полученных при ФА. При этом результаты в похожих исследованиях эффектов ФА с использованием других параметров контроля (масса тела, состав тела, окружность талии) были более позитивными и больше соответствовали ожиданиям [64].

Начато изучение потенциальной роли ФА в ранее обнаруженных генетических ассоциациях с ожирением и связанных с этим метаболических нарушениях.

Известно о значительном влиянии на развитие ожирения вариантов в гене FTO [65, 66], однако ФА существенно ослабляет влияние генетической изменчивости в гене FTO на индекс массы тела [67].

В других исследованиях также сообщалось о защитном эффекте ФА от влияния генетических вариантов, связанных с ожирением у женщин в постменопаузе [68]. Результаты Li и соавторов [69] показали, что физически активный образ жизни связан с 40 % снижением генетической предрасположенности к ожирению.

Эти результаты подчеркивают важность надежной оценки ФА для более точной интерпретации ее влияния на связь между диетой и изменениями состояния здоровья. До сих пор датчики движения, такие как акселерометры, рассматривались как золотой стандарт для точных измерений ФА [70, 71]. Тем не менее, эти методы имеют некоторые ограничения для крупных проспективных эпидемиологических исследований [72, 73]. Исследователи должны попытаться их преодолеть, чтобы разработать точные подходы к индивидуализированному питанию, которые объединят понятия расхода энергии и энергетического баланса. В связи с этим при реализации индивидуализированных подходов к питанию следует учитывать диетические привычки, пищевое поведение, генетику и параметры микробиоты кишечника, а также точное метаболическое фенотипирование, измерение расхода энергии, включая расход энергии покоя, термический эффект пищи и ФА, связанную с повседневной деятельностью.

ТОЧНОЕ ФЕНОТИПИРОВАНИЕ

Необходимость точного фенотипирования является важным моментом для понимания индивидуальной изменчивости, наблюдаемой при некоторых патологиях, а также их изменений с течением времени [74]. Сложные заболевания означают сложные фенотипы. Это относится к большинству метаболических нарушений, таких как ожирение, СПКЯ, ССЗ или СД2. Таким образом, разработка новых инструментов или методов, способных стратифицировать и различать фенотипы с точки зрения этиологии, тяжести или основных механизмов, представляет собой проблему и в области индивидуализированного питания. В связи с этим, хотя ожирение и является состоянием, очевидно связанным с повышенным риском СПКЯ, СД2, ССЗ и других метаболических осложнений, некоторая часть людей с избыточной массой тела характеризуется более здоровым профилем метаболического риска, чем тот, которого можно было бы ожидать от их избыточной массы тела [75]. Можно предположить, что индекс массы тела (ИМТ) не до конца отражает фактическое состояние здоровья человека. И наоборот, люди с нормальным ИМТ могут иметь метаболическую дисфункцию, если они имеют избыток висцерального или печеночного жира. Поскольку накопление избыточной висцеральной жировой ткани (ВЖТ) и дисфункция жировой ткани тесно связаны с развитием метаболических осложнений при ожирении [76], было высказано предположение, что комбинированное измерение уровней ТГ плазмы и окруж-

ности талии (ОТ) может представлять собой недорогой и полезный биомаркер, который может применяться как для оценки количества ВЖТ, так и являться потенциальным предиктором риска СД2 и ССЗ [77, 78, 79]. Также был предложен в качестве маркера висцерального ожирения индекс накопления липидов (lipid accumulation product, LAP). Этот индекс, предложенный H.S. Kahn [80], рассчитывается на основании двух переменных: обхвата талии (см) и уровня триглицеридов (ммоль/л), измеренного натощак. Одновременное использование биохимического и антропометрического показателей при расчете индекса LAP позволяет не только оценивать характер распределения жира в организме, но и отражать функциональное состояние жировой ткани. Индекс LAP широко используется в качестве маркера метаболических нарушений (метаболического синдрома, диабета, инсулинорезистентности, неалкогольной жировой болезни печени) и предиктора сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, индекс LAP, обладая способностью идентифицировать фенотип ожирения, позволяет проводить условную градацию среди людей с избыточным весом на «метаболически здоровых» и «метаболически больных», а среди лиц с нормальным весом выявлять пациентов с метаболическим ожирением. Во многих исследованиях продемонстрировано, что индекс LAP [81, 82, 83] обладает хорошим диагностическим и прогностическим потенциалом в отношении метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний и является более точным маркером кардиометаболического риска, чем общепринятые антропометрические показатели.

Несколько исследований показали, что ВЖТ оказывает более пагубное влияние на метаболическое здоровье, чем подкожная жировая клетчатка (ПЖК) [84, 85]. Однако оценка накопления ВЖТ представляет собой проблему при определении людей с абдоминальным ожирением. Ряд последних исследований показал, что эпигенетические признаки, такие как локусы метилирования ДНК, которые сильно различаются между этими тканями, могут не только отличать ВЖТ от ПЖК, но и определять предрасположенность к изменениям массы тела, развитию инсулинорезистентности и СД2 [86, 87, 88, 89].

Биопсия ВЖТ представляет собой инвазивный метод, и поэтому существует необходимость поиска суррогатных биомаркеров в более доступных тканях, таких как кровь. Недавние исследования также показали, что паттерны метилирования всего генома, полученные из лейкоцитов крови, вполне могут использоваться для определения влияния пищевого вмешательства на эпигенетический профиль в каче-

стве суррогатов тех, которые получены непосредственно из ВЖТ [90]. Исследования, посвященные различиям в метилировании ДНК между теми, кто реагирует и не реагирует на воздействия для снижения веса (низкокалорийные диеты или бариатрическую хирургию) [91, 92], показывают, что эти эпигенетические метки могут использоваться в качестве биомаркеров для выявления лиц, которые могут быть в дальнейшем направлены на персонализированные программы питания для управления избыточным весом и лечения ожирения.

Преимущества глубокого фенотипирования заключаются в предоставлении гораздо более подробной картины конкретной патологии, что позволяет лучше принимать клинические решения, и углублении знаний о механизмах, регулирующих прогрессирование патологии, что улучшает оценку результатов лечения. Таким образом, несмотря на такие ограничения, как высокая стоимость, необходимость большего количества клинических измерений или оценки результатов подготовленными специалистами, точное фенотипирование представляет собой важный инструмент для стратификации заболеваний на подтипы для более эффективного подбора лечения [93, 94].

МЕТАБОЛОМИКА

Вопрос, как метаболизируются питательные вещества и как эти метаболиты способны охарактеризовать реакцию организма на диету, ранее рассматривался во многих исследованиях [95, 96, 97]. Что касается индивидуализированного питания, то метаболомика является краеугольным камнем в понимании реального влияния продуктов на здоровье человека. Идентифицируя биомаркеры пищевого происхождения, ученые могут определить, как разные люди метаболизируют одни и те же продукты и как такие пищевые продукты или их метаболиты могут дополнительно влиять на здоровье в различных повседневных или патологических ситуациях, таких как непереносимость или аллергия. В связи с этим стандартизация референтных значений для метаболитов необходима для их использования в качестве биомаркеров в условиях индивидуализированного питания. Последние достижения в метаболомике дают представление о способах лучшей оценки питания. Например, можно идентифицировать отдельные продукты питания или питательные вещества, такие как рыба, птица и красное мясо [98, 99], цитрусовые [100, 101], крестоцветные (капуста, редис) [102], черника, клубника, малина, ежевика, клюква, черная смородина и виноград [103, 104], яблоки [105], пшеница, подслащенные сахаром на-

питки, яйца и молочные продукты [106, 107, 108], картофель [109]. Дальнейшим шагом в развитии метаболомики является проверка ее способности определять общую картину индивидуального потребления пищи [110]. Для объективного измерения общей диетической структуры были валидированы методы спектроскопического профилирования мочи с использованием протонного ядерного магнитного резонанса (1H-NMR) и масс-спектрометрии [111, 112, 113]. Однако сохраняется и ряд вопросов, которые необходимо решить для использования этих методов не только в научных целях, но и в реальной клинической практике [114].

Метаболомика также успешно применяется при разработке новых методов классификации популяций по метаболитам, который определяет группу лиц со сходными метаболическими профилями и представляет собой основу точного фенотипирования [115]. Одним из преимуществ определения популяции по метаболическому профилю (метаболитингу) является возможность масштабирования точных рекомендаций по питанию на относительно однородные группы населения. Например, поскольку слабое хроническое воспаление является важным фактором развития инсулинорезистентности, становится привлекательным поиск стратегий индивидуализированного питания, ориентированных на снижение процессов воспаления, в том числе и с использованием биологически активных добавок к пище [116, 117, 118].

ПРОФИЛИРОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ

Профилирование микробиоты кишечника становится важным компонентом пищевого вмешательства, и влияние конкретных диетических факторов на микробный состав кишечника в настоящее время является предметом многих исследований [119, 120, 121]. Разработка пищевых вмешательств на основе индивидуальных профилей должна быть направлена в том числе и на оптимизацию микробного состава кишечника, как его количества, так и разнообразия [122, 123, 124]. Состав и разнообразие кишечной микробиоты были определены как потенциальные факторы риска развития таких патологических состояний, как онкологические заболевания, метаболический синдром, СД2 и ССЗ [125, 126, 127].

Интересные данные в этом направлении получены в ранее упомянутом исследовании Zeevi D. и соавторов, которые обследовали 800 добровольцев с проведением суточного мониторинга гликемии и сбором дневников питания через специальное приложение для оценки постпрандиального

гликемического ответа, а также собрали у них данные анамнеза, провели ряд биохимических тестов и исследование кишечного микробиома [33]. На основании перечисленных данных авторам удалось разработать алгоритм прогнозирования уровня гликемии в ответ на разные приемы пищи с высокой точностью.

В аналогичном исследовании Berry SE и соавторов, включавшем 1002 здоровых добровольца, индивидуальные факторы, такие как микробиом кишечника, оказали большее влияние (7,1 % дисперсии), чем макронутриенты пищи (3,6 %), на постпрандиальный уровень триглицеридов, но не на постпрандиальную гликемию (6,0 % и 15,4 % соответственно) [128].

Важным аспектом кишечного микробиома является тот факт, что его состав и разнообразие могут модулироваться не только геномом хозяина (исследование на животных) [129], но и в результате взаимодействия диеты и генома хозяина (например, взаимодействия генов и диеты регулируют обилие бифидобактерий) [130, 131, 132]. Другие примеры показывают актуальность кишечной микробиоты для формирования индивидуализированного питания, демонстрируя ее роль в развитии атеросклероза, кальцификации сосудов, хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний [133, 134, 135].

АКТУАЛЬНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОБИЛЬНЫХ ПРИЛОЖЕНИЙ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ПИТАНИЯ

Поиск методик формирования индивидуализированного питания для коррекции веса, клинических проявлений и неблагоприятного метаболического профиля при ожирении, СД2 и СПКЯ представляет большой научный и практический интерес. Хотя большинство врачей рекомендуют изменение образа жизни [136, 137], женщины с СПКЯ сообщают, что они редко получают конкретные рекомендации по образу жизни [138]. Некоторые пациентки с СПКЯ обращаются к диетологам, советы которых варьируют от стандартных рекомендаций по снижению веса до особых советов по специфическим видам диеты [139, 140]. Тем не менее, недавний опрос показал, что только половина диетологов предоставили пациентам конкретную информацию о типе диеты [137]. Другое исследование также подчеркивает, что женщины с СПКЯ считают данные им рекомендации по питанию недостаточно четкими и адекватными [141]. В связи с этим они начинают искать информацию, как основанную на фактических данных, так и не-

достаточно объективную (книги, мнение знакомых и коллег, информационные ресурсы в сети Интернет) [139, 141]. Не основанные на доказательствах стратегии («альтернативные» стратегии) могут включать в себя неадекватную диету, курение, голодание или употребление слабительных [142, 143], что может привести к недостаточному потреблению нутриентов [144]. Это вызывает особую обеспокоенность при СПКЯ, где оптимизация диеты и физической активности имеет первостепенное значение для улучшения репродуктивного, метаболического и психологического здоровья [145, 146]. В нескольких исследованиях показано, что существующие информационные источники, касающиеся СПКЯ, не содержат сведений высокого качества и не помогают пациенткам с данным заболеванием приобрести навыки для оптимизации образа жизни и профилактики неблагоприятных последствий СПКЯ [138, 147]. В недавнем исследовании, проведенном Voile A. и соавторами, почти все женщины имели смартфоны и были заинтересованы в использовании мобильных приложений для пациентов с СПКЯ. Однако одним из основных препятствий, с которыми они сталкивались, было отсутствие возможности найти приложение, отвечающее их потребностям. Это согласуется с данными других исследований, где женщины сообщают о том, что они хотели бы иметь доступную информацию, но текущие приложения не соответствуют их потребностям [148].

В последнее время, поскольку количество пользователей смартфонов резко увеличивается, многие исследователи пытались внедрить приложения для смартфонов для укрепления здоровья [149, 150, 151, 152]. В результате многие приложения для смартфонов продемонстрировали, по крайней мере, частичную эффективность в содействии успешному снижению веса [153, 154, 155, 156]. Однако из-за ограничений, связанных с дизайном исследования, таких как небольшая выборка и короткий период исследования, существуют расхождения в отношении влияния приложений на снижение веса [153, 155]. Систематические обзоры, в которых изучалась эффективность мобильных приложений для снижения веса, продемонстрировали противоречивые результаты. F. Mateo и соавторы привели данные о значительной потере веса при использовании приложений для мобильного телефона по сравнению с контрольной группой [157], тогда как Semper и коллеги сообщили, что четыре из шести исследований, включенных в анализ, не выявили существенной разницы в снижении веса между группами [158]. Возможно, одной из причин недостаточной эффективности является отсутствие персонализированного подхода к выбору диетических

рекомендаций. Согласно данным недавнего обзора исследований, оценивавших пожелания пользователей мобильных приложений для снижения веса, важным аспектом является персонализация рекомендаций [159].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время уже нет сомнений в том, что внедрять системы индивидуализированного питания необходимо во многих направлениях здравоохранения. Однако осуществимость всей системы индивидуализированного питания будет зависеть от совместных усилий всех заинтересованных сторон. С одной стороны, в то время как специалисты по питанию, как ожидается, начнут внедрять новые методы диагностики и последующего наблюдения, административные органы должны разработать соответствующую политику, обеспечивающую, среди прочего, адекватную защиту личной информации, выдаваемой в результате обширного сбора данных. С другой стороны, значительная часть задачи по переводу индивидуализированного питания в широко применяемую процедуру в практике питания остается на этапе разработки инструментов индивидуализированного питания, недорогих и доступных для населения в целом. Таким образом, как подчеркивается в заявлении о позиции Международного общества нутригенетики/нутригеномики [160], для широкого и плодотворного внедрения этой многообещающей концепции среди населения в целом необходимо учитывать этические и правовые аспекты персонализированного питания, а также окружающую среду и социальные условия, влияющие на потребление пищевых продуктов.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-901). / The work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2020-901).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ferguson LR, De Caterina R, Görman U, Allayee H, Kohlmeier M, Prasad C, et al. Guide and Position of the

- International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 – Fields of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2016;9(1):12–27. DOI: 10.1159/000445350. Epub 2016 May 12. PMID: 27169401.
2. Betts J.A., Gonzalez J.T. Personalised nutrition: What makes you so special? *Nutr. Bull.* 2016;41:353–359. DOI: 10.1111/nbu.12238. [CrossRef] [Google Scholar]
 3. McMahon G, Taylor AE, Davey Smith G, Munafò MR. Phenotype refinement strengthens the association of AHR and CYP1A1 genotype with caffeine consumption. *PLoS One*. 2014 Jul 30;9(7):e103448. DOI: 10.1371/journal.pone.0103448. PMID: 25075865; PMCID: PMC4116211.
 4. Vallée Marcotte B, Cormier H, Guénard F, Rudkowska I, Lemieux S, Couture P, Vohl MC. Novel Genetic Loci Associated with the Plasma Triglyceride Response to an Omega-3 Fatty Acid Supplementation. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2016;9(1):1–11. DOI: 10.1159/000446024. Epub 2016 May 5. PMID: 27160456.
 5. Keene KL, Chen WM, Chen F, Williams SR, Elkhatib SD, Hsu FC, Mychaleckyj JC, Doheny KF, Pugh EW, Ling H, Laurie CC, Gogarten SM, Madden EB, Worrall BB, Sale MM. Genetic Associations with Plasma B12, B6, and Folate Levels in an Ischemic Stroke Population from the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) Trial. *Front Public Health*. 2014 Aug 6;2:112. DOI: 10.3389/fpubh.2014.00112. PMID: 25147783; PMCID: PMC4123605.
 6. Cormier H, Rudkowska I, Paradis AM, Thifault E, Garneau V, Lemieux S, Couture P, Vohl MC. Association between polymorphisms in the fatty acid desaturase gene cluster and the plasma triacylglycerol response to an n-3 PUFA supplementation. *Nutrients*. 2012 Aug;4(8):1026–41. DOI: 10.3390/nu4081026. Epub 2012 Aug 17. PMID: 23016130; PMCID: PMC3448085.
 7. Dib MJ, Elliott R, Ahmadi KR. A critical evaluation of results from genome-wide association studies of micronutrient status and their utility in the practice of precision nutrition. *Br J Nutr*. 2019 Jul 28;122(2):121–130. DOI: 10.1017/S0007114519001119. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31362796.
 8. Ahmadi KR, Andrew T. Opportunism: a panacea for implementation of whole-genome sequencing studies in nutrigenomics research? *Genes Nutr*. 2014 Mar;9(2):387. DOI: 10.1007/s12263-014-0387-5. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24535715; PMCID: PMC3968294.
 9. Schirru E, Corona V, Usai-Satta P, Scarpa M, Oppia F, Loriga F, Cucca F, De Virgiliis S, Rossino R, Macis MD, Jores RD, Congia M. Genetic testing improves the diagnosis of adult type hypolactasia in the Mediterranean population of Sardinia. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Oct;61(10):1220-5. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602638. Epub 2007 Feb 21. PMID: 17311063.
 10. Nagy D, Bogácsi-Szabó E, Várkonyi A, Csányi B, Czibula A, Bede O, Tari B, Raskó I. Prevalence of adult-type hypolactasia as diagnosed with genetic and lactose hydrogen breath tests in Hungarians. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Jul;63(7):909–12. DOI: 10.1038/ejcn.2008.74. Epub 2009 Jan 21. PMID: 19156157.
 11. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 May;108(5):656–76; quiz 677. DOI: 10.1038/ajg.2013.79. Epub 2013 Apr 23. PMID: 23609613; PMCID: PMC3706994.
 12. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdaway A, van Heel DA, Kaukinen K, Leffler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS; BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014 Aug;63(8):1210–28. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306578. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24917550; PMCID: PMC4112432.
 13. Lichter-Konecki U, Schlotter M, Trefz FK, Konecki DS. Direct detection of a major mutation responsible for phenylketonuria in the population of the Federal Republic of Germany. *Eur J Pediatr*. 1989 Nov;149(2):120–3. DOI: 10.1007/BF01995861. PMID: 2591403.
 14. DiLella AG, Huang WM, Woo SL. Screening for phenylketonuria mutations by DNA amplification with the polymerase chain reaction. *Lancet*. 1988 Mar 5;1(8584):497–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(88)91295-0. PMID: 2893918.
 15. Yang A, Palmer AA, de Wit H. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Aug;211(3):245–57. DOI: 10.1007/s00213-010-1900-1. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20532872; PMCID: PMC4242593.
 16. Coffee and Caffeine Genetics Consortium, Cornelis MC, Byrne EM, Esko T, Nalls MA, Ganna A, Paynter N, et al. Genome-wide meta-analysis identifies six novel loci associated with habitual coffee consumption. *Mol Psychiatry*. 2015 May;20(5):647–656. DOI: 10.1038/mp.2014.107. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25288136; PMCID: PMC4388784.
 17. Cornelis MC, Kacprowski T, Menni C, Gustafsson S, Pivin E, Adamski J, et al. Genome-wide association study of caffeine metabolites provides new insights to caffeine metabolism and dietary caffeine-consumption behavior. *Hum Mol Genet*. 2016 Dec 15;25(24):5472–5482. DOI: 10.1093/hmg/ddw334. PMID: 27702941.
 18. Lai CQ, Smith CE, Parnell LD, Lee YC, Corella D, Hopkins P, et al. Epigenomics and metabolomics reveal the mechanism of the APOA2-saturated fat intake

interaction affecting obesity. *Am J Clin Nutr.* 2018 Jul 1;108(1):188–200. DOI: 10.1093/ajcn/nqy081. PMID: 29901700; PMCID: PMC6454512.

19. Corella D, Peloso G, Arnett DK, Demissie S, Cupples LA, Tucker K, Lai CQ, Parnell LD, Coltell O, Lee YC, Ordovas JM. APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations. *Arch Intern Med.* 2009 Nov 9;169(20):1897–906. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.343. PMID: 19901143; PMCID: PMC2874956.

20. Poch E, González D, Giner V, Bragulat E, Coca A, de La Sierra A. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension.* 2001 Nov;38(5):1204–9. DOI: 10.1161/hy1101.099479. PMID: 11711524.

21. Paillard F, Chansel D, Brand E, Benetos A, Thomas F, Czekalski S, Ardaillou R, Soubrier F. Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population. *Hypertension.* 1999 Sep;34(3):423–9. DOI: 10.1161/01.hyp.34.3.423. PMID: 10489388.

22. Goni L, Cuervo M, Milagro FI, Martínez JA. A genetic risk tool for obesity predisposition assessment and personalized nutrition implementation based on macronutrient intake. *Genes Nutr.* 2015 Jan;10(1):445. DOI: 10.1007/s12263-014-0445-z. Epub 2014 Nov 28. PMID: 25430627; PMCID: PMC4246034.

23. Rukh G, Sonestedt E, Melander O, Hedblad B, Wirfält E, Ericson U, Orho-Melander M. Genetic susceptibility to obesity and diet intakes: association and interaction analyses in the Malmö Diet and Cancer Study. *Genes Nutr.* 2013 Nov;8(6):535–47. DOI: 10.1007/s12263-013-0352-8. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23861046; PMCID: PMC3824829.

24. Brunkwall L, Chen Y, Hindy G, Rukh G, Ericson U, Barroso I, Johansson I, Franks PW, Orho-Melander M, Renström F. Sugar-sweetened beverage consumption and genetic predisposition to obesity in 2 Swedish cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2016 Sep;104(3):809–15. DOI: 10.3945/ajcn.115.126052. Epub 2016 Jul 27. PMID: 27465381; PMCID: PMC4997292.

25. Qi Q, Chu AY, Kang JH, Jensen MK, Curhan GC, Pasquale LR, Ridker PM, Hunter DJ, Willett WC, Rimm EB, Chasman DI, Hu FB, Qi L. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med.* 2012 Oct 11;367(15):1387–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1203039. Epub 2012 Sep 21. PMID: 22998338; PMCID: PMC3518794.

26. Qi Q, Chu AY, Kang JH, Huang J, Rose LM, Jensen MK, Liang L, Curhan GC, Pasquale LR, Wiggs JL, De Vivo I, Chan AT, Choi HK, Tamimi RM, Ridker PM, Hunter DJ, Willett WC, Rimm EB, Chasman DI, Hu FB, Qi L. Fried food consumption, genetic risk, and body mass

index: gene-diet interaction analysis in three US cohort studies. *BMJ.* 2014 Mar 19;348:g1610. DOI: 10.1136/bmj.g1610. PMID: 24646652; PMCID: PMC3959253.

27. Chmurzynska A, Młodzik MA. Genetics of fat intake in the determination of body mass. *Nutr Res Rev.* 2017 Jun;30(1):106–117. DOI: 10.1017/S0954422417000014. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28294082.

28. Casas-Agustench P, Arnett DK, Smith CE, Lai CQ, Parnell LD, Borecki IB, Frazier-Wood AC, Allison M, Chen YD, Taylor KD, Rich SS, Rotter JI, Lee YC, Ordovas JM. Saturated fat intake modulates the association between an obesity genetic risk score and body mass index in two US populations. *J Acad Nutr Diet.* 2014 Dec;14(12):1954–66. DOI: 10.1016/j.jand.2014.03.014. Epub 2014 May 1. PMID: 24794412; PMCID: PMC4214897.

29. Allison DB, Bassaganya-Riera J, Burlingame B, Brown AW, le Coutre J, Dickson SL, van Eden W, Garsen J, Hontecillas R, Khoo CS, Knorr D, Kussmann M, Magistretti PJ, Mehta T, Meule A, Rychlik M, Vögele C. Goals in Nutrition Science 2015–2020. *Front Nutr.* 2015 Sep 8;2:26. DOI: 10.3389/fnut.2015.00026. PMID: 26442272; PMCID: PMC4563164.

30. Corella D, Coltell O, Mattingley G, Sorlí JV, Ordovas JM. Utilizing nutritional genomics to tailor diets for the prevention of cardiovascular disease: a guide for upcoming studies and implementations. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017 May;17(5):495–513. DOI: 10.1080/14737159.2017.1311208. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28337931.

31. O'Sullivan A, Henrick B, Dixon B, Barile D, Zivkovic A, Smilowitz J, Lemay D, Martin W, German JB, Schaefer SE. 21st century toolkit for optimizing population health through precision nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;58(17):3004–3015. DOI: 10.1080/10408398.2017.1348335. Epub 2017 Aug 22. PMID: 28678528; PMCID: PMC6309929.

32. Ohlhorst SD, Russell R, Bier D, Klurfeld DM, Li Z, Mein JR, Milner J, Ross AC, Stover P, Konopka E. Nutrition research to affect food and a healthy lifespan. *Adv Nutr.* 2013 Sep 1;4(5):579–84. DOI: 10.3945/an.113.004176. Erratum in: *Adv Nutr.* 2014 Sep;5(5):587. PMID: 24038264; PMCID: PMC3771157.

33. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, Ben-Yacov O, Lador D, Avnit-Sagi T, Lotan-Pompan M, Suez J, Mahdi JA, Matot E, Malka G, Kosower N, Rein M, Zilberman-Schapira G, Dohnalová L, Pevsner-Fischer M, Bikovsky R, Halpern Z, Elinav E, Segal E. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell.* 2015 Nov 19;163(5):1079–1094. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.001. PMID: 26590418.

34. Mendes-Soares H, Raveh-Sadka T, Azulay S, Ben-Shlomo Y, Cohen Y, Ofek T, Stevens J, Bachrach D, Kashyap P, Segal L, Nelson H. Model of personalized postprandial glycemic response to food developed for

- an Israeli cohort predicts responses in Midwestern American individuals. *Am J Clin Nutr.* 2019 Jul 1;110(1):63–75. DOI: 10.1093/ajcn/nqz028. Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 2019 Sep 1;110(3):783. PMID: 31095300; PMCID: PMC6599737.
35. E. A. Pustozero et al., “Machine Learning Approach for Postprandial Blood Glucose Prediction in Gestational Diabetes Mellitus,” in *IEEE Access*, vol. 8, pp. 219308–219321, 2020, DOI: 10.1109/ACCESS.2020.3042483.
36. Pustozero E, Tkachuk A, Vasukova E, Dronova A, Shilova E, Anopova A, Piven F, Pervunina T, Vasilieva E, Grineva E, Popova P. The Role of Glycemic Index and Glycemic Load in the Development of Real-Time Postprandial Glycemic Response Prediction Models for Patients With Gestational Diabetes. *Nutrients.* 2020 Jan 23;12(2):302. DOI: 10.3390/nu12020302. PMID: 31979294; PMCID: PMC7071209.
37. Pustozero E, Popova P, Tkachuk A, Bolotko Y, Yuldashev Z, Grineva E. Development and Evaluation of a Mobile Personalized Blood Glucose Prediction System for Patients With Gestational Diabetes Mellitus. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2018 Jan 9;6(1):e6. DOI: 10.2196/mhealth.9236. PMID: 29317385; PMCID: PMC5780619.
38. Satija A, Stampfer MJ, Rimm EB, Willett W, Hu FB. Perspective: Are Large, Simple Trials the Solution for Nutrition Research? *Adv Nutr.* 2018 Jul 1;9(4):378–387. DOI: 10.1093/advances/nmy030. PMID: 30032229; PMCID: PMC6054238.
39. Mostafavi H, Harpak A, Agarwal I, Conley D, Pritchard JK, Przeworski M. Variable prediction accuracy of polygenic scores within an ancestry group. *Elife.* 2020 Jan 30;9:e48376. DOI: 10.7554/eLife.48376. PMID: 31999256; PMCID: PMC7067566.
40. Hébert JR, Frongillo EA, Adams SA, Turner-McGrievy GM, Hurley TG, Miller DR, Ockene IS. Perspective: Randomized Controlled Trials Are Not a Panacea for Diet-Related Research. *Adv Nutr.* 2016 May 16;7(3):423–32. DOI: 10.3945/an.115.011023. PMID: 27184269; PMCID: PMC4863268.
41. Huang TT, Roberts SB, Howarth NC, McCrory MA. Effect of screening out implausible energy intake reports on relationships between diet and BMI. *Obes Res.* 2005 Jul;13(7):1205–17. DOI: 10.1038/oby.2005.143. PMID: 16076990.
42. Papadaki A, Johnson L, Toumpakari Z, England C, Rai M, Toms S, Penfold C, Zazpe I, Martínez-González MA, Feder G. Validation of the English Version of the 14-Item Mediterranean Diet Adherence Screener of the PREDIMED Study, in People at High Cardiovascular Risk in the UK. *Nutrients.* 2018 Jan 28;10(2):138. DOI: 10.3390/nu10020138. PMID: 29382082; PMCID: PMC5852714.
43. Hebestreit K, Yahiaoui-Doktor M, Engel C, Vetter W, Siniatchkin M, Erickson N, Halle M, Kiechle M, Bischoff SC. Validation of the German version of the Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) questionnaire. *BMC Cancer.* 2017 May 18;17(1):341. DOI: 10.1186/s12885-017-3337-y. PMID: 28521737; PMCID: PMC5437541.
44. Pavičić Žeželj S, Kendel Jovanović G, Dragaš Zubaļj N, Mićović V, Sesar Ž. Associations between Adherence to the Mediterranean Diet and Lifestyle Assessed with the MEDLIFE Index among the Working Population. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Sep 27;15(10):2126. DOI: 10.3390/ijerph15102126. PMID: 30261698; PMCID: PMC6210311.
45. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Wright M, Gomez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr.* 2004 Nov;58(11):1550–2. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602004. PMID: 15162136.
46. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Fitó M, Gea A, Hernán MA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018 Jun 21;378(25):e34. DOI: 10.1056/NEJMoa1800389. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29897866.
47. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D, Covas MI, Schröder H, Arós F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Ruiz-Gutiérrez V, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Muñoz MA, Wärnberg J, Ros E, Estruch R; PREDIMED Study Investigators. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. *PLoS One.* 2012;7(8):e43134. DOI: 10.1371/journal.pone.0043134. Epub 2012 Aug 14. PMID: 22905215; PMCID: PMC3419206.
48. Sotos-Prieto M, Santos-Beneit G, Bodega P, Pocock S, Mattei J, Peñalvo JL. VALIDATION OF A QUESTIONNAIRE TO MEASURE OVERALL MEDITERRANEAN LIFESTYLE HABITS FOR RESEARCH APPLICATION: THE MEDITERRANEAN LIFESTYLE INDEX (MEDLIFE). *Nutr Hosp.* 2015 Sep 1;32(3):1153–63. DOI: 10.3305/nh.2015.32.3.9387. PMID: 26319833.
49. Martin CK, Correa JB, Han H, Allen HR, Rood JC, Champagne CM, Gunturk BK, Bray GA. Validity of the Remote Food Photography Method (RFPM) for estimating energy and nutrient intake in near real-time. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Apr;20(4):891–9. DOI: 10.1038/oby.2011.344. Epub 2011 Dec 1. PMID: 22134199; PMCID: PMC3975169.

50. Dovey TM, Clark-Carter D, Boyland EJ, Halford JC. A guide to analysing Universal Eating Monitor data: assessing the impact of different analysis techniques. *Physiol Behav.* 2009 Jan 8;96(1):78–84. DOI: 10.1016/j.physbeh.2008.08.016. Epub 2008 Aug 28. PMID: 18796309.
51. Sazonov E, Schuckers S, Lopez-Meyer P, Makeyev O, Sazonova N, Melanson EL, Neuman M. Non-invasive monitoring of chewing and swallowing for objective quantification of ingestive behavior. *Physiol Meas.* 2008 May;29(5):525–41. DOI: 10.1088/0967-3334/29/5/001. Epub 2008 Apr 22. PMID: 18427161; PMCID: PMC2582220.
52. Fontana JM, Farooq M, Sazonov E. Automatic ingestion monitor: a novel wearable device for monitoring of ingestive behavior. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2014 Jun;61(6):1772–9. DOI: 10.1109/TBME.2014.2306773. PMID: 24845288; PMCID: PMC4161033.
53. Potter GD, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Nutrition and the circadian system. *Br J Nutr.* 2016 Aug;116(3):434–42. DOI: 10.1017/S0007114516002117. Epub 2016 May 25. PMID: 27221157; PMCID: PMC4930144.
54. Wehrens SMT, Christou S, Isherwood C, Middleton B, Gibbs MA, Archer SN, Skene DJ, Johnston JD. Meal Timing Regulates the Human Circadian System. *Curr Biol.* 2017 Jun 19;27(12):1768–1775.e3. DOI: 10.1016/j.cub.2017.04.059. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28578930; PMCID: PMC5483233.
55. Mistlberger RE, Antle MC. Entrainment of circadian clocks in mammals by arousal and food. *Essays Biochem.* 2011 Jun 30;49(1):119–36. DOI: 10.1042/bse0490119. PMID: 21819388.
56. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. Effects of caloric intake timing on insulin resistance and hyperandrogenism in lean women with polycystic ovary syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2013 Nov;125(9):423–32. DOI: 10.1042/CS20130071. PMID: 23688334.
57. Garaulet M, Vera B, Bonnet-Rubio G, Gómez-Abellán P, Lee YC, Ordovás JM. Lunch eating predicts weight-loss effectiveness in carriers of the common allele at PERILIPIN1: the ONTIME (Obesity, Nutrigenetics, Timing, Mediterranean) study. *Am J Clin Nutr.* 2016 Oct;104(4):1160–1166. DOI: 10.3945/ajcn.116.134528. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27629052.
58. Garaulet M, Corbalán-Tutau MD, Madrid JA, Baraza JC, Parnell LD, Lee YC, Ordovas JM. PERIOD2 variants are associated with abdominal obesity, psycho-behavioral factors, and attrition in the dietary treatment of obesity. *J Am Diet Assoc.* 2010 Jun;110(6):917–21. DOI: 10.1016/j.jada.2010.03.017. Erratum in: *J Am Diet Assoc.* 2011 Apr;111(4):626. PMID: 20497782; PMCID: PMC4428932.
59. Lopez-Minguez J, Gómez-Abellán P, Garaulet M. Timing of Breakfast, Lunch, and Dinner. Effects on Obesity and Metabolic Risk. *Nutrients.* 2019 Nov 1;11(11):2624. DOI: 10.3390/nu11112624. PMID: 31684003; PMCID: PMC6893547.
60. Sequi-Dominguez I, Alvarez-Bueno C, Martinez-Vizcaino V, Fernandez-Rodriguez R, Del Saz Lara A, Cavero-Redondo I. Effectiveness of Mobile Health Interventions Promoting Physical Activity and Lifestyle Interventions to Reduce Cardiovascular Risk Among Individuals With Metabolic Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res.* 2020 Aug 31;22(8):e17790. DOI: 10.2196/17790. PMID: 32865503; PMCID: PMC7490678.
61. Bouchard C, Blair SN, Church TS, Earnest CP, Hagberg JM, Häkkinen K, Jenkins NT, Karavirta L, Kraus WE, Leon AS, Rao DC, Sarzynski MA, Skinner JS, Slentz CA, Rankinen T. Adverse metabolic response to regular exercise: is it a rare or common occurrence? *PLoS One.* 2012;7(5):e37887. DOI: 10.1371/journal.pone.0037887. Epub 2012 May 30. PMID: 22666405; PMCID: PMC3364277.
62. de Lannoy L, Clarke J, Stotz PJ, Ross R. Effects of intensity and amount of exercise on measures of insulin and glucose: Analysis of inter-individual variability. *PLoS One.* 2017 May 11;12(5):e0177095. DOI: 10.1371/journal.pone.0177095. PMID: 28493912; PMCID: PMC5426643.
63. Sultana RN, Sabag A, Keating SE, Johnson NA. The Effect of Low-Volume High-Intensity Interval Training on Body Composition and Cardiorespiratory Fitness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2019 Nov;49(11):1687–1721. DOI: 10.1007/s40279-019-01167-w. PMID: 31401727.
64. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, Ketchum K, Aiken LB, Samsa GP, Houmard JA, Bales CW, Kraus WE. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE—a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2004 Jan 12;164(1):31–9. DOI: 10.1001/archinte.164.1.31. PMID: 14718319.
65. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, Najjar S, Nagaraja R, Orrú M, Usala G, Dei M, Lai S, Maschio A, Busonero F, Mulas A, Ehret GB, Fink AA, Weder AB, Cooper RS, Galan P, Chakravarti A, Schlessinger D, Cao A, Lakatta E, Abecasis GR. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet.* 2007 Jul;3(7):e115. DOI: 10.1371/journal.pgen.0030115. PMID: 17658951; PMCID: PMC1934391.
66. Loos RJ, Yeo GS. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Jan;10(1):51–61. DOI: 10.1038/nrendo.2013.227. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24247219; PMCID: PMC4188449.

67. Celis-Morales C, Marsaux CF, Livingstone KM, Navas-Carretero S, San-Cristobal R, O'donovan CB, et al. Physical activity attenuates the effect of the FTO genotype on obesity traits in European adults: The Food4Me study. *Obesity (Silver Spring)*. 2016 Apr;24(4):962–9. DOI: 10.1002/oby.21422. Epub 2016 Feb 27. PMID: 26921105.
68. Ochs-Balcom HM, Preus L, Nie J, Wactawski-Wende J, Agyemang L, Neuhouser ML, Tinker L, Zheng C, Kazlauskaitė R, Qi L, Sucheston-Campbell LE. Physical activity modifies genetic susceptibility to obesity in postmenopausal women. *Menopause*. 2018 Oct;25(10):1131–1137. DOI: 10.1097/GME.0000000000001134. PMID: 29762199; PMCID: PMC6136965.
69. Li S, Zhao JH, Luan J, Ekelund U, Luben RN, Khaw KT, Wareham NJ, Loos RJ. Physical activity attenuates the genetic predisposition to obesity in 20,000 men and women from EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Med*. 2010 Aug 31;7(8):e1000332. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000332. PMID: 20824172; PMCID: PMC2930873.
70. Tudor-Locke C, Hart TL, Washington TL. Expected values for pedometer-determined physical activity in older populations. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2009 Aug 25;6:59. DOI: 10.1186/1479-5868-6-59. Erratum in: *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2009 Oct 09;6:65. PMID: 19706192; PMCID: PMC3224895.
71. Tudor-Locke C, Giles-Corti B, Knuiaman M, McCormack G. Tracking of pedometer-determined physical activity in adults who relocate: results from RESIDE. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2008 Aug 7;5:39. DOI: 10.1186/1479-5868-5-39. PMID: 18687137; PMCID: PMC2527334.
72. Colley RC, Butler G, Garriguet D, Prince SA, Roberts KC. Comparison of self-reported and accelerometer-measured physical activity in Canadian adults. *Health Rep*. 2018 Dec 19;29(12):3–15. PMID: 30566204.
73. Skender S, Ose J, Chang-Claude J, Paskow M, Brühmann B, Siegel EM, Steindorf K, Ulrich CM. Accelerometry and physical activity questionnaires — a systematic review. *BMC Public Health*. 2016 Jun 16;16:515. DOI: 10.1186/s12889-016-3172-0. PMID: 27306667; PMCID: PMC4910242.
74. Robinson PN. Deep phenotyping for precision medicine. *Hum Mutat*. 2012 May;33(5):777–80. DOI: 10.1002/humu.22080. PMID: 22504886.
75. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 Dec 3;159(11):758–69. DOI: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008. PMID: 24297192.
76. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, Santos RD, Arsenault B, Cuevas A, Hu FB, Griffin B, Zambon A, Barter P, Fruchart JC, Eckel RH; International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Sep;7(9):715–725. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31301983.
77. Miñambres I, Sánchez-Hernández J, Cuixart G, Sánchez-Pinto A, Sarroca J, Pérez A. Characterization of the hypertriglyceridemic waist phenotype in patients with type2 diabetes mellitus in Spain: An epidemiological study. *Rev Clin Esp*. 2020 Jul 23:S0014-2565(20)30207-1. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.rce.2020.06.013. Epub ahead of print. PMID: 32921435.
78. Ren Y, Zhang M, Zhao J, Wang C, Luo X, Zhang J, Zhu T, Li X, Yin L, Pang C, Feng T, Wang B, Zhang L, Li L, Yang X, Zhang H, Hu D. Association of the hypertriglyceridemic waist phenotype and type 2 diabetes mellitus among adults in China. *J Diabetes Investig*. 2016 Sep;7(5):689-94. DOI: 10.1111/jdi.12489. Epub 2016 Mar 7. PMID: 27181875; PMCID: PMC5009130.
79. Borges LD, Comini LO, de Oliveira LC, Dias HH, Ferreira ES, Batistelli CRS, da Costa GD, Moreira TR, da Silva RG, Cotta RMM. Hypertriglyceridemic waist phenotype and associated factors in individuals with arterial hypertension and/or diabetes mellitus. *J Nutr Sci*. 2021 Sep 14;10:e74. DOI: 10.1017/jns.2021.71. PMID: 34589206; PMCID: PMC8453452.
80. Kahn HS. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005 Sep 8;5:26. DOI: 10.1186/1471-2261-5-26. Erratum in: *BMC Cardiovasc Disord*. 2006;6:5. PMID: 16150143; PMCID: PMC1236917.
81. Xu M, Huang M, Qiang D, Gu J, Li Y, Pan Y, Yao X, Xu W, Tao Y, Zhou Y, Ma H. Hypertriglyceridemic Waist Phenotype and Lipid Accumulation Product: Two Comprehensive Obese Indicators of Waist Circumference and Triglyceride to Predict Type 2 Diabetes Mellitus in Chinese Population. *J Diabetes Res*. 2020 Dec 2;2020:9157430. DOI: 10.1155/2020/9157430. PMID: 33344653; PMCID: PMC7725575.
82. Ayundini G, Astrella C, Tahapary D, Soewondo P. A Systematic Review on the Association between Lipid Accumulation Product Index and Type 2 Diabetes Mellitus. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2019;34(1):16–20. DOI: 10.15605/jafes.034.01.04. Epub 2019 May 28. PMID: 33442132; PMCID: PMC7784243.
83. Wang H, Chen Y, Sun G, Jia P, Qian H, Sun Y. Validity of cardiometabolic index, lipid accumulation product, and body adiposity index in predicting

the risk of hypertension in Chinese population. *Postgrad Med.* 2018 Apr;130(3):325–333. DOI: 10.1080/00325481.2018.1444901. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29478365.

84. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013 Jan;93(1):359–404. DOI: 10.1152/physrev.00033.2011. PMID: 23303913.

85. Lynes MD, Tseng YH. Deciphering adipose tissue heterogeneity. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Jan;1411(1):5–20. DOI: 10.1111/nyas.13398. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28763833; PMCID: PMC5788721.

86. Walaszczyk E, Luijten M, Spijkerman AMW, Bonder MJ, Lutgers HL, Snieder H, Wolffenbuttel BHR, van Vliet-Ostaptchouk JV. DNA methylation markers associated with type 2 diabetes, fasting glucose and HbA_{1c} levels: a systematic review and replication in a case-control sample of the Lifelines study. *Diabetologia.* 2018 Feb;61(2):354–368. DOI: 10.1007/s00125-017-4497-7. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29164275; PMCID: PMC6448925.

87. Macartney-Coxson D, Benton MC, Blick R, Stubbs RS, Hagan RD, Langston MA. Genome-wide DNA methylation analysis reveals loci that distinguish different types of adipose tissue in obese individuals. *Clin Epigenetics.* 2017 May 3;9:48. DOI: 10.1186/s13148-017-0344-4. PMID: 28473875; PMCID: PMC5415776.

88. Muka T, Nano J, Voortman T, Braun KVE, Ligthart S, Stranges S, Bramer WM, Troup J, Chowdhury R, Dehghan A, Franco OH. The role of global and regional DNA methylation and histone modifications in glycemic traits and type 2 diabetes: A systematic review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016 Jul;26(7):553–566. DOI: 10.1016/j.numecd.2016.04.002. Epub 2016 Apr 14. PMID: 27146363.

89. Samblas M, Milagro FI, Martínez A. DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss. *Epigenetics.* 2019 May;14(5):421–444. DOI: 10.1080/15592294.2019.1595297. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30915894; PMCID: PMC6557553.

90. Rönn T, Volkov P, Gillberg L, Kokosar M, Perfilyev A, Jacobsen AL, Jørgensen SW, Brøns C, Jansson PA, Eriksson KF, Pedersen O, Hansen T, Groop L, Stener-Victorin E, Vaag A, Nilsson E, Ling C. Impact of age, BMI and HbA_{1c} levels on the genome-wide DNA methylation and mRNA expression patterns in human adipose tissue and identification of epigenetic biomarkers in blood. *Hum Mol Genet.* 2015 Jul 1;24(13):3792–813. DOI: 10.1093/hmg/ddv124. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25861810.

91. Aronica L, Levine AJ, Brennan K, Mi J, Gardner C, Haile RW, Hitchins MP. A systematic review of studies of DNA methylation in the context of a weight loss intervention. *Epigenomics.* 2017 May;9(5):769–787. DOI: 10.2217/epi-2016-0182. PMID: 28517981.

92. Nicoletti CF, Nonino CB, de Oliveira BA, Pinhel MA, Mansego ML, Milagro FI, Zulet MA, Martinez JA. DNA Methylation and Hydroxymethylation Levels in Relation to Two Weight Loss Strategies: Energy-Restricted Diet or Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2016 Mar;26(3):603–11. DOI: 10.1007/s11695-015-1802-8. PMID: 26198618.

93. Lanktree MB, Hassell RG, Lahiry P, Hegele RA. Phenomics: expanding the role of clinical evaluation in genomic studies. *J Investig Med.* 2010 Jun;58(5):700–6. DOI: 10.231/JIM.0b013e3181d844f7. PMID: 20216460.

94. Delude CM. Deep phenotyping: The details of disease. *Nature.* 2015 Nov 5;527(7576):S14–5. DOI: 10.1038/527S14a. PMID: 26536218.

95. González-Peña D, Brennan L. Recent Advances in the Application of Metabolomics for Nutrition and Health. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2019 Mar 25;10:479–519. DOI: 10.1146/annurev-food-032818-121715. PMID: 30908946.

96. Brennan L, Hu FB. Metabolomics-Based Dietary Biomarkers in Nutritional Epidemiology—Current Status and Future Opportunities. *Mol Nutr Food Res.* 2019 Jan;63(1):e1701064. DOI: 10.1002/mnfr.201701064. Epub 2018 May 28. PMID: 29688616.

97. Guasch-Ferré M, Bhupathiraju SN, Hu FB. Use of Metabolomics in Improving Assessment of Dietary Intake. *Clin Chem.* 2018 Jan;64(1):82–98. DOI: 10.1373/clinchem.2017.272344. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29038146; PMCID: PMC5975233.

98. Cheung W, Keski-Rahkonen P, Assi N, Ferrari P, Freisling H, Rinaldi S, Slimani N, Zamora-Ros R, Rundle M, Frost G, Gibbons H, Carr E, Brennan L, Cross AJ, Pala V, Panico S, Sacerdote C, Palli D, Tumino R, Kühn T, Kaaks R, Boeing H, Floegel A, Mancini F, Boutron-Ruault MC, Baglietto L, Trichopoulou A, Naska A, Orfanos P, Scalbert A. A metabolomic study of biomarkers of meat and fish intake. *Am J Clin Nutr.* 2017 Mar;105(3):600–608. DOI: 10.3945/ajcn.116.146639. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28122782.

99. Yeum KJ, Orioli M, Regazzoni L, Carini M, Rasmussen H, Russell RM, Aldini G. Profiling histidine dipeptides in plasma and urine after ingesting beef, chicken or chicken broth in humans. *Amino Acids.* 2010 Mar;38(3):847–58. DOI: 10.1007/s00726-009-0291-2. Epub 2009 Apr 19. PMID: 19381778.

100. Heinzmann SS, Brown IJ, Chan Q, Bictash M, Dumas ME, Kochhar S, Stamler J, Holmes E, Elliott P, Nicholson JK. Metabolic profiling strategy for discovery of nutritional biomarkers: proline betaine as a marker of citrus consumption. *Am J Clin Nutr.* 2010 Aug;92(2):436–43. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29672. Epub 2010 Jun 23. PMID: 20573794; PMCID: PMC2904656.

101. Lloyd AJ, Beckmann M, Favé G, Mathers JC, Draper J. Proline betaine and its biotransformation products in fasting urine samples are potential biomarkers of habitual citrus fruit consumption.

- Br J Nutr. 2011 Sep;106(6):812–24. DOI: 10.1017/S0007114511001164. Epub 2011 May 9. PMID: 21736852.
102. Edmands WM, Beckonert OP, Stella C, Campbell A, Lake BG, Lindon JC, Holmes E, Gooderham NJ. Identification of human urinary biomarkers of cruciferous vegetable consumption by metabolomic profiling. *J Proteome Res.* 2011 Oct 7;10(10):4513–21. DOI: 10.1021/pr200326k. Epub 2011 Aug 31. PMID: 21770373.
103. González-Barrio R, Borges G, Mullen W, Crozier A. Bioavailability of anthocyanins and ellagitannins following consumption of raspberries by healthy humans and subjects with an ileostomy. *J Agric Food Chem.* 2010 Apr 14;58(7):3933–9. DOI: 10.1021/jf100315d. PMID: 20218618.
104. Ulaszewska M, Garcia-Aloy M, Vázquez-Manjarrez N, Soria-Florido MT, Llorach R, Mattivi F, Manach C. Food intake biomarkers for berries and grapes. *Genes Nutr.* 2020 Sep 23;15(1):17. DOI: 10.1186/s12263-020-00675-z. PMID: 32967625; PMCID: PMC7509942.
105. Ulaszewska MM, Koutsos A, Trošt K, Stanstrup J, Garcia-Aloy M, Scholz M, Fava F, Natella F, Scaccini C, Vrhovsek U, Tuohy K, Lovegrove J, Mattivi F. Two apples a day modulate human: microbiome co-metabolic processing of polyphenols, tyrosine and tryptophan. *Eur J Nutr.* 2020 Dec;59(8):3691–3714. DOI: 10.1007/s00394-020-02201-8. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32103319.
106. Noh H, Freisling H, Assi N, Zamora-Ros R, Achaintre D, Affret A, Mancini F, Boutron-Ruault MC, Flögel A, Boeing H, Kühn T, Schübel R, Trichopoulou A, Naska A, Kritikou M, Palli D, Pala V, Tumino R, Ricceri F, Santucci de Magistris M, Cross A, Slimani N, Scalbert A, Ferrari P. Identification of Urinary Polyphenol Metabolite Patterns Associated with Polyphenol-Rich Food Intake in Adults from Four European Countries. *Nutrients.* 2017 Jul 25;9(8):796. DOI: 10.3390/nu9080796. PMID: 28757581; PMCID: PMC5579590.
107. Mürger LH, Garcia-Aloy M, Vázquez-Fresno R, Gille D, Rosana ARR, Passerini A, Soria-Florido MT, Pimentel G, Sajed T, Wishart DS, Andres Lacueva C, Vergères G, Praticò G. Biomarker of food intake for assessing the consumption of dairy and egg products. *Genes Nutr.* 2018 Sep 29;13:26. DOI: 10.1186/s12263-018-0615-5. PMID: 30279743; PMCID: PMC6162878.
108. Muli S, Goerdten J, Oluwagbemigun K, Floegel A, Schmid M, Nöthlings U. A Systematic Review of Metabolomic Biomarkers for the Intake of Sugar-Sweetened and Low-Calorie Sweetened Beverages. *Metabolites.* 2021 Aug 19;11(8):546. DOI: 10.3390/metabo11080546. PMID: 34436487; PMCID: PMC8401376.
109. Beckmann M, Lloyd AJ, Wilson T, Torres DPM, Goios ACL, Willis ND, Lyons L, Phillips H, Mathers JC, Nash RJ, Sharp H, Draper J. Calystegines are Potential Urine Biomarkers for Dietary Exposure to Potato Products. *Mol Nutr Food Res.* 2020 Oct;64(20):e2000515. DOI: 10.1002/mnfr.202000515. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32918337.
110. Playdon MC, Moore SC, Derkach A, Reedy J, Subar AF, Sampson JN, Albanes D, Gu F, Kontto J, Lassale C, Liao LM, Männistö S, Mondul AM, Weinstein SJ, Irwin ML, Mayne ST, Stolzenberg-Solomon R. Identifying biomarkers of dietary patterns by using metabolomics. *Am J Clin Nutr.* 2017 Feb;105(2):450–465. DOI: 10.3945/ajcn.116.144501. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28031192; PMCID: PMC5267308.
111. Garcia-Perez I, Posma JM, Gibson R, Chambers ES, Hansen TH, Vestergaard H, Hansen T, Beckmann M, Pedersen O, Elliott P, Stamler J, Nicholson JK, Draper J, Mathers JC, Holmes E, Frost G. Objective assessment of dietary patterns by use of metabolic phenotyping: a randomised, controlled, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Mar;5(3):184–195. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30419-3. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28089709; PMCID: PMC5357736.
112. Wilson T, Garcia-Perez I, Posma JM, Lloyd AJ, Chambers ES, Taillart K, Zubair H, Beckmann M, Mathers JC, Holmes E, Frost G, Draper J. Spot and Cumulative Urine Samples Are Suitable Replacements for 24-Hour Urine Collections for Objective Measures of Dietary Exposure in Adults Using Metabolite Biomarkers. *J Nutr.* 2019 Oct 1;149(10):1692–1700. DOI: 10.1093/jn/nxz138. PMID: 31240300.
113. Gowda GA, Djukovic D. Overview of mass spectrometry-based metabolomics: opportunities and challenges. *Methods Mol Biol.* 2014;1198:3–12. DOI: 10.1007/978-1-4939-1258-2_1. PMID: 25270919; PMCID: PMC4336784.
114. Beckmann M, Wilson T, Lloyd AJ, Torres D, Goios A, Willis ND, Lyons L, Phillips H, Mathers JC, Draper J. Challenges Associated With the Design and Deployment of Food Intake Urine Biomarker Technology for Assessment of Habitual Diet in Free-Living Individuals and Populations-A Perspective. *Front Nutr.* 2020 Nov 25;7:602515. DOI: 10.3389/fnut.2020.602515. PMID: 33344495; PMCID: PMC7745244.
115. Hillesheim E, Ryan MF, Gibney E, Roche HM, Brennan L. Optimisation of a metabotype approach to deliver targeted dietary advice. *Nutr Metab (Lond).* 2020 Sep 29;17:82. DOI: 10.1186/s12986-020-00499-z. PMID: 33005208; PMCID: PMC7523294.
116. Allam-Ndoul B, Guénard F, Garneau V, Cormier H, Barbier O, Pérusse L, Vohl MC. Association between Metabolite Profiles, Metabolic Syndrome and Obesity Status. *Nutrients.* 2016 May 27;8(6):324. DOI: 10.3390/nu8060324. PMID: 27240400; PMCID: PMC4924165.
117. Jamilian M, Hashemi Dizaji S, Bahmani F, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Karamali M, Akbari M, Asemi Z. A Randomized Controlled Clinical Trial Investigating the Effects of Omega-3 Fatty Acids and Vitamin E Co-Supplementation on Biomarkers of Oxidative Stress, Inflammation and Pregnancy

Outcomes in Gestational Diabetes. *Can J Diabetes*. 2017 Apr;41(2):143–149. DOI: 10.1016/j.jcjd.2016.09.004. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27881297.

118. Mansournia MA, Ostadmohammadi V, Doostirani A, Ghayour-Mobarhan M, Ferns G, Akbari H, Ghaderi A, Talari HR, Asemi Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res*. 2018 Jun;50(6):429–440. DOI: 10.1055/a-0630-1303. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29883970.

119. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*. 2019 Oct 7;11(10):2393. DOI: 10.3390/nu1102393. PMID: 31591348; PMCID: PMC6835969.

120. Ojo O, Feng QQ, Ojo OO, Wang XH. The Role of Dietary Fibre in Modulating Gut Microbiota Dysbiosis in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 2020 Oct 23;12(11):3239. DOI: 10.3390/nu12113239. PMID: 33113929; PMCID: PMC7690692.

121. Stanislawski MA, Dabelea D, Lange LA, Wagner BD, Lozupone CA. Gut microbiota phenotypes of obesity. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2019 Jul 1;5(1):18. DOI: 10.1038/s41522-019-0091-8. PMID: 31285833; PMCID: PMC6603011.

122. Vandeputte D. Personalized Nutrition Through The Gut Microbiota: Current Insights And Future Perspectives. *Nutr Rev*. 2020 Dec 1;78(12 Suppl 2):66–74. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa098. PMID: 33259623.

123. Mills S, Stanton C, Lane JA, Smith GJ, Ross RP. Precision Nutrition and the Microbiome, Part I: Current State of the Science. *Nutrients*. 2019 Apr 24;11(4):923. DOI: 10.3390/nu11040923. PMID: 31022973; PMCID: PMC6520976.

124. Mills S, Lane JA, Smith GJ, Grimaldi KA, Ross RP, Stanton C. Precision Nutrition and the Microbiome Part II: Potential Opportunities and Pathways to Commercialisation. *Nutrients*. 2019 Jun 27;11(7):1468. DOI: 10.3390/nu11071468. PMID: 31252674; PMCID: PMC6683087.

125. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019 Oct 1;129(10):4050–4057. DOI: 10.1172/JCI129194. PMID: 31573550; PMCID: PMC6763239.

126. Muñoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*. 2016 Dec;63(10):560–568. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.endonu.2016.07.008. Epub 2016 Sep 12. Erratum in: *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017 Nov;64(9):514. PMID: 27633134.

127. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, Abrouk M, Farahnik B, Nakamura M, Zhu TH, Bhutani T, Liao W. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017 Apr 8;15(1):73. DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y. PMID: 28388917; PMCID: PMC5385025.

128. Berry SE, Valdes AM, Drew DA et al., 'Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition, *Nature Med.*, 2020 vol. 26, no. 6, pp. 964–973, DOI: 10.1038/s41591-020-0934-0.

129. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JL. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013 Sep 6;341(6150):1241214. DOI: 10.1126/science.1241214. PMID: 24009397; PMCID: PMC3829625.

130. Bonder MJ, Kurilshikov A, Tigchelaar EF, Mujagic Z, Imhann F, Vila AV, Deelen P, Vatanen T, Schirmer M, Smeekens SP, Zhernakova DV, Jankipersadsing SA, Jaeger M, Oosting M, Cenit MC, Masclee AA, Swertz MA, Li Y, Kumar V, Joosten L, Harmsen H, Weersma RK, Franke L, Hofker MH, Xavier RJ, Jonkers D, Netea MG, Wijmenga C, Fu J, Zhernakova A. The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nat Genet*. 2016 Nov;48(11):1407–1412. DOI: 10.1038/ng.3663. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27694959.

131. Kurilshikov A, Medina-Gomez C, Bacigalupe R, Radjabzadeh D, Wang J, Demirkan A, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition. *Nat Genet*. 2021 Feb;53(2):156–165. DOI: 10.1038/s41588-020-00763-1. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33462485.

132. Wang J, Kurilshikov A, Radjabzadeh D, Turpin W, Croitoru K, Bonder MJ, Jackson MA, Medina-Gomez C, Frost F, Homuth G, Rühlemann M, Hughes D, Kim HN; MiBioGen Consortium Initiative, Spector TD, Bell JT, Steves CJ, Timpson N, Franke A, Wijmenga C, Meyer K, Kacprowski T, Franke L, Paterson AD, Raes J, Kraaij R, Zhernakova A. Meta-analysis of human genome-microbiome association studies: the MiBioGen consortium initiative. *Microbiome*. 2018 Jun 8;6(1):101. DOI: 10.1186/s40168-018-0479-3. PMID: 29880062; PMCID: PMC5992867.

133. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warriar M, Brown JM, Krauss RM, Tang WH, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013 May;19(5):576–85. DOI: 10.1038/nm.3145. Epub 2013 Apr 7. PMID: 23563705; PMCID: PMC3650111.

134. Cretoiu D, Ionescu RF, Enache RM, Cretoiu SM, Voinea SC. Gut Microbiome, Functional Food, Atherosclerosis, and Vascular Calcifications-Is There a Missing Link? *Microorganisms*. 2021 Sep 9;9(9):1913. DOI: 10.3390/microorganisms9091913. PMID: 34576810; PMCID: PMC8472650.
135. Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Esteras R, Perez-Gomez MV, Gracia-Iguacel C, Fernandez-Fernandez B, Kanbay M, Tejedor A, Lazaro A, Ruiz-Ortega M, Gonzalez-Parra E, Sanz AB, Ortiz A, Sanchez-Niño MD. Impact of Altered Intestinal Microbiota on Chronic Kidney Disease Progression. *Toxins (Basel)*. 2018 Jul 19;10(7):300. DOI: 10.3390/toxins10070300. PMID: 30029499; PMCID: PMC6070989.
135. Cussons AJ, Stuckey BG, Walsh JP, Burke V, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome: marked differences between endocrinologists and gynaecologists in diagnosis and management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Mar;62(3):289–95. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02208.x. PMID: 15730409.
137. Sharma A, Walker DM, Atiomo W. National survey on management of weight reduction in PCOS women in the United Kingdom. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Oct;152(2):181–5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.07.015. Epub 2010 Aug 2. PMID: 20674135.
138. Gibson-Helm ME, Lucas IM, Boyle JA, Teede HJ. Women's experiences of polycystic ovary syndrome diagnosis. *Fam Pract*. 2014 Oct;31(5):545–9. DOI: 10.1093/fampra/cmu028. Epub 2014 Jun 12. PMID: 24925927.
139. Jeanes YM, Barr S, Smith K, Hart KH. Dietary management of women with polycystic ovary syndrome in the United Kingdom: the role of dietitians. *J Hum Nutr Diet*. 2009 Dec;22(6):551–8. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2009.00988.x. PMID: 19735349.
140. Moran LJ, Lombard C, Noakes M. Is there a need for Clinical Practice Guidelines for the dietary treatment of women with polycystic ovary syndrome? *Nutr Diet* 2009;66:249–251.
141. Humphreys L, Costarelli V. Implementation of dietary and general lifestyle advice among women with polycystic ovarian syndrome. *J R Soc Promot Health*. 2008 Jul;128(4):190–5. DOI:10.1177/1466424008092230. PMID: 18678115.
142. Timperio A, Cameron-Smith D, Burns C, Crawford D. The public's response to the obesity epidemic in Australia: weight concerns and weight control practices of men and women. *Public Health Nutr*. 2000 Dec;3(4):417–24. DOI: 10.1017/s1368980000000483. PMID: 11135796.
143. Hayes S, Napolitano MA. Examination of weight control practices in a non-clinical sample of college women. *Eat Weight Disord*. 2012 Sep;17(3):e157–63. DOI: 10.1007/BF03325342. PMID: 23086250.
144. Neumark-Sztainer D, Rock CL, Thornquist MD, Cheskin LJ, Neuhouser ML, Barnett MJ. Weight-control behaviors among adults and adolescents: associations with dietary intake. *Prev Med*. 2000 May;30(5):381–91. DOI: 10.1006/pmed.2000.0653. PMID: 10845747.
145. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 28;3(3):CD007506. DOI: 10.1002/14651858.CD007506.pub4. PMID: 30921477; PMCID: PMC6438659.
146. Kite C, Lahart IM, Afzal I, Broom DR, Randeva H, Kyrou I, Brown JE. Exercise, or exercise and diet for the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2019 Feb 12;8(1):51. DOI: 10.1186/s13643-019-0962-3. PMID: 30755271; PMCID: PMC6371542.
147. Freis A, Freundl-Schütt T, Wallwiener LM, Baur S, Strowitzki T, Freundl G, Frank-Herrmann P. Plausibility of Menstrual Cycle Apps Claiming to Support Conception. *Front Public Health*. 2018 Apr 3;6:98. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00098. PMID: 29666788; PMCID: PMC5891577.
148. Newbold T. What do patients and carers need in health apps-but are not getting? Vol. 2018: PatientView; 2015.
149. de Jongh T, Gurol-Urganci I, Vodopivec-Jamsek V, Car J, Atun R. Mobile phone messaging for facilitating self-management of long-term illnesses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12(12):CD007459. DOI: 10.1002/14651858.CD007459.pub2. PMID: 23235644; PMCID: PMC6486189.
150. Beratarrechea A, Lee AG, Willner JM, Jahangir E, Ciapponi A, Rubinstein A. The impact of mobile health interventions on chronic disease outcomes in developing countries: a systematic review. *Telemed J E Health*. 2014 Jan;20(1):75–82. DOI: 10.1089/tmj.2012.0328. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24205809; PMCID: PMC3880111.
151. Kim YJ, Rhee SY, Byun JK, Park SY, Hong SM, Chin SO, Chon S, Oh S, Woo JT, Kim SW, Kim YS. A Smartphone Application Significantly Improved Diabetes Self-Care Activities with High User Satisfaction. *Diabetes Metab J*. 2015 Jun;39(3):207–17. DOI: 10.4093/dmj.2015.39.3.207. Epub 2015 Apr 22. PMID: 26124991; PMCID: PMC4483606.
152. Klasnja P, Pratt W. Healthcare in the pocket: mapping the space of mobile-phone health interventions. *J Biomed Inform*. 2012 Feb;45(1):184–98. DOI: 10.1016/j.jbi.2011.08.017. Epub 2011 Sep 9. PMID: 21925288; PMCID: PMC3272165.
153. Allen JK, Stephens J, Dennison Himmelfarb CR, Stewart KJ, Hauck S. Randomized controlled pilot study testing use of smartphone technology for obesity treatment. *J Obes*. 2013;2013:151597. DOI: 10.1155/2013/151597. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24392223; PMCID: PMC3872411.

154. Spring B, Duncan JM, Janke EA, Kozak AT, McFadden HG, DeMott A, Pictor A, Epstein LH, Siddique J, Pellegrini CA, Buscemi J, Hedeker D. Integrating technology into standard weight loss treatment: a randomized controlled trial. *JAMA Intern Med.* 2013 Jan 28;173(2):105–11. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.1221. PMID: 23229890; PMCID: PMC3684245.

155. Laing BY, Mangione CM, Tseng CH, Leng M, Vaisberg E, Mahida M, Bholat M, Glazier E, Morisky DE, Bell DS. Effectiveness of a smartphone application for weight loss compared with usual care in overweight primary care patients: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2014 Nov 18;161(10 Suppl):S5-12. DOI: 10.7326/M13-3005. PMID: 25402403; PMCID: PMC4422872.

156. Hebden L, Cook A, van der Ploeg HP, King L, Bauman A, Allman-Farinelli M. A mobile health intervention for weight management among young adults: a pilot randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet.* 2014 Aug;27(4):322–32. DOI: 10.1111/jhn.12155. Epub 2013 Aug 29. PMID: 23992038.

157. Flores Mateo G, Granado-Font E, Ferré-Grau C, Montaña-Carreras X. Mobile Phone Apps to Promote Weight Loss and Increase Physical Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res.* 2015 Nov 10;17(11):e253. DOI: 10.2196/jmir.4836. PMID: 26554314; PMCID: PMC4704965.

158. Semper HM, Povey R, Clark-Carter D. A systematic review of the effectiveness of smartphone applications that encourage dietary self-regulatory strategies for weight loss in overweight and obese adults. *Obes Rev.* 2016 Sep;17(9):895–906. DOI: 10.1111/obr.12428. Epub 2016 May 18. PMID: 27192162.

159. Lyzwinski LN, Caffery LJ, Bambling M, Edirippulige S. Consumer perspectives on mHealth for weight loss: a review of qualitative studies. *J Telemed Telecare.* 2018 May;24(4):290-302. DOI: 10.1177/1357633X17692722. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28181859.

160. Kohlmeier M, De Caterina R, Ferguson LR, Görman U, Allayee H, Prasad C, Kang JX, Nicoletti CF, Martinez JA. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalized Nutrition: Part 2 — Ethics, Challenges and Endeavors of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2016;9(1):28–46. DOI: 10.1159/000446347. Epub 2016 Jun 11. PMID: 27286972.

Информация об авторах:

Напольский Илья Николаевич, ординатор 2-го года по специальности «эндокринология» в Институте медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Попова Полина Викторовна, к.м.н., заведующий НИЛ метаболических заболеваний и микробиоты НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ «Центр персонализированной медицины», заведующий НИЛ эндокринных заболеваний у беременных ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Napolskiy Ilya N., resident in endocrinology at the Institute for Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Popova Polina V., MD, PhD, Head of Research Laboratory of Metabolic Diseases and Microbiota, Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, WCRC for Personalized Medicine, Head of Research Laboratory of Endocrine Diseases in Pregnancy, Almazov National Medical Research Centre.