

Rozwój nauk o żywności i żywieniu — od norm żywienia do genomiki żywienia

Development of food and nutrition sciences — from
the nutrition standards to nutritional genomic

STRESZCZENIE

Normy żywienia są integralną częścią nauk o żywności i żywieniu, a ich połączenie z genomiką może mieć w przyszłości ogromny wpływ na poprawę stanu zdrowia ludzkości. Genomika żywienia to nauka poszukująca związku pomiędzy bioaktywnymi składnikami żywności i genomem, opierająca się głównie na nutrigenomice i nutrigenetyce, dziedzinach wiedzy pozostających w ścisłym związku z genetyką, biochemią, biologią molekularną, medycyną oraz bioinformatyką. Nutrigenomika bada zależność pomiędzy dietą a genami; analizuje, jak bioaktywne składniki diety mogą działać jako cząsteczki sygnalizacyjne, przenoszące informację ze środowiska na proces ekspresji genów. Nutrigenetyka z kolei bada jak materiał genetyczny wpływa na indywidualną reakcję organizmu na składniki odżywcze. Badania w tym zakresie skupiają się na znaczeniu polimorfizmu pojedynczych nukleotydów (SNP). Celem niniejszej pracy jest przegląd doniesień naukowych z zakresu nutrigenomiki i nutrigenetyki, poznanie wpływu polimorfizmów pojedynczych nukleotydów na rozwój wybranych jednostek chorobowych, a także wpływu wybranych bioaktywnych składników diety na ekspresję genów.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2015, tom 6, nr 3, 85–93)

Słowa kluczowe: normy żywienia, nutrigenomika, nutrigenetyka, genomika, polimorfizm

ABSTRACT

Nutrition standards are very important part of nutrition knowledge but the connection of nutritional science with genomics may improve health state of many people in the future. Nutritional genomics focuses on the interreaction between bioactive food components and genomes and includes nutrigenomics and nutrigenetics. They combine the knowledge from many scientific fields like: genetics, biochemistry, molecular biology, medicine, bioinformatic analysis. Nutrigenomics analyzes the relations between diet and genes. Bioactive dietary components act as signalling molecules, carrying information from environment and affecting gene expression. The heterogeneous response of gene variants to nutrients is called nutrigenetics. Gene polymorphisms change their physiological response to the nutrients. The researches are focused on single nucleotide polymorphism. The aim of this work is to find out the relations between the genome and dietary components. Also the significance of gene and nutrients interactions in the context of chosen diseases will be illustrated.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2015, tom 6, nr 3, 85–93)

Key words: nutrition standards, nutrigenetics, nutrigenomics, genomics, polymorphism

Aneta Koszowska¹
Marcin Ebisz²

¹Studium Doktoranckie Wydziału Farmaceutycznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Studium Doktoranckie Wydziału Zdrowia Publicznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Adres do korespondencji:
Aneta Koszowska, ul. Wolności 6;
44-190 Knurów,
e-mail: anetakoszowska@op.pl

Copyright © 2015 Via Medica
ISSN 2081-2450

NORMY ŻYWIENIA CZŁOWIEKA

W dobie rosnącego problemu chorób dietozależnych, takich jak: choroby układu krążenia, otyłość i cukrzyca typu 2 wyzwaniem dla nauk o żywności i żywieniu staje się opracowanie diety najlepiej dopasowanej do indywidualnych potrzeb człowieka [1]. Pierwsze próby opracowania zaleceń żywieniowych w postaci norm żywieniowych zostały podjęte w połowie XIX wieku, ich celem było poszukiwanie skutecznych sposobów na walkę z panującym niedożywieniem i głodem [2]. Normy żywienia człowieka są to standardowe ilości energii oraz składników odżywczych, które wedle aktualnego stanu wiedzy uznaje się za wystarczające dla zaspokojenia potrzeb żywieniowych praktycznie wszystkich zdrowych osób w populacji [2, 3]. Ich celem jest zapobieganie stanom chorobowym związanym z niedoborem czy nadmiarem energii oraz składników odżywczych w diecie człowieka [2, 3]. Dodatkowo mają one zastosowanie przy: ocenie jakości żywieniowej produktów spożywczych, opracowywaniu nowych produktów spożywczych w tym produktów specjalnego przeznaczenia oraz produktów wzbogacanych, ustalaniu standardów znakowania produktów spożywczych [2]. Normy żywienia nie są opracowane indywidualnie dla osób, lecz dla całych grup podzielonych adekwatnie pod względem wieku, płci, stanu fizjologicznego oraz aktywności fizycznej [2]. Normy przeznaczone są dla osób zdrowych, w chorobie czy stanie stresu mogą one okazać się nieodpowiednie [2, 3]. Zapotrzebowanie człowieka na energię i składniki odżywcze jest ustalane na podstawie obserwacji zwyczajowego spożycia żywności przez reprezentatywną dla danej populacji grupę osób oraz poprzez ocenę stanu jej odżywienia [2, 4]. Kryteriami w ocenie zwyczajowo spożywanej ilości żywności są: prawidłowy stan odżywienia, prawidłowe proporcje wzrostu do masy ciała oraz do-

bry stan zdrowia [3]. W przypadku badań eksperymentalnych prowadzonych za pomocą odpowiednio skomponowanych diet pracuje się nad określeniem minimalnej ilości składnika, która pozwoli na cofnięcie się objawów jego niedoborów lub też ilość składnika wystarczającą do utrzymania jego rezerw w tkankach [2, 3].

Dla populacji polskiej obowiązują obecnie Normy Żywienia, znowelizowane w 2012 roku, wydane przez Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie [2]. Normy na energię zostały ustalone w odróżnieniu od norm na składniki odżywcze na poziomie średniego zapotrzebowania grupy EER (*Estimated Energy Requirement*), z kolei normy na niezbędne składniki odżywcze są ustalane na poziomie EAR (*Estimated Average Requirement*), RDA (*Recommended Dietary Allowances*) bądź też AI (*Adequated Intake*) (tab. 1).

Pomiędzy osobami w tym samym wieku, płci i stanie fizjologicznym występują indywidualne różnice w zapotrzebowaniu na energię i poszczególne składniki odżywcze. Zalecenia dietetyków w żywieniu indywidualnym opierają się obecnie na wartościach referencyjnych RDA (*Recommended Daily Allowance*), czyli zalecanym dziennym spożyciu, które pokrywa zapotrzebowanie na składniki odżywcze u 97,5% osób w danej grupie [1]. Zalecenia opracowane w ten sposób nie uwzględniają zróżnicowania genetycznego, przykładowo specyficznej dla każdego organizmu aktywności enzymów, aktywności białek transportowych [1]. Podsumowując, takie rekomendacje żywieniowe uwzględniają zróżnicowanie populacji pod względem fizjologicznym, ale nie pod względem genetycznym [4]. Wielką szansą dla spersonalizowania zaleceń dietetycznych jest rozwój genomiki żywienia — dziedziny wiedzy łączącej genetykę z naukami o żywności i żywieniu [4]. Możliwości powiązania genomiki z codzienną dietą człowieka mogą znacząco podnieść

▶▶ Normy żywienia nie są opracowane indywidualnie dla osób, lecz dla całych grup podzielonych adekwatnie pod względem wieku, płci, stanu fizjologicznego oraz aktywności fizycznej ◀◀

▶▶ Dla populacji polskiej obowiązują obecnie Normy Żywienia, znowelizowane w 2012 roku, wydane przez Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie ◀◀

▶▶ Wielką szansą dla spersonalizowania zaleceń dietetycznych jest rozwój genomiki żywienia — dziedziny wiedzy łączącej genetykę z naukami o żywności i żywieniu ◀◀

Tabela 1. Rodzaje zaktualizowanych norm żywienia dla ludności Polski [2, 3]

Nazwa normy	Definicja normy	Zastosowanie normy
Średnie zapotrzebowanie grupy (<i>Estimated Average Requirement</i> , Wielka Brytania, USA)	Pokrywa zapotrzebowanie ok. 50% zdrowych, prawidłowo odżywionych osób wchodzących w skład grup	Planowanie i ocena spożycia żywności w żywieniu indywidualnym i żywieniu grup
Zalecane spożycie (<i>Recommended Dietary Allowances</i> , USA)	Pokrywa zapotrzebowanie 97,5% zdrowych, prawidłowo odżywionych osób wchodzących w skład grupy	Planowanie i ocena spożycia żywności w żywieniu indywidualnym nie powinno być stosowane w odniesieniu do planowania średniego spożycia dla grup
Wystarczające spożycie (<i>Adequated Intake</i> , USA) — norma ta jest podawana gdy ustalenie normy na poziomie średniego zapotrzebowania jest niemożliwe	Norma uznana na podstawie badań eksperymentalnych lub obserwacji przeciętnego spożycia żywności przez osoby zdrowe i prawidłowo odżywione za wystarczającą dla prawie wszystkich osób zdrowych i prawidłowo odżywionych wchodzących w skład grupy	Planowanie i ocena spożycia żywności w żywieniu indywidualnym i żywieniu grup

skuteczność zaleceń żywieniowych proponowanych przez dietetyków [1, 4].

NOWY KIERUNEK W NAUKACH O ŻYWNOCI I ŻYWIENIU — NUTRIGENOMIKA I NUTRIGENETYKA

Zgodnie z doniesieniami naukowymi, czynniki środowiskowe w tym również składniki odżywcze mogą wpływać na aktywność genów, co znajduje odzwierciedlenie w funkcjonowaniu komórek i tkanek [1, 5, 6]. Doniesienia na temat dietoterapii opartej na restrykcjach żywieniowych są od dawna wykorzystywane w leczeniu chorób żywieniowozależnych, na przykład fenyloketonurii, galaktozemii [7–9]. Fenyloketonuria jest pierwszą chorobą genetyczną, dla której opisano relację pomiędzy genami a dietą [7, 8]. Choroba ta jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny i polega na niedoborze enzymu hydroksylazy fenyloalaninowej kodowanej przez gen PAH (*phenylalanine hydroxylase gen*) odpowiedzialnej za konwersję fenyloalaniny w tyrozynę [9]. W wyniku niedoboru tego enzymu dochodzi do gromadzenia metabo-

litów fenyloalaniny, na przykład kwasu fenylopropionowego, co prowadzi do uszkodzenia mózgu i upośledzenia umysłowego [7–9]. Postępowanie lecznicze polega na ograniczeniu podaży z diety aminokwasu fenyloalaniny, obficie występującej w produktach pochodzenia zwierzęcego, ale także w produktach zbożowych, warzywach i owocach [9]. W przypadku tej choroby, w miejsce produktów spożywczych stosuje się specjalnie przygotowane preparaty syntetyczne [9]. W przypadku chorób uwarunkowanych jednogenowo łatwiej jest ustalić szlaki zaburzeń metabolicznych, jednak większość chorób (choroba Leśniewskiego Crohna, cukrzyca, choroby układu sercowo-naczyniowego, nowotwory, otyłość) uwarunkowane są w sposób wielogenowy [9]. Ekspansja otyłości jest przyczyną szukania powiązań pomiędzy naukami o żywieniu a czynnikami genetycznymi [6, 9].

NUTRIGENOMIKA

Nutrigenomika jest nauką zajmującą się badaniem wpływu składników pokarmowych na ekspresję genów oraz przemiany

►► Fenyloketonuria jest pierwszą chorobą genetyczną, dla której opisano relację pomiędzy genami a dietą ◀◀

▶▶ Wyniki badań ostatnich lat podkreślają rolę czynników epigenetycznych w patogenezie cukrzycy typu 2 ◀◀

▶▶ Wyniki wielu badań podkreślają znaczenie czynników środowiskowych, w tym diety na rozwój powikłań cukrzycy ◀◀

metaboliczne, wskazuje na istotną rolę składników pokarmowych na kształtowanie stanu zdrowia człowieka oraz rozwój chorób cywilizacyjnych [6, 10–12]. Nutri-genomika wykorzystuje wiedzę z zakresu epigenomiki żywienia, badającej zmiany w metylacji i acetylacji materiału jądrowego indukowanych składnikami diety oraz transkryptomiki żywienia, nauki opisującej zmiany w ekspresji genów zachodzących w wyniku działania składników odżywczych [4].

EPIGENOMIKA

Epigenomika jest nauką zajmującą się analizowaniem zmian w funkcjonowaniu tkanek, komórek, narządów zachodzących pod wpływem czynników środowiskowych. [1]. Dieta oraz inne czynniki środowiskowe mogą wpływać na procesy epigenetyczne, prowadzące do aktywacji genów, które w fizjologicznych warunkach pozostałyby wyciszone, a ich aktywacja mogłaby prowadzić do rozwoju choroby [1, 13]. Zmiany epigenetyczne nie dotyczą zmian w sekwencji DNA, lecz polegają na jego chemicznej modyfikacji poprzez takie procesy, jak na przykład: metylacja, acetylacja, których badaniem zajmuje się epigenomika [7, 13–16]. Metylacja jest procesem polegającym na represji genów i stabilizacji genomu. Proces ten dotyczy głównie tak zwanych „wysp” dinukleotydów cytozynoguaninowych, których metylacja jest czynnikiem regulującym regiony genów promotorowych [13, 14]. Przykładowo niedobory w diecie takich składników, jak kwas foliowy, selen, metionina mogą przyczynić się do hipometylacji DNA, co w konsekwencji może prowadzić do nieprawidłowego przebiegu ekspresji genów [15]. Zmiany w metylacji mogą być spowodowane obniżeniem stężenia S-adenozylometioniny, która jest donorem grup metylowych dla reduktazy metylenotetrafolianów (MTHFR, *methylenetetrahydrofolate reductase*) [7, 14]. Z kolei

proces acetylacji polega na dodaniu grup acylowych do lizyny przez acetylazy histonów (HAT, *histone acetyltransferases*), co powoduje aktywację ekspresji genów [14]. Wyniki badań ostatnich lat podkreślają rolę czynników epigenetycznych w patogenezie cukrzycy typu 2 [16, 17]. Zbyt duża ilość substratów energetycznych jest przyczyną stresu oksydacyjnego i do zjawiska zwanego „glukotoksycznością”, które skutkuje upośledzeniem funkcji apoptozy nie tylko komórek śródbłonna, ale również komórek beta trzustki oraz komórek wątroby [14]. Obecnie coraz popularniejsza staje się hipoteza „pamięci metabolicznej” zakładająca, że powikłania cukrzycy mogą pojawić się znacznie później jako skutek początkowego narażenia na podwyższone stężenia glukozy, nawet pomimo uzyskania normoglikemii w procesie leczenia [14]. Wiele badań podkreśla znaczenie czynników środowiskowych w tym diety na rozwój powikłań cukrzycy [14, 16, 17]. Wykazano, że loci regionów 6q21 oraz 19q13 znajdują się geny biorące udział w procesie deacetylaz histonów w tym sirtuin [14]. Proces deacetylacji łączy się z wyciszeniem ekspresji genów, co ma związek z projektowaniem leków przeciwcukrzycowych nowej generacji [14].

BIOAKTYWNE SKŁADNIKI DIETY, PRZYKŁADY

Bioaktywne składniki diety są cząsteczkami sygnałowymi, które przenoszą informację ze środowiska zewnętrznego i mogą wpływać w sposób ilościowy i jakościowy na proces ekspresji genów [7, 11, 15]. Analiza molekularnych mechanizmów działania bioaktywnych składników diety wskazuje, że są one metabolizowane w zróżnicowany sposób, ze względu na występowanie polimorfizmów genetycznych SNP [11, 15].

Bioaktywne składniki diety mogą działać na dwóch poziomach:

- jako czynniki regulujące strukturę chromatyny, co wpływa na aktywację lub

wyciszenie procesu transkrypcji (epigenetyka),

- jako czynniki regulujące w sposób bezpośredni aktywność receptorów jądrowych oraz pośrednio poziom transkrypcji genów kontrolowanych przez receptory działające jako czynniki transkrypcyjne.

Wykazano, że cynamon, a dokładniej jego wodny ekstrakt (CE, *cinnamon extract*) wpływa na przebieg reakcji metabolicznych. W Azji cynamon jest stosowany w łagodzeniu stanów zapalnych od tysięcy lat; uważa się również, że może wpływać na poprawę wrażliwości na insulinę oraz zwiększa wychwyty glukozy [10]. W badaniach przeprowadzonych na myszach z indukowaną otyłością stwierdzono, że ekstrakt cynamonu poprawia profil lipidowy, funkcjonowanie wątroby, a także zmniejsza hiperglikemię [10, 18]. W celu lepszego poznania działania cynamonu przeprowadzono badania *in vitro*, w których wykorzystano linię komórkową preadipocytów 3T3-L1. Zaobserwowano, że ekstrakt z cynamonu wykazuje wpływ różnicowanie preadipocytów. W przypadku myszy wielkość adipocytów nie uległa jednak zmianie pod wpływem podawania ekstraktu cynamonu [10, 18]. Mang i wsp. [19] przebadali 79 pacjentów z cukrzycą typu 2, u których nie została jeszcze włączona insulinoterapia. Pacjenci zostali podzieleni na grupę kontrolną i grupę otrzymującą ekstrakt cynamonu przez okres czterech miesięcy. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami; w grupie otrzymującej ekstrakt cynamonu stężenie glukozy na czczo uległo obniżeniu. Nie zauważono różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do HbA1c — hemoglobiny glikowanej oraz profilu lipidowego [19]. Jako wniosek autorzy pracy podali, że ekstrakt z cynamonu może wykazywać umiarkowany wpływ na redukcję glukozy na czczo u chorych na cukrzycę [19].

WIELONIENASYCONE KWASY TŁUSZCZOWE

Metabolity zarówno wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) omega 3 i PUFA omega 6 w sposób istotny wpływają na procesy biochemiczne przebiegające w organizmach [20]. Thifault i wsp. [21] przebadali 210 pacjentów w wieku od 18 do 50 lat z BMI (*body mass index*) pomiędzy 25 i 40 kg/m². Celem pracy było określenie wpływu wieku, płci, BMI oraz genotypu APOE na metabolizm suplementowanych kwasów n 3 PUFA. Osobom zakwalifikowanym do badania przez 6 tygodni podawano rybi olej zawierający 1,9 g kwasu eikozopentaenowego (EPA, *eicoapentenoic acid*) i 1,1 g kwasu dokozaheksaenowego (DHA, *dokosahecanoic acid*). DNA zostało wyizolowane z leukocytów, a wariacje trzech alleli E2/E3/E4 genu APOE poddano analizie za pomocą metody PCR-RFLP (*polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis*). Suplementacja n 3 PUFA była związana ze spadkiem stężenia triglicerydów, ale zaobserwowano również wzrost stężenia glukozy na czczo. Wyniki badania sugerują, że wiek, płeć BMI oraz genotyp APOE przyczyniają się do międzyosobniczych różnic w odpowiedzi metabolicznej na suplementację n 3 PUFA.

NUTRIGENETYKA

Nutrigenetyka to nauka zajmująca się szukaniem genów, które mogą być związane z występowaniem chorób dietozależnych przykładowo cukrzycy, zaburzeń lipidowych oraz nadciśnienia [1, 9]. Bada ona różnice genetyczne mogące wpływać na procesy trawienia, wchłaniania, metabolizmu oraz odpowiedzi komórkowej na składniki odżywcze [6]. Większość badań prowadzonych w zakresie nutrigenetyki skupia się na znaczeniu polimorfizmu pojedynczych nukleotydów (SNP, *single nucleotide polymorphism*). Tego rodzaju analizy pozwalają poznać w jaki sposób profil genetyczny

►► Wykazano, że cynamon, a dokładniej jego wodny ekstrakt wpływa na przebieg reakcji metabolicznych ◀◀

►► Każda zmiana na poziomie RNA modyfikuje przebieg procesów metabolicznych ◀◀

wpływa na indywidualną reakcję organizmu na składniki odżywcze [1, 7, 10]. Mutacje punktowe SNP polegają na zastąpieniu pojedynczego nukleotydu innym i są one najczęstszą przyczyną zmienności genetycznej [4, 6, 10]. Konsekwencją zmiany nukleotydu jest powstanie innej cząsteczki RNA informacyjnego, co powoduje zmianę sekwencji aminokwasów w łańcuchu białkowym, tym samym zmianę budowy białka, będącego produktem ekspresji danego genu [6]. Białka z kolei odpowiadają za strukturalne oraz funkcjonalne właściwości komórek i prawidłowe funkcjonowanie całego organizmu, co jest wyrażone w fenotypie [10]. Każda zmiana na poziomie RNA wpływa na zmianę przebiegu procesów metabolicznych [10]. Pomocny w poszukiwaniu zmian genetycznych jest projekt *Genome-Wide-Association* (GWA), mający na celu identyfikację różnic genetycznych, które wpływają na kształtowanie zmienności w zakresie podatności na daną chorobę [10, 22]. Badania w tym zakresie polegają na porównaniu polimorficznych zmian u osób należących do grupy badanej i grupy kontrolnej, a wykrycie istotnych różnic pozwala stwierdzić występowanie związku polimorficznego z badaną chorobą [22]. W Badaniach GWA analizowane są polimorfizmy pojedynczych par zasad, czyli SNPs [10, 22]. Badania tego typu stały się możliwe dzięki pracom nad ludzkim genomem *Human Genome Project* [10, 22]. Kolejny ważny projekt to *Hap Map Project* swoje badania opiera on swoje badania na grupach populacyjnych z obszaru Afryki, Euroazji i Azji [10, 22]. Jest to wysiłek podjęty przez wiele państw mający na celu określenie różnic i podobieństw genetycznych wśród ludzi (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>). Projekty, takie jak *Hap Map Project* oraz *Human Genom Project*, są niezwykle ważne, ponieważ dają szansę na przyspieszenie badań genetycznych oraz umożliwiają poznawanie genetycznego podłoża wielu chorób [22].

POLIMORFIZM GENOWY ZWIĄZANY Z WYSTĘPOWANIEM CUKRZYCY

Gen *TCF7L2* (*Transcription Factor 7 like 2*) pełni ważną rolę w procesie sekrecji insuliny [23]. Wykazano, że określone polimorfizmy tego genu: rs12255372 i rs7903146 sprzyjają rozwojowi cukrzycy typu 2 [4, 24]. W programie *Finnish Diabetes Prevention Study* dowiedziono, że polimorfizmy te zwiększają ryzyko cukrzycy wśród osób, które nie podejmowały zabiegów prewencyjnych. W badaniu udział wzięły 522 osoby z nadwagą oraz z upośledzoną tolerancją glukozy. Zostały one podzielone na dwie grupy: interwencyjną i kontrolną. Grupa pierwsza miała opracowane indywidualne zalecenia żywieniowe ze szczególnym uwzględnieniem zawartości tłuszczu całkowitego i nasyconego, podaży błonnika, oraz zwiększeniem aktywności fizycznej. Grupa kontrolna otrzymała tylko zalecenia ogólne dotyczące poinformowania o korzyściach płynących z redukcji masy ciała przez zwiększenie aktywności fizycznej. Badanie trwało średnio 3,9 roku, a następnie od 507 badanych osób pobrano DNA i poddano analizie [24]. Stwierdzono, że obecność polimorfizmu rs12255372 genu *TCF7L2* zwiększała ryzyko cukrzycy wśród osób znajdujących się w grupie kontrolnej, która otrzymała tylko ogólne zalecenia żywieniowe [24]. Badanie to potwierdza możliwość zmniejszenia ryzyka rozwoju cukrzycy poprzez odpowiedni dobór diety i zmianę stylu życia u osób obciążonych genetycznie [24]. W metaanalizie oceniającej zależność pomiędzy polimorfizmem pojedynczego nukleotydu genu *TCF7L2* jakim jest rs7903146 wykryto zwiększoną podatność na występowanie cukrzycy typu 2 u populacji chińskiej [25]. W innej metaanalizie poprzez połączenie danych z badań nad polimorfizmem rs12255372 w genie *TCF7L2* podkreślono jego znaczenie związane z podatnością na

cukrzycę typu 2 w populacji globalnej [26]. Również badania Guewo-Fokeng i wsp. [23] przeprowadzonych wśród 37 pacjentów z cukrzycą typu 2 i 37 zdrowych mieszkańców Kamerunu potwierdzają, że gen *TCF7L2* i jego odmiana rs7903146 są silnie związane z występowaniem cukrzycy typu 2.

PERSONALIZACJA DIETY REDUKCYJNEJ Z WYKORZYSTANIEM ANALIZY WYBRANYCH POLIMORFIZMÓW GENÓW ZWIĄZANYCH Z TEMPEM METABOLIZMU

Zespół badawczy Arkadianosa wykazał skuteczność diety redukcyjnej opartej o założeniach nutrigenetyki [27]. Pacjenci z nadwagą zostali podzieleni na dwie grupy. Jedna grupa (50 osób) została poddana testom genetycznym w celu identyfikacji SNP dla 19 genów mających znaczenie w procesach metabolicznych; analizowano polimorfizmy: *LPL* (*lipoprotein lipase*), *MTHFR 5* (*methyltetrahydrofolate homocystein methyltransferase reductase*), *VDR* (*vitamin D receptor*) [27]. Grupa ta otrzymała zalecenia żywieniowe dostosowane do predyspozycji genetycznych. Druga grupa, kontrolna (43 osoby), dostała zalecenia oparte na założeniu diety śródziemnomorskiej. Po 180 dniach nie wykazano istotnych różnic w przebiegu odchudzania, natomiast po 300 dniach zauważono znaczną redukcję masy ciała u pacjentów grupy pierwszej, którzy otrzymali zalecenia żywieniowe odpowiednie do ich profilu genetycznego [27]. Autorzy we wnioskach podali, że dieta dopasowana do profilu genetycznego wpłynęła na trwalszą redukcję wskaźnika BMI oraz poprawiła stężenie glukozy we krwi [27].

POLIMORFIZMY ZWIĄZANE Z OTYŁOŚCIĄ

Otyłość oraz nadwaga nie są już tylko problemami natury kosmetycznej, ale stanowią jedno z największych zagrożeń zdrowotnych XXI wieku [10, 22]. Obecnie stają się one coraz większym

problemem zdrowia publicznego na całym świecie [6, 28]. Epidemia otyłości wiąże się głównie z czynnikami środowiskowymi tj. nadmierną konsumpcją i małą aktywnością fizyczną. Ostatnie badania nad otyłością wskazują jednak, że predyspozycje genetyczne mają również istotny wpływ na rozwój otyłości [6, 8, 13]. Wiedza na temat polimorfizmów i mutacji genów predysponujących do otyłości mogłaby przyczynić się do podejmowania lepszych działań profilaktycznych mających na celu zapobieganie nadwadze i otyłości [22]. Według ostatnich danych, w procesy związane z regulacją metabolizmu i masą ciała zaangażowanych jest ponad 600 genów [9]. Ostatnio dużą popularność zyskał gen podatności na otyłość (*FTO*, *fat mass and obesity associated gene*). Pierwsza praca na ten temat została opublikowana w 1999 roku i dotyczyła roli genu *FTO* w otyłości u zmutowanych myszy [22]. Gen *FTO* jest zlokalizowany na chromosomie 16 (16q12.2) i składa się z 9 eksonów [13, 22, 28]. Wykazano związek między jego polimorfizmem rs9939609 a masą ciała oraz wskaźnikiem BMI [22, 28, 29]. Inne prace były poświęcone badaniu zależności pomiędzy polimorfizmem genu *FTO* a łaknieniem. Cecil i wsp. [30] wykazali, że występowanie allelu polimorfizmu rs9939609 genu *FTO* jest związane ze zwiększonym spożywaniem kalorii. Nie jest znany całkowity mechanizm działania genu *FTO* na regulację gospodarki energetycznej organizmu, wykazano jednak, że gen ten koduje demetylazę 2-oxoglutaranową, będącą enzymem obecnym w wielu tkankach, a szczególnie podwzgórze, ośrodku odpowiedzialnym za kontrolę łaknienia [22, 28, 30, 31]. W innych badaniach prowadzonych przez zespół *Harvesta Gu* badano 1170 chorych na cukrzycę typu I, wśród których 597 miało nefropatię cukrzycową, a 573 nie wykazywało cech nefropatii cukrzycowej. Zaobserwowano, że polimorfizm genu *FTO* rs9939609

►► Otyłość oraz nadwaga nie są już tylko problemami natury kosmetycznej, ale stanowią jedno z największych zagrożeń zdrowotnych XXI wieku ◀◀

►► Polimorfizm genu *FTO* rs9939609 jest związany z wyższymi wartościami BMI wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 ◀◀

jest związany z wyższymi wartościami BMI wśród pacjentów z cukrzycą typu 1, nie zaobserwowano jednak zależności pomiędzy występowaniem wyżej wymienionego polimorfizmu, a pojawieniem się nefropatii cukrzycowej [29]. Mimo licznych badań nie określono dotychczas, jakie mechanizmy molekularne związane z polimorfizmem genu *FTO* mogą sprzyjać występowaniu otyłości [22, 30]. W przyszłości badania nad nutrigenetyką mogą dostarczyć informacji dla spersonalizowanego zapobiegania otyłości [6]. Dodatkowo mogą również poszerzyć wiedzę na temat patofizjologii cukrzycy typu 2 i wielu innych chorób [23].

PODSUMOWANIE

W pracy zostały zaprezentowane dane wykazujące, że żywienie dostosowane do „materiału genetycznego” może stać się pomocne w leczeniu wielu chorób cywilizacyjnych i stanowi to wyzwanie dla nutrigenetyki i nutrigenomiki w przyszłości. W celu podkreślenia biologicznego znaczenia i potencjalnego wykorzystania nutrigenomiki i nutrigenetyki w klinicznym zastosowaniu potrzebne są dalsze badania. Poznanie mechanizmów molekularnych zachodzących pomiędzy składnikami diety, a genami może w przyszłości przyczynić się do poprawy zdrowia publicznego poprzez prewencję chorób metabolicznych. Dotychczas najlepszym źródłem informacji na temat potrzeb żywieniowych człowieka są nadal normy żywienia.

PIŚMIENNICTWO

1. Panczyk M. Nutrigenetyka i nutrigenomika — zastosowanie technologii „omics” w optymalizacji żywienia człowieka. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2013; 19: 70–77.
2. Jarosz M. Normy Żywienia dla Populacji Polskiej — nowelizacja. IŻiŻ, Warszawa 2012.
3. Jarosz M. Praktyczny Podręcznik Dietetyki. IŻiŻ, Warszawa 2010.
4. Kapka-Skrzypczak L., Niedźwiecka J., Cyranka M., Kruszewski M.K., Skrzypczak M., Wojtyła A. Nutrigenetyka — perspektywa żywienia zindywidualizowanego. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2011; 17: 222–226.

5. Ghosh D. Future perspectives of nutrigenomics foods: benefits vs. risks. *Indian. J. Biochem. Biophys.* 2009; 46: 31–36.
6. Doo M., Kim Y. Obesity: interactions of genome and nutrients intake. *Prev. Nutr. Food Sci.* 2015; 20: 1–7.
7. Farhud D., Yeganeh M.Z. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Iran. J. Public Health.* 2010; 39: 1–14.
8. Phillips C.M. Nutrigenetics and metabolic disease: current status and implications for personalised nutrition. *Nutrients* 2013; 5: 32–57.
9. Jakubowska-Burek L., Linke K., Dobrowolska-Zachwieja A. Nutrigenetyka i nutrigenomika jako nowe opcje terapeutyczne w chorobach o podłożu żywieniowym. *Gastroenterol. Pol.* 2010; 17: 59–62.
10. Adamska E., Ostrowska L. Nutrigenetyka i nutrigenomika a leczenie otyłości i chorób towarzyszących. *Forum Zab. Metabol.* 2010; 1: 156–167.
11. Gętek M., Czech N., Fizia K., i wsp. Nutrigenomika — bioaktywne składniki żywności. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2013; 67: 255–260.
12. Wilczak J., Kamola D., Prostek A. Czy istnieje dieta idealna? Założenia konstruowania diety „dla każdego”. *KOSMOS* 2010; 59: 429–432.
13. Portela A., Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat. Biotechnol.* 2010; 28: 1057–1068.
14. Dembińska-Kieć A. „Pamięć metaboliczna” — epigenetyczne modyfikacje materiału jądrowego jako przyczyna powikłań cukrzycy. *Diagn. Lab.* 2011; 47: 263–268.
15. Pieszka M., Pietras M.P. Nowe kierunki w badaniach żywieniowych — nutrigenomika. *Rocz. Nauk Zoot.* 2010; 37: 83–103.
16. Ling C., Groop L. Epigenetics: A Molecular Link Between Environmental Factors and Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2009; 58: 2718–2725.
17. Gillberg L., Ling C. The potential use of DNA methylation biomarkers to identify risk and progression of type 2 diabetes. *Front. Endocrinol.* 2015; 6.
18. Sheng X., Zhang Y., Gong Z., Huang C., Zang Y.Q. Improved insulin resistance and lipid metabolism by cinnamon extract through activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *PPAR Res.* 2008; 2008: 581348.
19. Mang B., Wolter M., Schmitt B. i wsp. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA_{1c}, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36: 340–344.
20. Łoźna K., Kita A., Styczyńska M., Biernat J. Skład kwasów tłuszczowych olejów zalecanych w profilaktyce chorób cywilizacyjnych. *Probl. Hig. Epidemiol.* 2012; 93: 871–875.
21. Thifault E., Cormier H., Couchard-Mercier A. i wsp. Effects of age, sex, body mass index and APOE genotype on cardiovascular biomarker response to an n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics.* 2013; 6: 73–82.
22. Kolačkov K., Łączmański Ł., Bednarek-Tupikowska G. Wpływ polimorfizmów genu *FTO* na ryzyko otyłości. *Endokr. Otyłość i Zab. Przem. Mat.* 2010; 6: 101–107.
23. Guewo-Fokeng M., Sobngwi E., Atogho-Tiedeu B. i wsp. Contribution of the TCF7L2 rs7903146 (C/T) gene polymorphism to the susceptibility to type 2

- diabetes mellitus in Cameroon. *J. Diabetes. Metab. Disord.* 2015; 14.
24. Wang J., Kuusisto J., Vanttinen T. i wsp. Variants of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene predict conversion to type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study and are associated with impaired glucose regulation and impaired insulin secretion. *Diabetologia* 2007; 50: 1192–200.
 25. Wang J., Hu F., Feng T. Meta-analysis of associations between TCF7L2 polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus in the Chinese population. *BMC Med. Gen.* 2013; 14: 8.
 26. Wang J., Zhang J., Li L. Association of rs12255372 in the TCF7L2 gene with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2013; 46: 382–393.
 27. Arkadianos I., Valdes M.A., Marinos E., Florou A., Gill R.D., Grimaldi K.A. Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet. *Nutr. J.* 2007; 6: 29.
 28. Zdrojowy-Weina A., Tupikowska M., Kolackov K., Bednarek-Tupikowska G. The role of fat mass and obesity-associated gene (FTO) in obesity — an overview. *Endokrynol. Pol.* 2014; 65: 224–231.
 29. Gu H.F., Alvarsson A., Brismar K. The Common FTO Genetic Polymorphism rs9939609 is Associated with Increased BMI in Type 1 Diabetes but not with Diabetic Nephropathy. *Biomark. Insights.* 2010; 5: 29–32.
 30. Cecil J.E., Tavendale R., Watt P. i wsp. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2558–2559.
 31. Peng S., Zhu Y., Xu F., Ren X., Li X., Lai M. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. *BMC Med.* 2011; 9: 71.

