

Edyta Adamska<sup>1, 2</sup>,  
Lucyna Ostrowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Dietetyki i Żywności Klinicznej  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób  
Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego  
w Białymstoku

## Nutrigenetyka i nutrigenomika a leczenie otyłości i chorób towarzyszących

### Nutrigenetics and nutrigenomics, treatment of obesity and associated diseases

#### STRESZCZENIE

Z jednej strony, składniki odżywcze diety wpływają na molekularne mechanizmy leżące u podstaw funkcjonowania organizmu. Z drugiej zaś, genom i polimorfizm genetyczny kształtują odpowiedź metaboliczną organizmu na poszczególne składniki odżywcze oraz diety o różnej ich zawartości. Nutrigenomika i nutrigenetyka wyjaśniają zależności między genomem i dietą, a także dostarczają narzędzi do poznania skomplikowanych interakcji między składnikami odżywczymi diety, polimorfizmami genetycznymi oraz całym ustrojem. Personalizacja zaleceń dietetycznych, oparta na założeniach nutrigenetyki/nutrigenomiki, może być użyteczna w leczeniu otyłości oraz wielu innych chorób metabolicznych. Świadomość nosicielstwa określonych alleli, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych, można by wykorzystać do wprowadzenia skutecznej prewencji chorób cywilizacyjnych. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 3, 156–167)

**słowa kluczowe:** nutrigenomika, nutrigenetyka, personalizacja zaleceń dietetycznych, interakcje dieta–geny

#### ABSTRACT

Nutrients have the ability to interact and modulate molecular mechanisms underlying an organism's physiological functions. On the other hand, genetic makeup of an individual (genetic polymorphisms) coordinates their metabolic response to different nutrients and diets. Nutrigenomics and nutrigenetics elucidate the interaction between diet and genes, provide powerful approaches to unravel the complex relationship between nutritional molecules, genetic polymorphisms, and the biological system as a whole. Personalization of diet, based on assumptions of nutrigenetics/nutrigenomics, can help in optimize health and can be useful in treatment of obesity and many other metabolic disorders. Knowledge of being carrier of some alleles that can increase the risk of metabolic disorders especially could be used in prevention of many lifestyle diseases. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, vol. 1, no 3, 156–167)

**key words:** nutrigenomics, nutrigenetics, personalization of diet, diet–genes interactions

#### Adres do korespondencji:

mgr Edyta Adamska  
Zakład Dietetyki i Żywności Klinicznej  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
ul. Mieszka I 4B, 15–054 Białystok  
tel./faks: (85) 732 82 44  
e-mail: edyta.adamska@wp.pl

Copyright © 2010 Via Medica  
ISSN 2081–2450

## WSTĘP

Otyłość uznaje się za podstawową chorobę cywilizacyjną. Częstość jej występowania systematycznie się zwiększa, co sprawia, że stanowi ona jeden z najważniejszych i jednocześnie najtrudniejszych problemów medycyny XXI wieku. Nadmiar tkanki tłuszczowej jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka wystąpienia wielu powikłań metabolicznych. Tkanka tłuszczowa, poza magazynowaniem energii, wskutek syntezy substancji zwanych adipokinami wykazuje aktywność auto-, para- i endokrynną. Do związków syntetyzowanych w tkance tłuszczowej należą przede wszystkim: adiponektyna, leptyna, rezystyna, adiposyna, wisfatyna, interleukina 6 (IL-6, *interleukin 6*), czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*), białko chemotaktyczne dla monocytów 1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*), angiotensynogen i prostaglandyny [1, 2]. Wymienione substancje to w większości czynniki prozapalne, odgrywające istotną rolę w procesach aterogenezy. Adiponektyna natomiast jest swego rodzaju czynnikiem protekcyjnym, jednak w otyłości jej stężenie ulega istotnemu obniżeniu [1].

Za wrażliwość adipocytów na czynniki humoralne odpowiadają występujące w tkance tłuszczowej receptory. W komórkach tkanki tłuszczowej ekspresję wykazują między innymi:

- receptory dla insuliny, glukagonu, tyreotropiny (TSH, *thyrotropin-secreting hormone*), hormonu wzrostu, gastryny oraz peptydu glukagonopodobnego (GLP-1, *glucagon like peptide-1*);
- receptory dla angiotensyny II (AT<sub>1</sub> i AT<sub>2</sub>);
- receptory jądrowe dla glikokortykosteroidów, witaminy D, hormonów tarczycy, estrogenów, progesteronu i androgenów;
- receptory dla cytokin: IL-6, leptyny i TNF- $\alpha$ ;
- receptory dla katecholamin;
- receptory dla rezystyny [3, 4].

Synteza tak wielu substancji oraz występowanie licznych receptorów umożliwiają interakcję tkanki tłuszczowej z układami dokrewnym, immunologicznym i nerwowym [3].

Nadmiar tkanki tłuszczowej, gdy jednocześnie obserwuje się wzrost gotowości prozapalnej i prozakrzepowej organizmu, uwydatnia znaczenie funkcji endokrynej adipocytów. Większą aktywność metaboliczną i prozapalną wykazuje trzewna tkanka tłuszczowa, która zwiększa ryzyko wystąpienia insulinooporności i jej metabolicznych konsekwencji. U osób z nadmiarem tkanki tłuszczowej stwierdza się wzrost ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, chorób układu sercowo-naczyniowego (w tym choroby niedokrwiennej serca), a także nagłego zgonu sercowego, chorób pęcherzyka żółciowego, chorób układu kostno-stawowego, jak również niektórych nowotworów złośliwych (piersi, jelita grubego, endometrium, gruczołu krokowego). Otyłość zwiększa ryzyko przedwczesnej śmierci głównie wskutek chorób układu sercowo-naczyniowego [5, 6].

W patogenezie otyłości znaczenie mają przede wszystkim:

- czynniki środowiskowe — dieta i aktywność fizyczna;
- stan metaboliczny i hormonalny organizmu;
- czynniki genetyczne;
- czynniki społeczne i kulturowe.

W ostatnich latach szeroko dyskutuje się czynniki środowiskowe i genetyczne oraz ich możliwe interakcje. Podejmuje się liczne próby określenia zależności między dietą a genomem człowieka i chociaż poznanie genomu ludzkiego pozwala na badanie i zrozumienie genetycznych uwarunkowań wielu chorób, w tym także otyłości, to usystematyzowanie i praktyczne wykorzystanie wszystkich możliwości, jakie stwarza, jest nie lada wyzwaniem.

Wiadomo, że **interakcje geny–dieta mogą być wielokierunkowe**. Z jednej stro-

►► Otyłość zwiększa ryzyko przedwczesnej śmierci głównie wskutek chorób układu sercowo-naczyniowego ◀◀

ny, geny warunkują wystąpienie wielu zaburzeń i wpływają na przebieg reakcji metabolicznych, lecz — z drugiej strony — istnieje wiele czynników, które oddziałują na każdy z poziomów regulacji ekspresji informacji genetycznej. **Substancje chemiczne występujące naturalnie w żywności również mogą, pośrednio lub bezpośrednio, wpływać na ekspresję i/lub strukturę genów.** Naukami badającymi zależność między genomem a składnikami odżywczymi diety są nutrigenomika i nutrigenetyka. Nutrigenomika określa wpływ składników odżywczych diety na ekspresję genów, a także opisuje oddziaływanie poszczególnych składników na przemiany metaboliczne i homeostazę organizmu (np. związek między składnikami diety a chorobami nowotworowymi). Natomiast uwarunkowanymi genetycznie różnicami w odpowiedzi metabolicznej na poszczególne składniki diety zajmuje się nutrigenetyka [7, 8].

W artykule przedstawiono przykłady interakcji między genami, zaburzeniami metabolicznymi i składnikami odżywczymi diety.

### **POLIMORFIZM GENETYCZNY**

Poznanie budowy białek i roli, jaką pełnią w organizmie, może się przyczynić do przełomu w profilaktyce oraz leczeniu wielu schorzeń. Ludzki genom składa się z około 30 000 genów odpowiadających za syntezę około 100 000 różnych białek [9]. Różnorodność fenotypów warunkuje różnica w sekwencji genów, a synteza tak wielu związków jest możliwa dzięki istnieniu alternatywnych form tego samego genu, tak zwanych alleli. Poszczególne cechy fenotypowe wynikają z różnic w ekspresji genów oraz zmian w aktywności przede wszystkim peptydów i białek, generowanych w wyniku istnienia polimorfizmów genetycznych. Polimorfizmem pojedynczego nukleotydu (SNP, *single nucleotide polymorphism*) nazywa się jednonukleotydowe mutacje punktowe, w których występuje substytucja jednego nukleotydu innym w łańcuchu DNA. Konsekwencją podstawienia innego

nukleotydu jest powstawanie różnych cząsteczek informacyjnego RNA i zmiana sekwencji aminokwasów łańcucha białkowego, czyli zmiana w budowie i/lub funkcji białka będącego produktem ekspresji danego genu. Białka zaś bezpośrednio warunkują cechy strukturalne i funkcjonalne komórek, a przez to całego organizmu, co określa się mianem fenotypu. Białka wchodzi w skład enzymów, receptorów i hormonów, przez co wpływają na metabolizm i funkcjonowanie poszczególnych układów. Następstwem innej budowy/funkcji białek są zmiany aktywności enzymów oraz receptorów, a to z kolei modyfikuje przebieg procesów biochemicznych. Polimorfizm białek uwarunkowany istnieniem polimorfizmów genetycznych może odgrywać kluczową rolę w tak zwanej osobniczej predyspozycji do rozwoju określonych zaburzeń czy też chorób [9].

### **GENETYCZNE UWARUNKOWANIA OTYŁOŚCI**

Genetyczne uwarunkowania otyłości są niezwykle złożone. Ludzki genom stale jest poddawany badaniom mającym na celu lokalizowanie obszarów wykazujących związek z poszczególnymi chorobami. Zidentyfikowano wiele genów, które mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju otyłości [badania *Genome-Wide Association (GWA)*] (tab. 1). Występowanie określonych polimorfizmów poszczególnych genów może sprzyjać nadmiernemu gromadzeniu przez organizm tkanki tłuszczowej. Możliwe jest również występowanie takich wariantów genów, które chronią przed rozwojem otyłości.

### **POLIMORFIZM GENETYCZNY A PRZEMIANY METABOLICZNE**

Występowanie polimorfizmów genetycznych ma swoje odzwierciedlenie w obserwowanych polimorfizmach białek będących produktami syntezy danych genów. Różnice w budowie mogą się przekładać na zmiany w funkcjonowaniu całego organizmu, ponieważ białka wchodzi w skład receptorów, hormonów, apoprotein, enzymów [11].

**Tabela 1**

**Lista SNP wykazujących związek z masą ciała w badaniach GWA [10]**

Locus	SNP	Pozycja	SNP	Badany allele	Częstość	Wskaźnik ryzyka	P	Geny w najbliższej okolicy
1p31	Rs2568958	72537704	A/G	A	0,59	3,77	$1,2 \times 10^{-11}$	NEGR1
1q25	rs10913469	176180142	C/T	C	0,20	3,36	$6,2 \times 10^{-8}$	SEC16B RASAL2
2p25	Rs7561317	634953	A/G	G	0,83	6,12	$4,2 \times 10^{-17}$	TMEM18
3q27	Rs7647305	187316984	C/T	C	0,80	4,42	$7,2 \times 10^{-11}$	SFRS10 ETV5 DGKG
6p21	Rs2844479	31680935	G/T	T	0,66	3,66	$9,0 \times 10^{-8}$	NCR3 AIF1 BAT2
11p14	Rs925946	27623778	G/T	T	0,30	3,85	$8,5 \times 10^{-10}$	LGR4 LIN7C BDNF
11p14	Rs6265	27636492	A/G	G	0,80	4,58	$5,1 \times 10^{-10}$	LGR4 LIN7C BDNF
12q13	Rs7138803	48533735	A/G	A	0,38	3,28	$1,2 \times 10^{-7}$	BCDIN3D FAIM2
16p11	Rs7498665	28790742	A/G	G	0,39	3,63	$3,2 \times 10^{-10}$	SH2B1 ATP2A1
16q12	Rs6499640	52327178	A/G	A	0,61	5,26	$4,0 \times 10^{-13}$	RPGRIP1L FTO
16q12	Rs8050136	52373776	A/C	A	0,39	8,04	$1,1 \times 10^{-47}$	RPGRIP1L FTO
18q21	Rs12970134	56035730	A/G	A	0,28	4,38	$1,2 \times 10^{-12}$	MC4R
19q13	Rs29941	39001372	C/T	C	0,68	4,18	$7,3 \times 10^{-12}$	CHST8 KCTD15

Locus — pozycja danego genu na chromosomie; SNP (*single nucleotide polymorphism*) — polimorfizm pojedynczego nukleotydu

**Receptory aktywowane przez proliferatory peroksydomów (PPAR)**

Za przykład może posłużyć znajdujący się na chromosomie 3p25 gen receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów (PPAR, *peroxisome proliferator activated receptor*). Są to czynniki transkrypcyjne z grupy jądrowych receptorów steroidowych. Uczestniczą w procesach różnicowania się adipocytów, w metabolizmie lipidów, homeostazie glukozy i insuliny. Ekspresja tego genu może się rozpoczynać od różnych promotorów zależnie od miejsca pochodzenia. Możliwe jest więc powstanie trzech izoform mRNA i biał-

ka tego receptora, mianowicie: PPAR $\gamma$ 1 (występującego w tkance tłuszczowej, mięśniowej, wątrobie i sercu), PPAR $\gamma$ 2 (występującego przede wszystkim w tkance tłuszczowej) oraz PPAR $\gamma$ 3 (występującego głównie w tkance tłuszczowej i jelicie grubym) [12–14].

**Polimorfizm Pro12Ala izoformy PPAR $\gamma$ 2**

Występowanie tego polimorfizmu jest związane z mutacją punktową, skutkującą podstawieniem guaniny zamiast cytozyny w kodonie 12 (34 nukleotydy) eksonu B PPAR $\gamma$ 2. W konsekwencji dochodzi do zmiany kodu aminokwasu prolina na alani-

nę (CCA→GCA). Klinicznie objawia się to zmniejszeniem aktywności biologicznej receptora, obniżonym powinowactwem do DNA oraz mniej efektywną transkrypcją białek zależnych od PPAR $\gamma$  [13, 14]. Wiadomo natomiast, że stymulacja receptora PPAR $\gamma$  prowadzi do różnicowania się adipocytów na mniejsze i bardziej wrażliwe na insulinę. Wiele wyników badań wskazuje na istnienie związku między polimorfizmem Pro12Ala a podwyższoną wartością wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), obwodem bioder, większym przyrostem masy ciała, występowaniem dyslipidemii, zaburzeń gospodarki węglowodanowej, stężeniem leptyny i adiponektyny oraz wartościami ciśnienia tętniczego. Obserwowano również niższe poposiłkowe stężenia triglicerydów (TG, *triglycerides*) i insuliny w grupie osób szczupłych i będących homozygotami Ala12Ala [12, 13].

#### Polimorfizmy PPAR $\alpha$

Występowanie polimorfizmu p.Leu162Val w obrębie PPAR $\alpha$  może skutkować wyższymi stężeniami cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) oraz apolipoproteiny B na czczo [15]. Wariant c.140+5435T >C wykazuje związek z niższymi stężeniami TG po spożyciu posiłku, w którym tłuszcze stanowiły aż 60% wartości energetycznej [16]. Nasuwa się więc wniosek, że u osób będących nosicielami tego wariantu PPAR $\alpha$  posiłki wysokotłuszczowe nie powinny zaburzać gospodarki lipidowej w takim stopniu, jak u nosicieli pozostałych polimorfizmów.

Informacje zawarte w genomie kształtują stan metaboliczny każdego organizmu. Poniżej wymieniono jedynie kilka przykładów:

- polimorfizm 308G/A w genach TNF- $\alpha$  i K121Q w PC-1 wykazuje wpływ na rozwój insulinooporności [17];
- polimorfizm 866G/A w obrębie promotora genu białka rozprzegającego UCP2 wykazuje związek ze zwiększoną oksydacją węglowodanów oraz zmniejszoną oksydacją lipidów [18];

- polimorfizm -1131T/C genu apolipoproteiny A5 (APOA5, *apolipoprotein A5*) wykazuje związek ze stężeniem lipidów po posiłku wysokotłuszczowym [19];
- polimorfizm -174G/C genu IL-6 wykazuje związek z utrzymaniem mniejszej masy ciała po okresie stosowania diety niskoenergetycznej — współistnienie allelu C wraz z allelem Ala receptorów PPAR $\gamma$ 2 wykazuje efekt synergistyczny obu wariantów genów [20].

#### PPAR $\gamma$ a wielonienasycone kwasy tłuszczowe

Powszechnie wiadomo, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) wpływają korzystnie na układ sercowo-naczyniowy. Istnieje ujemna korelacja między wielkością ich spożycia a chorobą niedokrwienną serca. Cechuje je korzystny wpływ na cholesterol całkowity oraz cholesterol frakcji LDL oraz na stężenie TG; wykazują właściwości antyarytmiczne i przeciwzapalne [21, 22]. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe są naturalnymi ligandami PPAR. **Kardioprotekcyjne właściwości PUFA również wydają się zależne od receptorów PPAR $\gamma$** , a właściwie od występowania ich trzech polimorfizmów [23]. Można wyróżnić trzy warianty PPAR $\gamma$ : Ala12Ala, Pro12Ala oraz Pro12Pro. W badaniu, którym objęto ponad 1800 osób po przebytym zawału serca i ponad 1800 osób zdrowych, dowiedziono, że wpływ PUFA zależy od występujących polimorfizmów PPAR $\gamma$  [23]. Zaobserwowano istotną statystycznie zależność między spożyciem PUFA a obniżeniem ryzyka wystąpienia zawału serca u osób będących homozygotami Pro12/Pro12 (ryc. 1). Wraz ze zwiększeniem spożycia PUFA w tej grupie osób ryzyko wystąpienia zawału serca zmniejszało się [iloraz szans (OR, *odds ratio*) odpowiednio: 0,81; 0,65 i 0,60; 95-proc. przedział ufności (CI, *confidence interval*);  $p < 0,01$ ]. W grupie osób będących nosicielami allelu Ala12 nie zaobserwowano tej korzystnej zależności (OR odpowiednio: 0,85; 0,88 i 0,97,



95% CI). W tej grupie zwiększenie spożycia PUFA nie obniżało ryzyka wystąpienia zawału serca, a nawet zaczął się rysować wprost odwrotny trend, jednak nieistotny statystycznie ( $p = 0,99$ ) [23].

W dalszych badaniach udowodniono, że wraz z każdym 5-procentowym wzrostem spożycia PUFA zwiększa się także ich zawartość w tkance tłuszczowej (ryc. 2) — w przypadku polimorfizmu Pro12/Pro12 zwiększenie spożycia PUFA o 5% wiązało się ze wzrostem proporcji ich występowania w tkance tłuszczowej o 5,4%, u heterozygot Pro12/Ala12 — o 6,9%, natomiast w przypadku homozygot Ala12/Ala — o 7,7% ( $p = 0,016$ ).

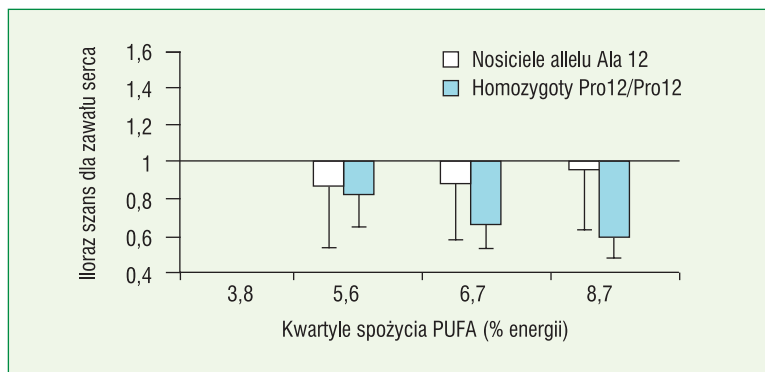
Powyższe wyniki świadczą o tym, że osoby będące nosicielami allelu Ala12 cechuje skłonność do kumulacji większych ilości PUFA w tkance tłuszczowej, a zwiększenie ich spożycia nie będzie równoznaczne ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zawału serca. Pocięszający jest fakt, że w badanej grupie polimorfizm Pro12/Pro12 występował najczęściej — u 1470 osób z 1805 badanych po zawale serca i u 1440 osób spośród 1805 w grupie kontrolnej. Wariant Pro12/Ala12 występował odpowiednio u 310 i 341 osób, natomiast homozygotami Ala12/Ala12 było jedynie 25 osób w grupie badanej i 24 osoby w grupie kontrolnej [23].

W badaniach przeprowadzonych w populacji polskiej, a konkretnie wśród 176 mężczyzn z Wrocławia, częstość poszczególnych polimorfizmów była następująca: Pro12/Ala12 — 69,8% (123 osoby), Ala12/Ala12 — 28,4% (50 osób), Pro12/Pro12 — 1,8% (3 osoby) [24].

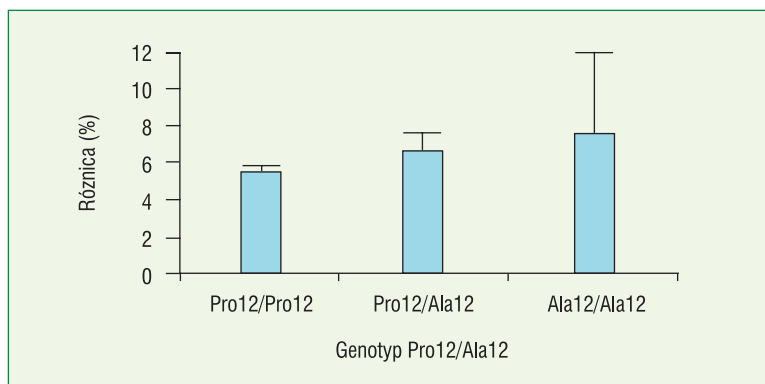
Inny badacz wykazał, że w populacji dolnośląskiej genotyp „dziki” Pro12Pro występuje u 56%, Pro12Ala — u 32%, zaś Ala12Ala — u 12% badanych osób [25].

### WPLYW SKŁADNIKÓW DIETY NA EKSPRESJĘ INFORMACJI GENETYCZNEJ

Pojawia się coraz więcej doniesień wskazujących na to, że związki chemiczne będące



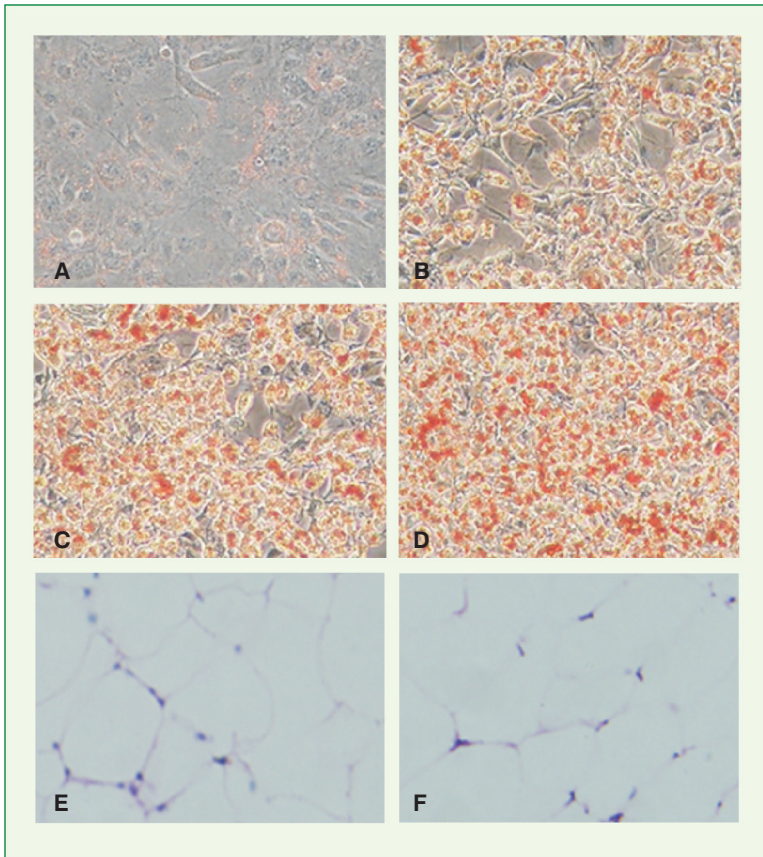
**Rycina 1.** Iloraz szans ograniczenia ryzyka wystąpienia zawału serca przez wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) w zależności od polimorfizmu genetycznego Pro12Ala PPAR $\gamma$  (źródło [23]); PPAR $\gamma$  (*peroxisome proliferator activated receptor*) — receptor aktywowany przez proliferatory peroksisomów $\gamma$



**Rycina 2.** Różnice w zawartości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w tkance tłuszczowej wskutek 5-procentowego wzrostu ich spożycia w zależności od występującego polimorfizmu receptora aktywowanego przez proliferatory peroksisomów $\gamma$  [23]

naturalnymi składnikami pożywienia mogą wpływać na ekspresję informacji genetycznej.

Interesujący wydaje się wpływ cynamonu, a właściwie jego wodnego ekstraktu (CE, *cinnamon extract*), na przebieg reakcji metabolicznych, co może być wynikiem interakcji między składnikiem diety a genami. W Azji cynamon stosuje się od tysięcy lat w celach łagodzenia przebiegu stanów zapalnych. Może też wpływać na poprawę wrażliwości na insulinę oraz zwiększać wychwyty glukozy [26, 27]. W badaniach na myszach z otyłością indukowaną dietą (DIO, *diet induced obesity*) wykazano, że podawanie ekstraktu z cynamonu poprawia profil lipidowy osocza oraz funkcje



**Rycina 3.** Wpływ ekstraktu z cynamonu na różnicowanie się komórek linii 3T3-L1 [28]: **A.** Niezróżnicowane komórki kontrolne; **B.** Indukowane różnicowanie się komórek (DM, *differentiation medium*) — insulina 10  $\mu$ g/ml, dexametazon 1  $\mu$ M, IBMX 0,5 mM; **C.** Indukowane różnicowanie się komórek + ekstrakt z cynamonu o stężeniu 0,2 mg/ml; **D.** Indukowane różnicowanie się komórek + ekstrakt z cynamonu o stężeniu 0,6 mg/ml; **E.** Biała tkanka tłuszczowa myszy karmionych dietą wysokotłuszczową; **F.** Biała tkanka tłuszczowa myszy karmionych dietą wysokotłuszczową z dodatkiem ekstraktu z cynamonu

wątroby, zmniejsza hiperglikemię i poprawia tolerancję glukozy [28]. Aby poznać mechanizm działania cynamonu, autorzy przeprowadzili badania *in vitro*, wykorzystując linię komórek 3T3-L1 (preadipocytów). Zaobserwowano, że CE wpływa na procesy różnicowania się preadipocytów. Dodanie ekstraktu z cynamonu do hodowli wpłynęło na liczbę oraz wielkość adipocytów (ryc. 3A–D). Jednak w przypadku myszy wielkość adipocytów białej tkanki tłuszczowej nie zmienia się pod wpływem podawania CE (ryc. 3E, F).

Badacze ocenili następnie ekspresję receptorów PPAR $\gamma$ , PPAR $\alpha$  oraz genów, których ekspresja jest modelowana przez receptory PPAR, czyli tak zwanych genów doce-

lowych dla PPAR $\alpha$  i PPAR $\gamma$ : transportera kwasów tłuszczowych (CD36), syntazy kwasów tłuszczowych (FAS, *fatty acid synthase*), lipazy lipoproteinowej (LPL, *lipoprotein lipase*), glukotransportera 4 (GLUT4) oraz oksydazy acylo-CoA (ACO, *acyl-coenzyme A oxidase*) [28]. Ekstrakt z cynamonu wpływał na zwiększenie ekspresji wymienionych genów. Dalsze próby dowiodły, że **CE może zwiększać stężenie białka PPAR $\gamma$  podczas procesu różnicowania się komórek 3T3-L1.** Wykazano również większą ekspresję PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  oraz ich genów docelowych w białej tkance tłuszczowej badanych myszy DIO [28].

Badania przeprowadzone wśród ludzi również potwierdzają wpływ składników odżywczych diety na ekspresję informacji genetycznej. Kallio i wsp. [29] badali wpływ węglowodanów na ekspresję wybranych genów. Osoby z BMI w zakresie 26–49 kg/m<sup>2</sup> i obciążone przynajmniej trzema czynnikami pozwalającymi zdiagnozować zespół metaboliczny, podzielono na dwie grupy. W grupie *oat-wheat-potato* 50% dziennego spożycia pieczywa stanowiło pieczywo owsiane, dodatkowo osoby te spożywały ziemniaki. W grupie *rye-pasta* 50% dziennego spożycia pieczywa stanowiło pieczywo żytnie, a jako dodatek do potraw dozwolone było spożywanie makaronów pełnoziarnistych. Obserwacja trwała 16 tygodni (4 tygodnie — okres wstępny i 12 tygodni stosowania diety). Wykonana po tym czasie biopsja tkanki tłuszczowej wykazała, że w grupie *rye-pasta* adipocyty zmniejszyły się o 21% ( $p = 0,011$ ), a w grupie *oat-wheat-potato* pozostały bez zmian. Analizując materiał genetyczny, potwierdzono zmniejszoną ekspresję 71 genów w grupie *rye-pasta*, w tym genów wykazujących związek z przekąźnictwem sygnału insulinowego i procesami apoptozy. W grupie *oat-wheat-potato* zaobserwowano natomiast wzrost ekspresji 62 genów, w tym wykazujących związek ze stresem oksydacyjnym i procesami stanu zapalne-

**Tabela 2**

**Przykład zaleceń dietetycznych w diecie śródziemnomorskiej, jakie otrzymała badana grupa [30]**

**Śniadanie**

Jedna cienka kromka chleba pełnoziarnistego lub żytni sucharek, 1 plaster sera i 1 plaster szynki z indyka lub margaryna i odrobina miodu albo porcja płatków z 1,5-procentowym mlekiem

**Obiad**

Dzień 1.: sałatka z surowych lub gotowanych warzyw, 1 plaster sera, 1 kromka chleba

Dzień 2.: grillowana ryba\* i sałatka

Dzień 3.: grillowany kurczak\* i sałatka

Dzień 4.: porcja zielonej fasoli, gotowanej z pomidorami i oliwą z oliwek, 1 plaster sera, 1 kromka chleba

Dzień 5.: grillowana polędwica\* i sałatka

Dzień 6.: porcja soczewicy, 1 plaster sera, 1 kromka chleba

Dzień 7.: grillowana ryba\* i sałatka

**Uwagi**

- Do sałatek należy dodawać świeżą oliwę z oliwek z pierwszego tłoczenia — do 3 łyżeczek dziennie
- Do grillowania mięsa, kurczaka i ryby należy użyć niewielkiej ilości oliwy z oliwek
- Należy spożyć 1 owoc do śniadania, 1 po obiedzie i 1 lub 2 między posiłkami; można również spożyć 1 jogurt między posiłkami
- Chleb powinien być pełnoziarnisty lub żytni
- Dziennie można wypić 1 lampkę wina
- Program diety jest zmieniany w każdym tygodniu
- Jeśli wymagany jest większy ubytek masy ciała, na obiad należy wybierać głównie sałatki

\*Dopuszczone jest spożycie większych ilości, lecz nie należy się przejadać

go [29]. Mechanizmy oddziaływania składników odżywczych na ekspresję informacji genetycznej nie są do końca poznane i wymagają dalszych badań.

### **WYKORZYSTANIE BADAŃ Z ZAKRESU NUTRIGENOMIKI/NUTRIGENETYKI DO FORMUŁOWANIA INDYWIDUALNYCH ZALECEŃ DIETETYCZNYCH**

Możliwość wykorzystania doniesień i wyników w codziennej praktyce stanowi cel oraz sens prowadzenia badań naukowych w dziedzinie medycyny. Jednym z badaczy, który podjął się próby zastosowania wiedzy z zakresu nutrigenomiki/nutrigenetyki do oceny jej użyteczności w praktyce, jest dr Arkadianos. Pacjentom, u których w wywiadzie stwierdzono przynajmniej dwie niepomyślnie zakończone próby zmniejszenia masy ciała, zaproponowano badania nutri-

genetyczne. Zebrano również grupę osób, które przestrzegały ogólnych zaleceń diety redukcyjnej. U wszystkich pacjentów zastosowano dietę śródziemnomorską o niskim indeksie glikemicznym oraz zalecono zwiększenie aktywności fizycznej [30]. W tabeli 2 przedstawiono przykład zaleceń tej diety. Osoby z grupy nutrigenetycznej, po określeniu nosicielstwa wybranych polimorfizmów genów (tab. 3), otrzymały dodatkowe zalecenia dietetyczne w zależności od stwierdzonych wariantów genetycznych (tab. 4).

Podczas pierwszych 180 dni obserwacji efekty stosowanych diet i stopień zmniejszenia masy ciała w obu grupach były zbliżone. Po 300 dniach widoczne już były istotne statystycznie różnice między obiema grupami badanych osób. **Ubytek masy ciała był istotnie większy w grupie nutrigenetycznej** (ryc. 4).



**Tabela 3**

**Geny oraz ich polimorfizmy badane w grupie nutrigenetycznej [30]**

Gen	Symbol	Polimorfizm	Homozygoty typu dzikiego	Heterozygoty	Homozygoty wariant	P<
Konwertaza angiotensyny	ACE	INS/DEL	14,6%	48,8%	36,6%	0,99
Apolipoproteina C-III	APOC3	3175C>G	73,3%	20,0%	6,7%	0,17
Beta-syntaza cystationiny	CBS	699C>T	53,5%	41,9%	4,7%	0,81
Białko przenoszące estry cholesterolu	CETP	279G>A	48,8%	39,5%	11,6%	0,86
Kolagen typu I, alfa-1	COL1A1	G Sp1 T	58,1%	34,9%	7,0%	0,94
S-transferaza glutationu M1	GSTM1	Delecja	52,0%	0,0%	48,0%	Nie dotyczy
S-transferaza glutationu P1	GSTP1	313A>G 341C>T	57,8% 56,8%	33,3% 34,1%	8,9% 9,1%	0,68 1,00
S-transferaza glutationu theta1	GSTT1	Delecja	86,0%	0,0%	14,0%	Nie dotyczy
Interleukina 6	IL-6	-174G>C -634G>C	66,7% 86,0%	33,3% 14,0%	0,0% 0,0%	0,37 0,89
Lipaza lipoproteinowa	LPL	1595C>G	69,8%	27,9%	2,3%	1,00
Reduktaza metylotransferazy 5-metylotetrahydrofolianowo-homocysteinowej	MTRR	66A>G	19,0%	45,2%	35,7%	0,90
Reduktaza 5,10-metyleno-tetrahydrofolianowa	MTHFR	1298A>C 677 C>T	34,0% 48,0%	48,9% 44,0%	17,0% 8,0%	1,00 0,95
Metylotransferaza 5-metylotetrahydrofolianowo-homocysteinowa	MTR	2756A>G	59,5%	33,3%	7,1%	0,86
Syntaza tlenu azotu 3 (komórki śródbłonna)	NOS3	894G>T	44,2%	44,2%	11,6%	1,00
Receptor aktywowany proliferatorami peroksyzomów gamma	PPAR $\gamma$	Pro12Ala	75,6%	15,6%	8,9%	0,02
Dysmutaza ponadtlenkowa 2, mitochondrialna	SOD2	-28C>T	10,0%	54,0%	36,0%	0,57
Dysmutaza ponadtlenkowa 3, pozakomórkowa	SOD3	760C>G	100,0%	0,0%	0,0%	1,00
Czynnik martwicy nowotworów $\alpha$	TNF $\alpha$	-308G>A	71,1%	24,4%	4,4%	0,72
Receptor witaminy D	VDR	C Taq1 T	23,3%	46,5%	30,2%	0,91
	T Bsm1 C	23,3%	46,5%	30,2%	0,91	
	T Fok1 C	11,6%	58,1%	30,2%	0,41	

U osób w nieprawidłową glikemią na czczo, stwierdzoną w badaniach sprzed interwencji dietetycznej, wykazano również obni-

żenie stężeń glukozy na czczo w obu badanych grupach, przy czym efekt ten był istotnie większy w grupie nutrigenetycznej (ryc. 5) [30].

**Tabela 4**

**Dodatkowe zalecenia dietetyczne dla osób z grupy nutrigenetycznej [30]**

**Polimorfizmy w genach:**

**MTHFR, MTRR, MTR lub CBS**

Uzasadnienie: polimorfizmy genów zaangażowanych w metabolizm kwasu foliowego wykazują związek ze stężeniem homocysteiny, a także równowagę między metylacją DNA a syntezą nukleotydów

Zalecenia: suplementacja diety kwasem foliowym (800 µg), witaminą B6 (15 mg) oraz witaminą B12 (20 µg)

**GSTM1, GSTT1, GSTP1**

Uzasadnienie: delecja w GSTM1 wpływa na procesy detoksykacji i obniżenie poziomu adduktów w DNA; ryzyko wystąpienia nowotworów płuc zmniejsza się o > 80% wskutek znacznego spożycia warzyw z rodziny krzyżowych

Zalecenia: dieta powinna zawierać odpowiednią ilość warzyw kapustnych (5 razy w tygodniu) oraz warzyw cebulowych (każdego dnia). W razie potrzeby można wprowadzić ekstrakt z brokuła i warzyw cebulowych

**SOD2, SOD3, NOS3**

Uzasadnienie: dysmutazy ponadtlenkowe są zmiataczami wolnych rodników cechującymi się dużą aktywnością antyoksydacyjną, w zależności od występujących polimorfizmów

Zalecenia: suplementacja przeciwutleniaczy — witaminy A (5000 j.m.), witaminy C (250 mg) i witaminy E (200 j.m.)

**VDR, COL1A1**

Uzasadnienie: kofeina może zwiększać tempo zmniejszenia masy kostnej, lecz jedynie w przypadku obecności wariantu taq1 genu VDR

Zalecenia: należy pić nie więcej niż 2 filiżanki kawy dziennie, a także zwiększyć dziennie spożycie produktów mlecznych (jogurtów, serów, mleka niskotłuszczowego); jeśli wystąpi potrzeba, można suplementować wapń (1300 mg) i witaminę D (800 j.m.)

**TNF $\alpha$ , IL-6, NOS3**

Uzasadnienie: polimorfizmy tych genów mogą się wiązać ze zwiększoną aktywnością prozapalną, która może być modulowana przez zwiększenie udziału tłuszczu rybiego w diecie

Zalecenia: suplementacja kwasów omega 3 (700–1400 mg); raz w tygodniu w diecie powinna się znaleźć porcja tłustej ryby

**CETP, LPL, APOC3**

Uzasadnienie: polimorfizm genów zaangażowanych w metabolizm oraz transport lipidów, w połączeniu ze spożyciem tłuszczów, może wpływać na stężenie cholesterolu w osoczu krwi

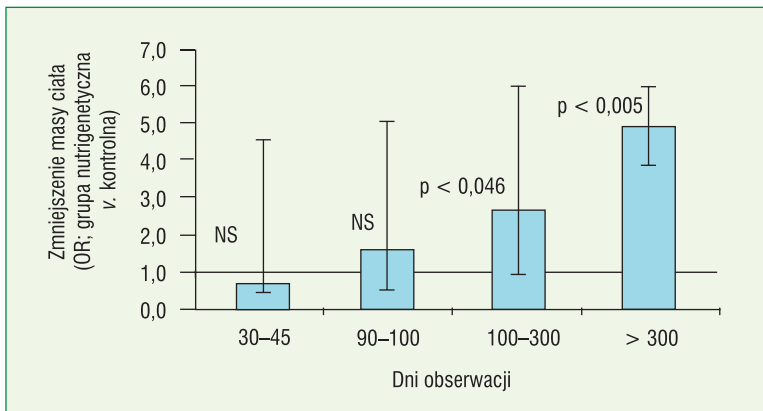
Zalecenia: dodatkowe zalecenia nie są konieczne, ponieważ dietę śródziemnomorską cechuje ograniczona zawartość tłuszczów nasyconych; dodatkowo należy ograniczyć spożycie produktów mlecznych

**ACE, PPAR $\gamma$**

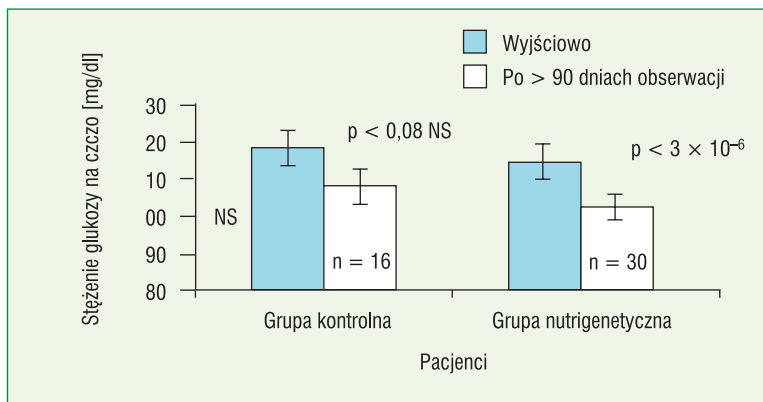
Uzasadnienie: interakcje składników żywności z polimorfizmami tych genów wykazują wpływ na stężenia glukozy oraz insuliny

Zalecenia: dodatkowe zalecenia nie są konieczne, ponieważ dietę śródziemnomorską cechuje niski indeks glikemiczny; zaleca się dodatkowy wysiłek fizyczny

MTHFR — reduktaza 5,10-metylotetrahydrofolianowa; MTRR — reduktaza metylotransferazy 5-metylotetrahydrofolianowo-homocysteinowej; MTR — metylotransferaza 5-metylotetrahydrofolianowo-homocysteinowa; CBS —  $\beta$ -syntaza cystationiny; GSTM1 — S-transferaza glutationu M1; GSTT1 — S-transferaza glutationu theta1; GSTP1 S-transferaza glutationu P1; SOD2 — dysmutaza ponadtlenkowa 2, mitochondrialna; SOD3 — dysmutaza ponadtlenkowa 3, pozakomórkowa; NOS3 — syntaza tlenku azotu 3 (komórki śródbłonna); VDR — receptor witaminy D; COL1A1 — kolagen typu I, alfa-1; TNF $\alpha$  — czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$ ; IL-6 — interleukina 6; CETP — białko przenoszące estry cholesterolu; LPL — lipaza lipoproteinowa; APOC3 — apolipoproteina C-III; ACE — konwertaza angiotensyny; PPAR $\gamma$  — receptor aktywowany proliferatorami peroksyzomów gamma



Rycina 4. Zmniejszenie masy ciała w badanych grupach [30]; OR (odds ratio) — iloraz szans; NS (not significant) — nieistotne statystycznie



Rycina 5. Stężenia glukozy na czczo u osób z nieprawidłową glikemią na czczo wyjściowo i po 90 dniach stosowania się do zaleceń dietetycznych w obu badanych grupach [30]; NS (not significant) — nieistotne statystycznie

Zatem wprowadzone przez dr. Arkadiusza i wsp. zalecenia dietetyczne oparte na założeniach nutrigenomiki/nutrigenetyki przyniosły pożądane efekty.

Zaburzenia metaboliczne, w tym otyłość, mogą być wynikiem współistnienia wielu polimorfizmów różnych genów. Nie można jednak zapominać, że warianty genetyczne decydują o występowaniu skłonności do nadmiaru tkanki tłuszczowej, a na rozwój otyłości wpływają również czynniki środowiskowe, takie jak nieprawidłowe odżywianie i niewystarczająca aktywność fizyczna. Współistnienie predyspozycji genetycznej oraz niekorzystnych czynników środowiskowych z pewnością sprzyja postępowi epi-

mii chorób metabolicznych. Badania z zakresu nutrigenomiki/nutrigenetyki dostarczają coraz nowszych dowodów potwierdzających istnienie interakcji genom–dieta. Jest coraz więcej doniesień wskazujących na to, że diety o różnych proporcjach podstawowych składników odżywczych mogą mieć różne konsekwencje metaboliczne u poszczególnych osób (w zależności od nosicielstwa określonych polimorfizmów genetycznych). Obecnie, na podstawie dużych badań i obserwacji, zalecenia dietetyczne są formułowane dla ogółu społeczeństwa czy też dla pacjentów z wybranymi jednostkami chorobowymi. Takie nauki, jak nutrigenomika/nutrigenetyka, ukazują celowość indywidualizacji zaleceń dietetycznych. Być może dalszy postęp medycyny sprawi, że w przyszłości doniesienia naukowe będą się przekładały na praktykę kliniczną. Obecnie jednak trudno wyobrazić sobie sytuację, w której przed zaleceniem odpowiedniego leczenia dietetycznego u pacjentów przeprowadza się szczegółowe badania genetyczne. Tym niemniej, zaczynają się pojawiać pracownie i laboratoria oferujące ocenę przynajmniej wybranych polimorfizmów genetycznych. Jest to korzystne zjawisko, ponieważ wiedza o nosicielstwie wariantu genu, który predysponuje do wystąpienia określonych zaburzeń metabolicznych, może skłonić do wprowadzenia skuteczniejszej prewencji.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Ahima R.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obes. (Silver Spring)* 2006; 14 (supl. 5): 242s–249s.
2. Greenberg A.S., Obin M.S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 461S–465S.
3. Skowrońska B., Fichna M., Fichna P. Rola tkanki tłuszczowej w układzie dokrewnym. *Endokr. Otyl. Zaburz. Przem. Met.* 2005; 1: 21–29.
4. Trayhurn P., Wood I.S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br. J. Nutr.* 2004; 92: 347–355.
5. Arnlöv J., Ingelsson E., Sundström J., Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syn-

- drome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation* 2010; 121: 230–236.
6. Guh D.P., Zhang W., Bansback N. i wsp. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; 25: 88–108.
  7. Ordovas J.M., Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr. Opin. Lipidol.* 2004; 15: 101–108.
  8. Mutch D.M., Wahli W., Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J.* 2005; 19: 1602–1616.
  9. Jarosz M. Interakcje: geny–żywność–leki — wyzwaniem nowego milenium. *Żyw. Człow. Metab.* 2002; 39: 5–8.
  10. Thorleifsson G., Walters G.B., Gudbjartsson D.F. i wsp. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat. Genet.* 2009; 41: 18–24.
  11. Włodarczyk M., Nowicka G. Aminokwasy a ekspresja informacji genetycznej. *Żyw. Człow. Metab.* 2007; 34: 1532–1538.
  12. Cole S.A., Mitchell B.D., Hsueh W.C. i wsp. The Pro12Ala variant of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 2 (PPAR $\gamma$ 2) is associated with measures of obesity in Mexican Americans. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24: 522–524.
  13. Helwig U., Rubin D., Kiosz J. i wsp. The minor allele of the PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala polymorphism is associated with lower postprandial TAG and insulin levels in non-obese healthy men. *Br. J. Nutr.* 2007; 97: 847–854.
  14. Gacka M., Adamiec R. Mutacje genu receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) — implikacje kliniczne. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2004; 58: 483–489.
  15. Robitaille J., Brouillette C., Houde A. i wsp. Association between the PPAR $\alpha$ -L162V polymorphism and components of the metabolic syndrome. *J. Hum. Genet.* 2004; 49: 482–489.
  16. Tanaka T., Ordovas J.M., Delgado-Lista J. i wsp. Peroxisome proliferator receptor  $\alpha$  polymorphism and postprandial lipemia in healthy men. *J. Lip. Res.* 2007; 48: 1402–1408.
  17. Wanic K., Małecki M., Klupa T. i wsp. Wybrane polimorfizmy w genach TNF- $\alpha$  i PC-1 a przedcukrzycowe cechy ilościowe w populacji polskiej. *Przegl. Lek.* 2002; 59: 888–891.
  18. Le Fur S., Le Stunff C., Dos Santos C. i wsp. The common -866 G/A polymorphism in the promoter of uncoupling protein 2 is associated with increased carbohydrate and decreased lipid oxidation in juvenile obesity. *Diab.* 2004; 53: 235–239.
  19. Kim J.Y., Kim O.Y., Koh S.J. i wsp. Comparison of low-fat meal and high-fat meal on postprandial lipemic response in non-obese men according to the 1131T>C polymorphism of the apolipoprotein A5 (APOA5) gene (randomized cross-over design). *J. Am. Coll. Nutr.* 2006; 25: 340–347.
  20. Goyenechea E., Parra M.D., Martínez J.A. Weight regain after slimming induced by an energy-restricted diet depends on interleukin-6 and peroxisome-proliferator activated-receptor- $\gamma$ 2 gene polymorphisms. *Br. J. Nutr.* 2006; 6: 965–972.
  21. Hayes K.C. Dietary fatty acids, cholesterol, and the lipoprotein profile. *Br. J. Nutr.* 2000; 84: 397–399.
  22. Leaf A., Kang J.X., Xiao Y.F., Billman G.E. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003; 107: 2646–2652.
  23. Ruiz-Narváez E.A., Kraft P., Campos H. Ala12 variant of the peroxisome proliferator-activated receptor-gene (PPAR $\gamma$ ) is associated with higher polyunsaturated fat in adipose tissue and attenuates the protective effect of polyunsaturated fat intake on the risk of myocardial infarction. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86: 1238–1242.
  24. Kuliczowska J., Filus A., Trzmiel A. i wsp. Polimorfizm PPAR- $\gamma$ 2 Pro12Ala w populacji otyłych i nieotyłych mężczyzn z populacji Wrocławia. *Endokrynol. Pol.* 2008; 59: 312–315.
  25. Demissie M. Związek polimorfizmu genu receptora aktywowanego proliferatorami peroksyosomów  $\gamma$ 2 z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz profilem hormonalnym u osób z należną masą ciała i otyłych. Praca doktorska. Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii we Wrocławiu, ISBN 45/20704, Wrocław 2003.
  26. Talpur N., Echard B., Ingram C. i wsp. Effects of a novel formulation of essential oils on glucose-insulin metabolism in diabetic and hypertensive rats: a pilot study. *Diab. Obes. Metab.* 2005; 7: 193–199.
  27. Roffey B., Atwal A., Kubow S. Cinnamon water extracts increase glucose uptake but inhibit adiponectin secretion in 3T3-L1 adipose cells. *Mol. Nutr. Food Res.* 2006; 50: 739–745.
  28. Sheng X., Zhang Y., Gong Z. i wsp. Improved Insulin Resistance and Lipid Metabolism by Cinnamon Extract through Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *PPAR Res.* 2008; 581348, Epub 2008 Dec 11, doi:10.1155/2008/581348.
  29. Kallio P., Kolehmainen M., Laaksonen D. E. i wsp. Dietary carbohydrate modification induces alterations in gene expression in abdominal subcutaneous adipose tissue in persons with the metabolic syndrome: the FUNGENUT Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 1417–1427.
  30. Arkadianos I., Valdes A.M., Marinos E. i wsp. Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet. *Nutr. J.* 2007; 6: 29.