

## ПРИЛОЖЕНИЕ НА МЕТАБОЛИТНИ СТРЕС ТЕСТОВЕ В НАУКАТА ЗА ХРАНЕНЕТО ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ НА ФЕНОТИПНАТА ПЛАСТИЧНОСТ

Неше Назифова-Тасинова, Йоана Киселова-Кънева, Диана Иванова

*Катедра по биохимия, молекулна медицина и нутригеномика  
Факултет по фармация, Медицински университет – Варна*

## CHALLENGE TESTS AND THEIR APPLICATION IN NUTRITION RESEARCH TO INVESTIGATE PHENOTYPIC FLEXIBILITY

Neshe Nazifova-Tasinova, Yoana Kiselova-Kaneva, Diana Ivanova

*Department of Biochemistry, Molecular medicine and Nutrigenomics  
Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna*

### РЕЗЮМЕ

От гледна точка на метаболизма оптималното здраве се характеризира като способността на организма да поддържа и възстановява хомеостаза в непрекъснато променящата се околна среда и особено в отговор на широк спектър от стресови фактори. Капацитетът на организма да се адаптира във времето и пространството към всички променливи, особено към вариациите в диетата, се нарича "фенотипна пластичност". Проследяването на метаболитните промени в биологични проби в хода на стрес тестове би предоставило информация за способността на организма да се справя с ежедневните промени в храненето. Стрес тестове, базирани на суплементиране с въглехидрати, липиди, протеини и/или комбинация от тях, се използват в клиничната практика за диагностика на метаболитни нарушения. Общото в тях е, че те водят до временно нарушаване на хомеостазата на тялото. Степента на нарушенията и скоростта, с която се възстановява хомеостазата, се използват като индикатори за здравния статус. Счита се, че нормалният глюкозен толеранс е показател за добра фенотипна пластичност. Оралният глюкозотолерантен тест (ОГТТ) е най-често прилаганият стрес тест, използван от десетилетия за диагностициране на диабет. Въпреки че триглицеридите на гладно са независим рисков фактор за някои заболявания, редица автори предлагат проследяването на постпрандиалните им нива и промяната в метаболитите в хода на приложен орален липидотолерантен тест (ОЛТТ) за по-точна диагности-

### ABSTRACT

From a metabolic point of view, the optimum health is the ability of the organism to maintain and regain homeostasis in ever-changing environmental conditions and to a wide spectrum of stressors. The capacity of the organism to adapt to all the variables, especially to the dietary variations is called "phenotypic flexibility". Metabolic profiling of biological samples during a challenge response phase should offer a profound view on the flexibility of a phenotype to cope with daily stressors. Stress tests based on supplementation with carbohydrates, lipids, proteins and/or combination aim temporary disturbance of body's homeostasis. Clinical diagnostics takes advantage of such tests using them to detect metabolic impairment. The degree of disturbance and the rate of recover are indicative for the health status. The normal glucose tolerance is considered as a sign for a good phenotypic flexibility. The oral glucose tolerance test (OGTT) is the most commonly used stress test and has been applied in diabetes diagnosis for decades. Although the fasting triacylglycerol levels are an independent risk factor for certain conditions, some authors suggest measuring the postprandial levels of metabolites with an oral lipid tolerance test (OLTT) for more precise diagnostics. Thus current study explores the possible application and potential of OGTT, OLTT, mixed-meal challenge and combination of them to assess phenotypic flexibility in nutrition research and to evaluate individual's health status.

**Keywords:** phenotypic flexibility, oral glucose tolerance test, oral lipid tolerance test

ка. Настоящото проучване разглежда възможността и потенциала на ОГТТ, ОЛТТ, тестове със смесено хранене и техни вариации да бъдат използвани като индикатори за оценка на фенотипната пластичност при проучвания в областта на храненето и оценка на здравния статус на индивида.

**Ключови думи:** фенотипна пластичност, орален глюкозотолерантен тест, орален липидотолерантен тест

## ФЕНОТИПНА ПЛАСТИЧНОСТ

### Концепция

Световната Здравна Организация (СЗО) дава дефиниция за здравето още през 1946 г. и го определя като: “Състояние на организма, в което се постига баланс между физическо, психично и социално благосъстояние, не просто липсата на заболяване.” Оптималното здраве се определя като състояние на организма, при което се постига идеален баланс между физическото, психично и социално благосъстояние, съпътствано от минимален риск от развитие на заболявания. От гледна точка на метаболизма, оптималното здраве е способността на организма да поддържа и възстановява хомеостаза в непрекъснато променящата се околна среда и особено в отговор на широк спектър от стресори. Това е т.нар. буферен капацитет на организма. За да поддържа стабилност, дори при непредвидими обстоятелства, се налага организмът да притежава висока гъвкавост и приспособимост към тях – да променя параметрите си и своя фенотип така, че те да отговорят на условията на средата.

Голямо предизвикателство и постоянно променящ се стресов фактор за организма се явява диетата. Храните, които ежедневно приемаме, се различават по своя състав, вкус и качество, затова можем да отбележим, че храната е важна променлива, към която организмът се налага да адаптира своите параметри непрекъснато, а фенотипната изменчивост като отговор към хранителните вещества в диетата се означава като “хранителен фенотип” (49). Капацитетът на организма да се адаптира във времето и пространството към всички променливи, особено вариациите в диетата се нарича “фенотипна флексибилност” или “фенотипна пластичност” на организма. Тенденцията на съвременната наука за храненето е да разглежда тази пластичност или

адаптивност като индикатор за здравния статус на индивида.

### Как да оценим фенотипната пластичност?

Едни от целите на съвременните научни проучвания в областта на храненето е да се разработят стандартизирани методи и технологии за изучаване и проследяване на промените във фенотипната пластичност в отговор на типа хранене и вида храна, да идентифицира зависимостта от такива фактори като затлъстяване, телесно тегло, хранителните навици, физическа активност и др. променливи в начина на живот. Експертите в науката за храненето дефинират фенотипната пластичност като взаимодействие между всички включени в метаболитната адаптация процеси. Следователно, тя може да бъде изучена с подходящите подходи и методи, като това би довело до разработването на нова генерация биомаркери, приложими в науката за храненето и биомедицинските проучвания.

Такъв набор от маркери би трябвало да се основава на широк набор от данни от областта на генетиката, транскриптомиката, протеомиката, метаболомиката, поведенческите промени и други, с които да се оцени адаптационната способност на индивида и чрез нея – здравният му статус (6,44,49). Хранителният статус на организма се изразява чрез отговора към приема на липиди, протеини, въглехидрати, макро- и микроелементи и други субстанции в храната. Хранителният статус е резултат от експонирането ни на действието на хранителните съставки през целия ни живот – от раждането до дълбока старост (2,3,27,46).

Данните за охарактеризиране и изследване на фенотипната пластичност при хранителни интервенции с хора са ограничени. Литература по въпроса се открива главно от последните години (20,41,45). До момента най-много проучвания са провеждани върху животни (23,26,32,39) и те да-

ват основание и база за изучаване на съответните механизми при човек.

#### **Стрес тестовете като средство за оценка на фенотипната пластичност**

Способността на организма да възстановява хомеостазата си след като балансът му е нарушен вследствие на влиянието на външни фактори може да служи като индикатор за метаболитно здраве. Стрес тестове, базирани на суплементиране с въглехидрати, липиди, протеини и/или комбинация от тях са конструирани с цел временно нарушаване на хомеостазата на тялото. В отговор на такива хранителни стрес тестове системата ще се стреми да възстанови баланса си обикновено в рамките на часове. Проследяването на метаболитните промени в биологични проби в хода на тестовете би предоставило поглед върху способността на организма да се справя с ежедневните хранителни фактори (37) – степента на нарушенията и скоростта, с която се възстановява хомеостазата се използват като индикатори за здравния статус. Ключов момент за подбора на тези „биомаркери на здравето” е разработването на подходящи стрес тестове, които да са достатъчно чувствителни да уловят понякога почти незабележимите промени, настъпили в резултат на хранителните интервенции.

#### **Орален глюкозо-толерантен тест (ОГТТ)**

Развитието на социално значими заболявания като диабет тип 2 е свързано с високи нива кръвна захар, нарушен въглехидратен метаболизъм, намалена инсулинова чувствителност, възпалителни процеси в панкреаса, мускулите или мастната тъкан, които, особено в комбинация, са сериозна предпоставка за нарушение на фенотипната пластичност на индивида (41). Счита се, че нормалният глюкозен толеранс е показател за добра фенотипна пластичност, тъй като осигурява адекватно и ефективно възстановяване на хомеостазата в постпрандиалната фаза на метаболизма. Следователно, нарушеният глюкозен толеранс е индикатор за нарушена фенотипна пластичност.

Оралният глюкозо-толерантен тест (ОГТТ) е най-често прилаганият стрес тест, използван от десетилетия за диагностициране на диабет. Той се основава на принципа, че пациенти с диабет имат много по-големи затруднения да „изчистят” и метаболизират кръвната захар след глюкозно натоварване в сравнение със здрави хора.

Стандартният тест се основава на натоварване на пациента със 75г глюкозен разтвор, който се приема след 10-12 часово нощно гладуване. Кръвни проби се вземат на гладно непосредстве-

но преди изпиване на разтвора, на 30-та, 60-та, 90-та, 120-та, 180-та и 240-та минута. Проследява се концентрацията на глюкоза във времето, според която се определя нивото на глюкозен толеранс на пациента.

Класификацията на глюкозен толеранс според критериите на СЗО (1) е следната:

- Нормален глюкозен толеранс – глюкоза на гладно <110 mg/dL и глюкоза след натоварването <140 mg/dL;
- Нарушен глюкозен толеранс – глюкоза на гладно  $\geq 110$  и <126 mg/dL (повторено и на втория ден) и глюкоза след натоварването 140-220 mg/dL;
- Диабет – глюкоза на гладно  $\geq 126$  mg/dL и/или глюкоза след натоварването  $\geq 200$  mg/dL.

ОГТТ е маркер, който дава много по-точна оценка при диагностицирането на диабет, в сравнение с кръвната захар на гладно, защото добре отразява нарушенията в метаболизма (4).

По-голяма част от случаите на диабет тип 2 са предшествани от безсимптомен период на нарушен глюкозен толеранс, който се характеризира с абнормален отговор към орален глюкозо-толерантен тест, но все още не отговаря на критериите за диабет.

В хода на ОГТТ се мерят и други параметри, различни от глюкоза. Miyazaki и съавтори (2007) докладват, че при глюкозо-толерантен тест нивата на инсулин се повишават значително след глюкозната суплементация и при трите групи (с нормален, нарушен глюкозен толеранс и при състояние на диабет). При групата на нормален глюкозен толеранс инсулиновите концентрации достигат своя пик при 60-та минута и спадат плавно след това. Противно на това в групите на нарушен глюкозен толеранс и диабет те продължават да се повишават дори и след 120-тата минута (30).

Острата хипергликемия е съпроводена с индуциране продукцията на свободни радикали, което може да доведе до оксидативен стрес (9,22,38,42). Проучването на Miyazaki и съавтори (2007) демонстрира връзката между глюкозното натоварване, провокирания оксидативен стрес, чийто индикатор е окислената форма на ДНК – 8-OHdG, и активираната антиоксидантна защита, изразена чрез вариации в нивата на белтъка тиоредоксин. Промениите в нивата на глюкозната концентрация са най-драстични от точката на гладно до 30-та минута след глюкозно натоварване. Следователно и нивата на 8-OHdG се повишават най-забележимо в този интервал от време с нарастване на оксидативния стрес. Това засяга

и концентрациите на тиоредоксин, които в началото се повишават с цел защита на клетката срещу оксидативния стрес. Нивата и на двата метаболита намаляват след 60-та минута (33). Авторите заключават, че хипергликемичните състояния, възникващи при глюкозно натоварване, водят до увеличен оксидативен стрес, понижени нива на тиоредоксина и нарушен редокс баланс на клетките, което е предпоставка да се счита, че повтаряща се постпрандиална хипергликемия води до развитие и прогресия на диабетни състояния.

#### **Орален липидо-толерантен тест (ОЛТТ)**

Метаболитният синдром, диабет тип 2, сърдечно-съдови заболявания и др. са съпроводени от нарушен глюкозен толеранс, периоди на хипергликемия и дислипидемия, изразена като повишено съотношение на LDL/HDL-холестерола, повишени нива на LDL-холестерол и повишени нива на плазмените триглицериди (40). Въпреки че триглицеридите на гладно са независим рисков фактор за някои от тези заболявания, някои автори предлагат за по-точна диагностика проследяването на триглицеридите да се извършва след нахранване. Тъй като стандартни триглицеридни натоварващи тестове не са били установени, Mohanlal и Holman (2004) предлагат формула за стандартизирана напитка, която да намери приложение в рутинната практика за определяне на триглицериден толеранс. Напитката е еднократна доза от 200 ml и се състои от 50 г въглехидрати добавени към 100 ml липидна емулсия, съдържаща 50 г дълговерижни триглицериди. След нощно гладуване сутрин на гладно напитката се приема в рамките на 10 минути и кръвна проба се взема на гладно, на 2-рия, 4-тия, 6-тия и 8-мия час за измерване на глюкозните и липидни нива. Авторите сравняват ефективността на този тест със стандартния глюкозо-толерантен тест и установяват, че нивата на глюкоза след 2-рия час са с много по-нисък коефициент на вариация при липидния толерантен тест, отколкото при ОГТТ (24) и това им дава основание да го определят като по-ефективен в проследяването на метаболитния толеранс в отговор на стрес тестове. Открива се и добра корелация между пост-тестовите нива на триглицеридите и глюкозата, възможна индикация за връзка между хипергликемията и постпрандиалната триглицеридемия (31). Всичко това дава основание на авторите да идентифицират ОЛТТ като по-надежден стрес тест за определяне на метаболитен толеранс.

#### **Приложимост на ОГТТ, ОЛТТ и стрес тестове от смесен тип за проучвания при хранителни интервенции**

Добре е да се има предвид, че съществуват някои ограничения при проучванията на постпрандиалната липемия, тъй като нивата на триглицеридите могат да се повлияят от такива фактори като възраст, индекс телесна маса (ИТМ), дори и от етническата принадлежност (5,8,25). Менопаузата също има известно влияние, тъй като естрогенът подобрява клирънса на ремнантните хиломикрони (21,43).

Друга особеност, която трябва да се отчита при провеждането на липидо-толерантни тестове е, че продуцираните хиломикрони след последното, предшествашо теста хранене се откриват в кръвообращението и могат да повлияят крайния резултат (21). По тази причина някои изследователи въвеждат суплементиране със стандартна порция храна вечерта преди провеждането на теста (5,8,14,16,21,24,25,40,43).

Физическата активност е друг фактор, който трябва да се отчита при организирането на подобни проучвания. Движение с различна интензивност може да повлияе крайния резултат, ако се изпълнява не само по време на теста, но дори и до 16 часа преди провеждането му. Gill и съавтори (2003) демонстрират, че активна аеробна тренировка от 1 до 16 часа преди хранене редуцира постпрандиалните нива на триглицеридите с 18-50%. Plaisance и съавтори (2008) доказват, че средно интензивна аеробна тренировка проведена 1 час преди теста понижава триглицеридите при мъже с метаболитен синдром. Zhang и колектив (2004) установяват редукция на триглицеридите с 32% при затлъстели мъже, страдащи от хипертриглицеридемия при провеждане на тренировка 12 часа преди прием на високо-липидна храна.

Липидо- или смесените толерантни тестове вече все по-често се предпочитат поради това, че са най-близки до ежедневните хранителни навици и стимулират комплексни физиологични отговори. Освен това е известно, че при приложение на ОГТТ стомахът се изпразва много по-бързо в сравнение с приема на смесена порция твърда храна. По-бързото преминаване на глюкоза в дуоденума и в кръвта при този тест би могло да е причина за по-различни от обичайните метаболитни отговори (15,28,29). От своя страна протеините и мазнините в смесената порция забавят гастроинтестиналната глюкозна абсорбция, което води до по-плавен ход на постпрандиалните нива на глюкоза (7,10,11,35,47).

Rubin et al. (2010) наблюдават по-силна корелация на телесното тегло и обема на абдоминалните мазнини с инсулиновата резистентност след смесен липидо-толерантен тест в сравнение с глюкозо-толерантния тест при хора с наднормено тегло (ИТМ $\geq$ 25). Това им дава основание да го определят като по-надежден и по-ранен тест при диагностика на предиабетни състояния и преметаболитен синдром. И все пак, постпрандиалните нива на триглицеридите не корелират добре с обиколката на талията сравнено с нивата им на гладно, дори и при доброволците с нормално тегло (ИТМ $<$ 25). Това предполага наличието на допълнителни фактори, различни от затлъстяването, които влияят на нивата на триглицеридите в популацията на средната възраст.

Има сведения, че приложението на ОЛТТ или тестове за толерантност със смесено хранене са надеждни за определяне на метаболитната флексибилност при провеждане на хранителни проучвания. Huffman и съавтори (2012) установяват, че тримесечна калорийна рестрикция води до нарастване на градиента на пре- и постпрандиалните нива на ацилкарнитин и свободни мастни киселини. Това потвърждава факта, че мастните киселини по-ефективно се метаболизират и се окисляват във фазата на гладуване при индивиди, подложени на калорийна рестрикция. Освен това се установява подобрена способност за модулиране на нивата на разклонените аминокиселини в постпрандиалната фаза, свързано с подобрена инсулинова чувствителност. Авторите проследяват промените с помощта на тест със смесено хранене, който ефективно симулира обичайното хранене (17).

Още в далечната 1975 г. Ichihara и съавтори прилагат ОГТТ за доказване на глюкозния толеранс в хранително проучване, включващо калорийна рестрикция, за да изучат промените в инсулиновата сензитивност. Те установяват чувствително подобрене в глюкозния толеранс и инсулиновата секреция в отговор на оралното глюкозно натоварване след приложена диета на калорийна рестрикция при незатлъстели, недиабетни доброволци. Подобрието е значително и е проследено във времевия ход на приложения тест (18).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОГТТ и ОЛТТ, както и вариации на стрес тестове от смесен тип са надеждни стресови тестове за определяне на метаболитните промени в пре- и постпрандиалната фази в отговор към хранителни интервенции и диети. Промените в

хода на проведения тест са показателни за подобрене или нарушение на фенотипната пластичност. Тестовите със смесено хранене са представителни за обичайните хранителни навици, докато ОГТТ и ОЛТТ са композирани така, че да индуцират специфични метаболитни отговори. Установено е, че приложението на ОЛТТ е по-подходящо в сравнение с ОГТТ в случаите, в които телесната маса и абдоминалната адипозна маса корелират с инсулиновата резистентност при индивиди с наднормено тегло.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53.
2. Arai Y, Hirose N. Aging and HDL metabolism in elderly people more than 100 years old. *J Atheroscler Thromb.* 2004;11(5):246-52.
3. Armitage JA, Poston L, Taylor PD. Developmental origins of obesity and the metabolic syndrome: the role of maternal obesity. *Front Horm Res.* 2008;36:73-84.
4. Bartoli E, Fra GP, Carnevale Schianca GP. The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. *Eur J Intern Med.* 2011;22(1):8-12.
5. Bower JF, Deshaies Y, Pfeifer M, Tanenberg RJ, Barakat HA. Ethnic differences in postprandial triglyceride response to a fatty meal and lipoprotein lipase in lean and obese African American and Caucasian women. *Metabolism.* 2002;51(2), 211-7.
6. Caldwell J. Pharmacogenetics and individual variation in the range of amino acid adequacy: the biological aspects. *J Nutr.* 2004;134(6):1600S-1604S.
7. Carr RD, Larsen MO, Winzell MS, Jelic K, Lindgren O et al. Incretin and islet hormonal responses to fat and protein ingestion in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295(4), 779-84.
8. Cassader M, Gambino R, Ruiu G, Marena S, Bodoni P, Pagano G. Postprandial triglyceride-rich lipoprotein changes in elderly and young subjects. *Aging (Milano).* 1996;8(6), 421-8.

9. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Luscher TF. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 1997;96(1):25–8.
10. Frid AH, Nilsson M, Holst JJ, Bjorck IM. Effect of whey on blood glucose and insulin responses to composite breakfast and lunch meals in type 2 diabetic subjects. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1), 69–75.
11. Gentilcore D, Chaikomin R, Jones KL, Russo A, Feinle-Bisset C et al. Effects of fat on gastric emptying of and the glycemic, insulin, and incretin responses to a carbohydrate meal in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6), 2062–7.
12. Gill J, Hardman AE. Exercise and postprandial lipid metabolism: an update on potential mechanisms and interactions with highcarbohydrate diets (review). *J Nutr Biochem*. 2003;14(3), 122–32.
13. Hohmeier HE, Thigpen A, Tran VV, Davis R, Newgard CB. Stable expression of manganese superoxide dismutase (MnSOD) in insulinoma cells prevents IL-1beta-induced cytotoxicity and reduces nitric oxide production. *J Clin Invest*. 1998;101(9):1811–20.
14. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3(2), 213–9.
15. Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Wishart JM, Akkermans LM et al. Gastric and esophageal emptying in patients with type-2 (non-insulindependent) diabetes-mellitus. *Diabetologia*. 1989;32(3), 151–9.
16. Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL, Feinle C, Rayner CK, Samson M. Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment. *Diabet Med*. 2002;19(3), 177–94.
17. Huffman KM1, Redman LM, Landerman LR, Pieper CF, Stevens RD, Muehlbauer MJ, Wenner BR et al. Caloric restriction alters the metabolic response to a mixed-meal: results from a randomized, controlled trial. *PLoS One*. 2012;7(4):e28190.
18. Ichihara K, Shima K, Nonaka K, Tarui S. Dietary therapy and insulin secretory response to glucose in adult-onset non-obese diabetic subjects. *Endocrinol Jpn*. 1975;22(5):399-408.
19. Ihara Y, Toyokuni S, Uchida K, Okada H, Tanaka T et al. Hyperglycemia causes oxidative stress in pancreatic beta-cells of GK rats, a model of type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999; 48(4):927–32.
20. Kardinaal AF, van Erk MJ, Dutman AE, Stroeve JH, van de Steeg E et al. Quantifying phenotypic flexibility as the response to a high-fat challenge test in different states of metabolic health. *FASEB J*. pii: fj. 2015;14-269852.
21. Karpe F, Olivecrona T, Hamsten A, Hultin M. Chylomicron/chylomicron remnant turnover in humans: evidence for margination of chylomicrons and poor conversion of larger to smaller chylomicron remnants. *J Lipid Res*. May 1997;38(5):949-61.
22. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(1):146-54.
23. King MO, Zhang Y, Carter T, Johnson J, Harmon E et al. Phenotypic flexibility of skeletal muscle and heart masses and expression of myostatin and toll-like proteinases in migrating passerine birds. *J Comp Physiol B*. 2015;185(3):333-42.
24. Levy J, Morris R, Hammersley M, Turner R. Discrimination, adjusted correlation, and equivalence of imprecise tests: application to glucose tolerance. *Am J Physiol*. 1999;275(2 Pt 1), 365–75.
25. Lewis GF, O'Meara NM, Soltys PA, Blackman JD, Iverius PH et al. Postprandial lipoprotein metabolism in normal and obese subjects: comparison after the vitamin A fat loading test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(4), 1041–50.
26. Mateus AR, Marques-Pita M, Oostra V, Lafuente E, Brakefield PM et al. Adaptive developmental plasticity: Compartmentalized responses to environmental cues and to corresponding internal signals provide phenotypic flexibility. *BMC Biol*. 2014;12:97.

27. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev.* 2005;85(2):571–633.
28. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, Goetze O, Holst JJ et al. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6) 2719–25.
29. Meier JJ, Kemmeries G, Holst JJ, Nauck MA. Erythromycin antagonizes the deceleration of gastric emptying by glucagon-like peptide 1 and unmasks its insulinotropic effect in healthy subjects. *Diabetes.* 2005;54(7), 2212–8.
30. Miyazaki Y, Kawano H, Yoshida T, Miyamoto S, Hokamaki J et al. Pancreatic B-cell function is altered by oxidative stress induced by acute hyperglycaemia. *Diabet Med.* 2007;24(2):154-160.
31. Mohanlal N, Holman RR. A standardized triglyceride and carbohydrate challenge: the oral triglyceride tolerance test. *Diabetes Care.* 2004;27(1):89-94.
32. Monternier PA, Marmillot V, Rouanet JL, Roussel D. Mitochondrial phenotypic flexibility enhances energy savings during winter fast in king penguin chicks. *J Exp Biol.* 2014;217(Pt 15):2691-7.
33. Nakamura H, De Rosa SC, Yodoi J, Holmgren A, Ghezzi P et al. Chronic elevation of plasma thioredoxin: inhibition of chemotaxis and curtailment of life expectancy in AIDS. *Proc Natl Acad Sci USA;* 2001;98(5):2688–93.
34. Plaisance EP, Mestek ML, Mahurin AJ, Taylor JK, Moncada-Jimenez J, Grandjean PW. Postprandial triglyceride responses to aerobic exercise and extended-release niacin. *Am J Clin. Nutr.* 2008;88(1), 30-7.
35. Rijkeljkhuizen JM, McQuarrie K, Girman CJ, Stein PP, Mari A et al. Effects of meal size and composition on incretin, alpha-cell, and beta-cell responses. *Metabolism.* 2010;59(4), 502–11.
36. Rubin D, Helwig U, Nothnagel M, Fölsch UR, Schreiber S, Schrezenmeir J. Association of postprandial and fasting triglycerides with traits of the metabolic syndrome in the Metabolic Intervention Cohort Kiel. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(4), 719-27.
37. Saccenti E, van Duynhoven J, Jacobs DM, Smilde AK, Hoefsloot HCJ. Strategies for Individual Phenotyping of Linoleic and Arachidonic Acid Metabolism Using an Oral Glucose Tolerance Test. *PLoS ONE* 2015;10(3): e0119856. doi: 10.1371/journal.pone.0119856. PMID: 25786212 PubMed Central PMCID: PMC4364740
38. Sakamoto T, Ogawa H, Kawano H, Hirai N, Miyamoto S et al. Rapid change of platelet aggregability in acute hyperglycemia. Detection by a novel laser-light scattering method. *Thromb Haemost.* 2000;83(3):475-9.
39. Stager M, Swanson DL, Cheviron ZA. Regulatory mechanisms of metabolic flexibility in the dark-eyed junco (*Junco hyemalis*). *J Exp Biol.* 2015;218(Pt 5):767-77.
40. Steiner G. Dyslipoproteinemias in diabetes. *Clin Invest Med.* Aug 1995;18(4):282-7.
41. Stroeve JH, van Wietmarschen H, Kremer BH, van Ommen B, Wopereis S. Phenotypic flexibility as a measure of health: the optimal nutritional stress response test. *Genes Nutr.* 2015;10(3):459.
42. Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol.* 1992;263(2 Pt 2):H321-6.
43. van Beek AP, de Ruijter-Heijstek FC, Erkelens DW, de Bruin TW. Menopause is associated with reduced protection from postprandial lipaemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(11), 2737–41.
44. van Ommen B, Cavallieri D, Roche HM, Klein UI, Daniel H. The challenges for molecular nutrition research 4: the “nutritional systems biology level”. *Genes Nutr.* 2008;3(3-4):107–13.
45. van Ommen B, van der Greef J, Ordovas JM, Daniel H. Phenotypic flexibility as key factor in the human nutrition and health relationship. *Genes Nutr.* 2014;9(5):423.
46. Vickers MH, Krechowec SO, Breier BH. Is later obesity programmed in utero? *Curr Drug Targets.* 2007;8:923–34.

47. Vilsboll T, Krarup T, Sonne J, Madsbad S, Vølund A et al. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6), 2706– 13.
48. World Health Organization: Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19-22 June, 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization, no. 2, p. 100) and entered into force on 7 April 1948. Available from: <http://www.who.int/about/definition/en/print.html>
49. Zeisel SH, Freake HC, Bauman DE, Bier DM, Burrin DG et al. The nutritional phenotype in the age of metabolomics. *J Nutr.* 2005;135(7):1613-6.
50. Zhang JQ, Ji LL, Nunez G, Feathers S, Hart CL, Yao WX. Effect of exercise timing on postprandial lipemia in hypertriglyceridemic men. *Can J Appl Physiol.* 2004;29(5), 590–603.

**Адрес за кореспонденция:**  
*Неше Назифова-Тасинова*  
Катедра по биохимия, молекулна медицина и  
нутригеномика  
Факултет по фармация, Медицински  
университет – Варна  
гр. Варна, бул. Цар Освободител 84 Б, ет. 5, ст. 515  
e-mail: [neshe.ferahova@gmail.com](mailto:neshe.ferahova@gmail.com)