

Received: 10.01.2017  
Accepted: 26.07.2017  
Published: 28.12.2017

## Rola nutrigenomiki we wspomaganii leczenia otyłości

### The role of nutrigenomics in obesity

Barbara Bobrowska-Korczak, Dorota Skrajnowska, Aleksandra Orzoł

Zakład Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

#### Streszczenie

Otyłość i nadwaga to wciąż narastający problem zdrowotny i społeczny. Obecnie duże nadzieje w walce z otyłością i nadwagą, wiąże się z nową dyscypliną nauki jaką jest nutrigenomika (i/ lub nutrigenetyka). Nutrigenomika, w oparciu o wiedzę z biochemii, fizjologii, bromatologii, genomiki, proteomiki, metabolomiki, epigenomiki poszukuje i wyjaśnia interakcje genów i składników żywności, zachodzące na poziomie molekularnym. Analizuje wpływ składników diety na ekspresję genów i identyfikuje, uwarunkowane genetycznie, różnice w reakcjach organizmu na składniki pokarmowe obecne w codziennej diecie. W artykule przedstawiono informacje na temat znaczenia występowania polimorfizmów i mutacji w obrębie genów związanych z kontrolą bilansu energetycznego, wydzielaniem insuliny, procesami adipogenezy, metabolizmu lipidów czy termogenezy w prewencji i w leczeniu otyłości.

**Słowa kluczowe:** nutrigenomika • otyłość • ekspresja genów • dieta

#### Summary

Obesity and overweight is an emerging health problem of growing importance, and much promise for the prevention and treatment of this disease is connected with nutrigenomics. Nutrigenomics corresponds to the use of biochemistry, physiology, bromatology, genomics, proteomics, metabolomics and epigenomics to seek and explain the existing reciprocal interactions between genes and nutrients at a molecular level. It is directed toward determining the effect of nutrients on the expression of genes and identifying the role of genetic variation and individual dietary response. This review describes the results of the current research into the significance of nutrigenomics in obesity.

**Keywords:** nutrigenomics • obesity • gene expression • diet

**GICID:** 01.3001.0010.7602  
**DOI:** 10.5604/01.3001.0010.7602  
**Word count:** 5272  
**Tables:** 1  
**Figures:** –  
**References:** 53

**Adres autorki:** dr hab. Barbara Bobrowska-Korczak, Zakład Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul Banacha 1, 02-091 Warszawa; e-mail: barbara.bobrowska@wum.edu.pl

**Wykaz skrótów:**

**ACO** – oksydazy acylo-CoA; **ACSL5** – syntetaza acetyloCoA 5; **ADIPOQ** – adiponektyna; **ADRB1**; **ADRB2**; **ADRB3** – geny receptorów- $\beta$ 1,2,3-adrenergicznego; **AQP7** – akwaporyna (AQP7); **AqRp** – białko Aqouti; **BMI** – wskaźnik masy ciała; **c-AMP** – monofosforan adenozy; **CART** – transkrypcja regulowana przez kokainę i amfetaminę; **CAT** – katalaza; **COMT** – O-metylotransferaza katecholowa; **DGAT1** – diacyloglicerol acylotransferazy 1; **ENPP1** – ekto-pirofosfataza/fosfodiesteraza nukleotydów; **ESRRA** – estrogenozależny receptor  $\alpha$ ; **FASN** – syntetaza kwasów tłuszczowych; **FTO** – gen podatności na otyłość; **GLUT 1,2,4** – glukotransporter 1, 2, 4; **GHSR** – receptor greliny; **GPX** – peroksydaza glutationowa; **HSD11B1** – dehydrogenaza 11- $\beta$ -hydroksysteroidowa typu 1; **HSL** – hormonozależna lipaza cholesterolowa; **IL-1, -6** – interleukiny 1; **INS** – insulina; **INSIG2** – białko insulinozależne; **LEP** – leptyna; **LEPr** – receptor leptyny; **LIPE** – lipaza hormonowrażliwa; **LMNA** – laminy A i C; **MC4R** – receptor 4-melanokortyny; **NMB** – neuromedyna B; **NR3C1** – receptor glukokortykoidowy; **25OHD** – 25-hydroksywitamina D3; **PCSK1** – konwertaza 1/3; **PLIN** – perylipina; **PNPLA3** – adyponutryna; **POMC** – propiomelanokortyna; **PPAR $\alpha$** , **PPAR $\beta$** , **PPAR $\gamma$**  – receptory aktywowane proliferatorami peroksydomów typu  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ; **PTH** – parathormon; **PTPN1** – białkowa fosfataza tyrozynowa 1B; **RETN** – rezystyna; **SCD** – desaturaza stearylo-CoA; **SIRT1** – syrtuina 1 (SIRT1); **SOD** – dysmutaza ponadtlenkowa; **SREBF1** – białko wiążące sekwencję odpowiedzi na sterole; **TNF** – czynnik martwicy nowotworu; **TXN** – tioredoksyna; **UCP 1,2** – białko rozprzęgające 1, 2; **VDR** – receptor witaminy D.

Otyłość i nadwaga to wciąż narastający problem zdrowotny i społeczny [10,17]. Zgodnie z definicją, otyłość jest zespołem chorobowym cechującym się zwiększeniem masy ciała ponad przyjętą normę, co wiąże się ze wzrostem ilości tłuszczu w ciele [10]. Według najczęściej przyjmowanych kryteriów prawidłowa wartość wskaźnika masy ciała BMI powinna wynosić 20-24,9 kg/m<sup>2</sup>, wartości w zakresie 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> są miernikiem nadwagi, a powyżej 30 kg/m<sup>2</sup> świadczą o otyłości. Bardzo ważnym parametrem charakteryzującym otyłość jest również rozmieszczenie tkanki tłuszczowej. W praktyce klinicznej do oceny rozmieszczenia tkanki tłuszczowej oblicza się stosunek obwodu w talii do obwodu bioder (WHR - waist-to-hip circumference ratio) [10,15]. Coraz szerzej stosowaną, nieinwazyjną, metodą pomiaru składu ciała, a przede wszystkim stosunku tkanki tłuszczowej i mięśniowej oraz nawodnienia organizmu jest analiza bioimpedancji elektrycznej (BIA) [4].

Otyłość jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, udaru mózgu, cukrzycy typu 2, miażdżycy, dny, dyslipidemii, jak również niektórych typów nowotworów [10,33]. Zgodnie z danymi opublikowanymi przez Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie nadmierną masą ciała charakteryzuje się 62% mężczyzn (w tym 18% zaliczono do grupy osób otyłych) i 46% kobiet (w tym 16% stanowią kobiety otyłe). Warto szczególnie podkreślić, że problem otyłości dotyka również dzieci [17].

Z badań wynika, iż głównymi przyczynami występowania otyłości są: predyspozycje genetyczne, zaburzenia czynności gruczołów wydzielania wewnętrznego, niewłaściwy skład diety, częste i obfite spożywanie posiłków, stosowanie niektórych leków, uszkodzenie podwzgórza mózgu. Występowanie otyłości może być również skutkiem niedożywienia płodu, które jest rekompensowane po urodzeniu lepszą przyswajalnością pokarmów oraz wzmożonym łaknieniem [10,32].

Pacjenci z otyłością stosują różne strategie mające na celu uzyskanie ujemnego bilansu energetycznego oraz utratę masy ciała. Wartość BMI powyżej 30 kg/m<sup>2</sup> jest wskazaniem do leczenia, niezależnie od współistniejących czynników ryzyka. Najbardziej popularnymi metodami jest zmiana stylu życia: wzrost aktywności fizycznej oraz zmiana nawyków żywieniowych, a także metody farmakologiczne czy zabiegi chirurgiczne. Zaleca się zastosowanie diety ubogiej energetycznie, z ograniczeniem tłuszczu i produktów o wysokim indeksie glikemicznym. Deficyt energetyczny powinien wynosić 500-1000 kcal dziennie. Za zadowalający efekt odchudzania uważa się ubytek wynoszący 10% początkowej masy ciała. Należy jednak podkreślić, że spodziewane obniżenie masy ciała zależy w dużej mierze od indywidualnej odpowiedzi/reakcji danej osoby na zastosowane metody [15,31].

Obecnie duże nadzieje, w walce z otyłością i nadwagą, wiąże się z nową dyscypliną nauki jaką jest nutrigenomika (i/lub nutrigenetyka) [6]. Nutrigenomika, w oparciu o wiedzę z dziedzin: biochemii, fizjologii, bromatologii, genomiki, proteomiki, metabolomiki, epigenomiki poszukuje i wyjaśnia interakcje genów i składników żywności, zachodzące na poziomie molekularnym [43]. Celem nutrigenomiki jest określenie wpływu oddziaływania składników diety na ekspresję genów oraz identyfikacja, uwarunkowanych genetycznie, różnic w reakcjach organizmu na składniki pokarmowe obecne w codziennej diecie. Analizuje prawidłowości leżące u podłoża występowania określonych chorób. Dieta jako jeden z czynników środowiskowych w połączeniu ze swoistym wariantem genetycznym, może się okazać ważnym elementem profilaktyki i terapii pacjenta w otyłości [6,29].

Otyłość należy do chorób, w etiologii których, bierze udział wiele genów, co oznacza, że pojedyncza mutacja nie jest wystarczająca do zaistnienia choroby, ale dopiero

**Tabela 1.** Wykaz wybranych genów o znaczącej roli w rozwoju i przebiegu otyłości [35,42]

Geny związane z
A/ kontrolą bilansu energetycznego białko rozprzegające 1, 2 (UCP 1, 2); leptyna (LEP); gen podatności na otyłość (FTO); konwertaza 1/3 (PCSK1); propiomelanokortyna (POMC); receptor adrenergiczny (ADRB3); receptor greliny (GHSR); receptor leptyny (LEPr); receptor 4-melanokortyny (MC4R)
B/ kontrolą apetytu leptyna (LEP); neuromedyna B (NMB); receptor greliny (GHSR); receptor leptyny (LEPR); receptor 4-melanokortyny (MC4R)
C/ procesem adipogenezy białko insulinozależne (INSIG2); białko wiążące sekwencję odpowiedzi na sterole (SREBF1); dehydrogenaza 11-β-hydroksysteroidowa typu 1 (HSD11B1); laminy A i C (LMNA); receptor aktywowany proliferatorami peroksydomów typu γ (PPARγ); receptor glukokortykoidowy (NR3C1)
D/ metabolizmem lipidów adypolutryna (PNPLA3); akwaporyna (AQP7); desaturaza stearylo-CoA (SCD); diacyloglicerol acylotransferazy 1 (DGAT1); gen receptora β 1,2,3 adrenergicznego (ADRB1; ADRB2; ADRB3); lipaza hormonowrażliwa (LIPE); perylipina (PLIN); syntetaza acetylo CoA 5 (ACSL5); syntaza kwasów tłuszczowych (FASN)
E/ termogenezą/utlenianiem kwasów tłuszczowych białko rozprzegające 1, 2, 3 (UCP 1, 2, 3); estrogenozależny receptor α (ESRRA); receptor aktywowany proliferatorami peroksydomów typu α, β, γ (PPARA, PPARβ, PPARγ); syrtuina 1 (SIRT1)
F/ wydzielaniem insuliny białkowa fosfataza tyrozynowa 1B (PTPN1); czynnik martwicy nowotworu α (TNFα); ekto-pirofosfataza/fosfodiesteraza nukleotydów (ENPP1); insulina (INS); interleukina 1 (IL-1); interleukina 6 (IL-6)
G/ geny wspomagające adiponektyna (ADIPOQ); czynnik martwicy nowotworu (TNF); dysmutaza ponadtlenkowa (SOD); katalaza (CAT); O-metylotransferaza katecholowa (COMT); peroksydaza glutationowa (GPX); rezystyna (RETN); tioredoksyna (TXN)

współdziałanie wielu genów objawia się chorobą. Szacuje się, iż liczba genów, markerów zaangażowanych w procesy regulujące masę ciała, wynosi około 600 [5,18,42]. Obecnie zwraca się szczególną uwagę na występowanie polimorfizmów i mutacji w obrębie genów związanych z kontrolą bilansu energetycznego, wydzielaniem insuliny, procesami adipogenezy, metabolizmu lipidów czy termogenezy (tabela 1) [13,33,35].

Liczne badania potwierdzają znaczenie genów: leptyny (gen *LEP*) i jej receptora (gen *LEPr*) w powstawaniu otyłości. Leptyna jest hormonem peptydowym, wykrytym w 1994 r. [36,46]. Zbudowana jest z 146 aminokwasów, a jej gen znajduje się na chromosomie 7 w pozycji 7p31.3. Leptyna jest wytwarzana przede wszystkim przez tkankę tłuszczową, ale wykryto ją także w tkankach żołądka, gruczołu piersiowego, łożyska i serca. Wpływa stymulująco na szlaki związane z odczuwaniem sytości w podwzgórze, jednocześnie hamuje szlaki sygnałowe odpowiedzialne za odczuwanie głodu. W ten sposób dostarcza do mózgu informację o zapasach energetycznych organizmu [36,46,47]. Bierze udział w kontroli czynności rozrodczych, masy tkanki kostnej oraz regulacji w układzie immunologicznym [30,46]. U kobiet stężenie leptyny w okresie okołomenopauzalnym i po menopauzie obniża się, w porównaniu do okresu prokreacyjnego [3]. Zang i wsp. [53]. zaobserwowali, że mutacja genu *LEP* (*Ob*) u myszy powoduje otyłość i bezpłodność, a podanie im leptyny zmniejszało przyjmowanie pokarmów i masę ciała oraz przywracało płodność. W 1995 r. Tartaglia i wsp. [48] prowadząc badania z udziałem myszy genetycznie modyfikowanych (*db/db*) zidenty-

fikowali gen receptora leptyny i miejsca jego ekspresji. Wykazali, że skutkiem mutacji genu receptora leptyny i oporności na hormon jest występowanie otyłości. U ludzi receptor leptyny kodowany jest przez gen *LEPr* (*Ob-R*) umiejscowiony na chromosomie 1p31. Wykazano, iż kobiety stosujące dietę niskoenergetyczną, u których występował wariant A w pozycji C-2549A w genie *LEP* miały trudności z obniżeniem nadmiernej masy ciała [42]. Większe sukcesy w odchudzaniu stwierdzono u kobiet z wariantem C w pozycji Ser343Ser genu receptora *LEPr* w odniesieniu do nosicieli wariantu T [3,6]. Podobnej zależności nie wykazano u osób z wariantem Lys656Asn. Phillips i wsp. [39] wykazali, iż nosiciele wariantu rs3790433GG genu *LEPr* charakteryzowali się wyższym ryzykiem występowania insulinooporności i podwyższonego stężenia insuliny, a przez to większym ryzykiem występowania otyłości, w porównaniu do osób z wariantem A. U osób z wariantem GG rs3790433 niskie stężenie n-3 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) i wysokie n-6 PUFA w osoczu korelowało ze zwiększonym ryzykiem hiperinsulinemii i insulinooporności. Podobnej zależności nie stwierdzono gdy w osoczu stężenie n-3 PUFA było wysokie, a jednocześnie n-6 PUFA niskie. Z badań wynika, iż suplementacja witaminą A, podobnie jak β-karotenem, hamuje ekspresję zarówno rezystyny, jak i leptyny [21]. Shen i wsp. [44] wykazali wpływ suplementacji witaminą E na ekspresję leptyny i adiponektyny u szczurów szczepu Sprague-Dawley. W omawianym eksperymencie zwierzęta podzielono na trzy grupy: kontrolną (grupa 1), otrzymującą wyłącznie dietę standardową; grupę 2 tworzyły zwierzęta otrzymujące, w celu wywołania otyłości, dietę wysoko-

tluszczową; grupę 3 zwierzęta otrzymujące dietę wysokotłuszczową i dodatkowo suplementowane witaminą E w dawce 350 mg/kg paszy. Wykazano, że zwierzęta otyłe (grupa 2) charakteryzowały się niższym poziomem leptyny i adiponektyny w porównaniu do zwierząt kontrolnych (grupa 1). Dodatek do diety witaminy E powodował statystyczny wzrost ekspresji zarówno leptyny, jak i adiponektyny u otyłych szczurów (grupa 2 vs. grupa 3).

Przyjmowanie pokarmów i bilans energetyczny organizmu znajdują się pod kontrolą układu nerwowego i hormonalnego. Główną rolę w tej regulacji odgrywa podwzgórze [2,8]. W bocznej części podwzgórza znajduje się ośrodek głodu, którego pobudzenie wyzwała mechanizmy poszukiwania i przyjmowania pokarmów. Natomiast w części środkowej (jądro brzuszno-przyśrodkowe) znajduje się ośrodek sytości, którego aktywacja hamuje przyjmowanie pokarmu. Na poziomie podwzgórza aktywność ośrodków głodu i sytości jest regulowana przez neuromediatory uwalniane przez neurony jądra łukowego. Odczucia sytości bądź łaknienia zależą od tego, która populacja neuronów zostanie mocniej pobudzona. Mogą to być neurony uwalniające na swych zakończeniach neuropeptyd Y i białko *agouti*, odpowiedzialne za sygnał o oksygeny, czyli promujący pobieranie pokarmu. Albo neurony uwalniające na swych zakończeniach propiomelanokortynę (POMC) i peptyd CARD (cocaine and amphetamine regulated transcript), generujące sygnał anoreksygeny, hamujący pobieranie pokarmu [2,8]. POMC i CART aktywują receptory melanokortyny typu 4 (MC4R), co powoduje utratę apetytu i odczuwanie sytości [46]. Skutkiem mutacji genu receptora melanokortynowego-4 (MC4R) jest wzrost uczucia głodu i występowania hiperfagi u dzieci [46]. W badaniach chilijskich dzieci z otyłością wykazano, iż nosiciele allelu rs17782313 genu *MC4R* charakteryzowali się zwiększonym odczuciem zadowolenia po spożyciu słodczy i w związku z tym zwiększonym ich spożyciem [51]. W innym badaniu stwierdzono, iż występowanie allelu rs17782313 C u osób otyłych korelowało z obniżonym nastrojem i chęcią nadmiernego jedzenia. Podobnych zależności nie wykazano w przypadku następujących markerów *MC4R*: rs8087522, rs489693, rs11872992 [51]. Większość badań wskazuje, iż osoby z allelem rs17782313 preferują dietę bogatotłuszczową, kosztem podaży węglowodanów i białek [20].

Grelina jest wytwarzana głównie przez komórki błony śluzowej żołądka [47]. Wyizolowanie w 1999 r. przez Kojima i wsp. [22] greliny było poprzedzone otrzymaniem syntetycznego liganda jej receptora i zidentyfikowaniem samego receptora. Do najważniejszych funkcji greliny należy regulacja łaknienia (stymuluje apetyt) i równowagi energetycznej oraz stymulacja wydzielania hormonu wzrostu i neuropeptydu Y [47]. Grelina działa poprzez receptor GHSR (chromosom 3q27) [47]. Częsteczka greliny składa się z 28 aminokwasów i powstaje z 117-aminokwasowego prekursora - preprogreliny. Prekursor greliny jest kodowany przez gen *ghrl*, umiejscowiony u ludzi na chromosomie trzecim w rejonie 3p25-26 [41]. W badaniach

przeprowadzonych przez Ukkola i wsp. [49] wykazano, iż osoby z wariantem Arg51Gln (Quebec Family Study, QFS) charakteryzowały się niższym poziomem greliny w surowicy krwi w porównaniu do osób z wariantem Arg51Arg. Osoby z wariantem Met72Met (QFS) genu preprogreliny wykazywały niższy poziom BMI oraz masy tkanki tłuszczowej (FM) w porównaniu do pacjentów z wariantem Leu72Leu [49]. W badaniach Gueorguiev i wsp. [14] stwierdzono zależność występowania polimorfizmów genów greliny (wariant g.A265T (rs4684677)) i jej receptora G447G (rs572169) od podatności zapadalności na otyłość, w populacji francuskiej. U osób z polimorfizmem GHSR rs2232169 wykazano zwiększone łaknienie. Nieestety żadnej z tych zależności nie potwierdzono stosując porównania wielokrotne. Zależność występowania polimorfizmów rs4684667 oraz rs572169 i otyłości nie stwierdzono w populacji niemieckiej. Wykazano, iż obniżony poziom w surowicy adiponektyny u osób otyłych hamuje wydzielanie przeciwzapalnej IL-10, podczas gdy obniżony poziom greliny powoduje wzrost uwalniania prozapalnych cytokin, takich jak: IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$  [9].

Niedobór witaminy D jest niezależnym czynnikiem ryzyka występowania otyłości. Badanie z udziałem pacjentów z otyłością o BMI: 43,5  $\pm$  9,2 kg/m<sup>2</sup> potwierdziło odwrotną zależność między wskaźnikami antropometrycznymi, takimi jak: BMI, objętość tkanki tłuszczowej i obwód w pasie, a stężeniem witaminy D w surowicy u badanych osób [25,26]. Wykazano, iż osoby z otyłością charakteryzują się m.in. większą zawartością parathormonu (PTH) w surowicy, cyklicznego 3,5'-monofosforanu adenozyliny (cAMP) w moczu, większą reabsorpcją wapnia w nerkach oraz obniżoną zawartością 25-hydroksywitaminy D3 (25OHD) w surowicy krwi [25]. Obniżenie masy ciała u osób otyłych wiąże się ze wzrostem zawartości 25OHD w surowicy. Wielokierunkowy wpływ witaminy D odbywa się za pośrednictwem receptora jądrowego witaminy D (VDR) [26]. Gen kodujący VDR jest umiejscowiony na chromosomie 12q12-14. Badania molekularne umożliwiły określenie kilku polimorfizmów genu receptorowego VDR: FokI, ApaI, BsmI, TaqI, EcoRV, Tru91, Cdx2 związanych z otyłością i nadwagą [26]. Myszy z uszkodzonym genem VDR (VDR null-mice) charakteryzują się mniejszą zawartością leptyny w surowicy i wyższym łaknieniem, w porównaniu do zwierząt bez zmian genetycznych [25]. Wykazano istotne znaczenie VDR zarówno w regulacji metabolizmu adipocytów, jak również kontroli zużycia energii. Niedobór witaminy D powoduje wzrost ekspresji genów receptorów: TLR-2, TLR-4 i TLR-9 u otyłych szczurów. Myszy z deficytem genu TLR-4 (10ScN mice), otrzymujące dietę bogatą w nasycone kwasy tłuszczowe, były selektywnie chronione przed występowaniem otyłości. Wzrost ekspresji genów receptorów TLR-2 oraz TLR-4 obserwowano u pacjentów z otyłością, a także cukrzycą typu 2 [25,26].

W badaniu Lu i wsp. [24] wykazano, iż szczury (Sprague-Dawley, n=12) otrzymujące dietę wysokotłuszczową (45% energii z tłuszczów) wykazywały istotne statystycz-

nie zmiany ekspresji 12 genów (spośród 84 badanych): *Agrp*, *Ghr1*, *Nr3c1*, *Apoa4*, *Cnft*, *Ghr*, *Il-1 $\beta$* , *Ins1*, *LEPr*, *Sort Adcyap1r1* i *Adrb1*, w porównaniu do zwierząt otrzymujących dietę niskotłuszczową (n=12) (10% energii z tłuszczów). Suplementacja szczurów na diecie bogatotłuszczowej polifenolami zielonej herbaty (GTP) (0,5%) przywracała ekspresję tych genów, charakterystyczną dla zwierząt na diecie niskotłuszczowej. 1000 mg GTP zawierało: 464 mg galusanu (-)-epigalokatechiny, 112 mg galusanu (-)-epikatechiny, 100 mg (-)-epikatechiny, 78 mg (-) epigalokatechiny, 96 mg galusanu (-)-galokatechiny, 44 mg katechiny. W innym badaniu wykazano, iż związki polifenolowe obecne w herbacie mogą mieć duże znaczenie w leczeniu otyłości przez zahamowanie lipogenezy. Udowodniono, iż galusan epigalokatechiny obniża poziom ekspresji zarówno syntazy kwasów tłuszczowych, jak i karboksylazy acetyloCoA typu 1, enzymów odgrywających główną rolę w syntezie kwasów tłuszczowych [50].

Adiponektyna (ADIPOQ) jest polipeptydowym hormonem o masie 30 kDa (Acpr30), złożonym z 244 aminokwasów, biorącym udział w przemianach glukozy i lipidów [33]. Ma właściwości przeciwzapalne, głównie przez aktywację szlaku AMPK oraz kinazy A białka AMP (cAMP-PKA). Hamuje wytwarzanie m.in.: TNF- $\alpha$ , IL-10, NF- $\kappa$ B, wykazuje działanie przeciwmiażdżycowe oraz kardioprotekcyjne [33]. Gen adiponektyny (APM1) znajduje się na chromosomie 3q27. Adiponektyna występuje w surowicy w dużym stężeniu (5-30  $\mu$ g/mL), co stanowi 0,01% sumy wszystkich białek. Obniżoną ekspresję adiponektyny oraz obniżone jej stężenie w surowicy wykazano zarówno u otyłych pacjentów, jak również w badaniach na zwierzętach, np. u otyłych świń i szczurów. Mężczyźni mają niższy poziom adiponektyny w porównaniu do kobiet. U osób otyłych, zaburzenia genetyczne ekspresji adiponektyny: mutacje pG48R, P.Y111H, pR112C, p.G90s ściśle korelują z jej niskim poziomem w surowicy. Obecnie znanych jest 12 polimorfizmów pojedynczych nukleotydów genu *APM1* [33]. Nosiciele genu *ADPIPOQ-11391G>ASNP*, spożywający dietę zawierającą powyżej 13% jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (MUFA) w całkowitej puli energii, charakteryzują się niewielkim ryzykiem otyłości. Natomiast u osób nosicieli genu *ADPIPOQ-11391A* nie stwierdzono takiej zależności. Nie wykazano wzrostu ryzyka występowania choroby przy stosowaniu diety zawierającej poniżej 13% MUFA całkowitej puli energii, natomiast gdy pobranie MUFA wynosiło powyżej 13% energii stwierdzono wzrost zarówno ich stężenia w surowicy, jak i HOMA-IR (wzrost oporności na insulinę), szczególnie u nosicieli głównie allelu genu *CLOCK rs4850704* [11]. Wykazano, iż niewielkie spożycie błonnika przez nosicieli genu *ADIPOQ rs 1501299* jest powiązane z wyższym ryzykiem występowania dziecięcej otyłości [11].

Wykazano związek otyłości z genem *ADRB3* (polimorfizm *Trp64Arg*), związanym z procesami energetycznymi zachodzącymi w organizmie. U homozygotycznych nosicieli wariantu *Arg64* trudniej osiąga się redukcję ciała, choć doniesienia te nie zostały potwierdzone przez wszystkich badaczy [18].

Hormonozależna lipaza/esteraza cholesterolowa (HSL) odgrywa istotną rolę w metabolizmie acylogliceroli w tkance tłuszczowej oraz estrów cholesterolu w korze nadnerczy, gonadach i łożysku [16]. HSL jest kodowana przez gen *LIPE*, umiejscowiony na chromosomie 19 prążku q13.1 i obejmuje obszar około 27 kpz. U człowieka produkt białkowy genu występuje w trzech izoformach 84 kD (775aa), 89 kD (818aa) i 120 kD (1076aa). Izofomy tego enzymu dostarczają kwasów tłuszczowych, jako substratów energetycznych lub wolnego cholesterolu, substratu do syntezy hormonów steroidowych. Największą zawartość produktu białkowego genu *LIPE* obserwuje się w tkance tłuszczowej. W korze nadnerczy jest dwukrotnie, w komórkach Leydiga czterokrotnie, w mięśniu szkieletowym pięciokrotnie mniejsza w porównaniu z tkanką tłuszczową. W tkance osób z otyłością zidentyfikowano postać 80 kD, która nie wykazuje aktywności enzymatycznej. Wzrost syntezy izofomy 80 kD wiąże się z zahamowaniem lipolizy, w odpowiedzi na stymulację hormonalną, co prawdopodobnie odpowiada za utrzymanie otyłości [16]. Wykazano, iż podwyższenie stężenia glukozy w komórkach tkanki tłuszczowej, jak i w komórkach  $\beta$  wysp Langerhansa zwiększa ekspresję *LIPE*, na poziomie mRNA oraz jego produktu białkowego. Natomiast przy niedostatecznej podaży glukozy poziom transkryptów *LIPE* w tych komórkach istotnie się obniża [16].

Jednym z czynników rozwoju otyłości jest insulinooporność, stan w którym dochodzi do upośledzenia działania insuliny [37]. Charakteryzuje się tym, iż tkanki docelowe nie reagują prawidłowo na sygnał przekazywany za pośrednictwem insuliny, co zwiększa stężenie glukozy we krwi. Wyspy  $\beta$  trzustki syntetyzują i wydzielają coraz większe ilości insuliny, co prowadzi do ich przerostu, a następnie obumierania. Jednak podwyższone stężenie insuliny powoduje, iż tkanki obwodowe stają się coraz bardziej odporne na jej działanie. Przyczyny powstawania insulinooporności nie zostały jeszcze dokładnie poznane. Istotną rolę w powstawaniu oporności na insulinę pełnią zaburzenia metabolizmu lipidów. W wyniku gromadzenia się wolnych kwasów tłuszczowych dochodzi do powstawania stresu oksydacyjnego i aktywacji dwóch ścieżek sygnałowych: pierwszej, związanej z działaniem serynowo-treoninowych kinaz, indukowanych stresem, np. kinaz z rodziny JNK oraz drugiej, związanej z czynnikiem transkrypcyjnym NF- $\kappa$ B. W otyłości obserwuje się podwyższoną aktywność kinaz JNK m.in. w wątrobie, tkance mięśniowej i w adipocytach. Pod wpływem aktywacji JNK dochodzi do fosforylacji substratu receptora insulinowego, IRS-1 i zablokowania przekazywania sygnału od receptora insulinowego do innych białek szlaku sygnałowego. Aktywacja czynnika NF- $\kappa$ B zwiększa ekspresję genów kodujących cytokiny prozapalne, adipokiny i chemoatraktanty, jak MCP-1. W otyłości pacjenci charakteryzują się podwyższonym poziomem zarówno cytokin prozapalnych (np. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), jak i ich receptorów (m.in. IL-1R $\alpha$ , THF $\alpha$ -R) W przebiegu otyłości zwiększa się biosynteza wielu powstających w adipocytach substancji, a także

zmieniają się wzajemne proporcje między wydzielanymi adipokinami [34]. Jednym z kierunków działania związków polifenolowych jest ich aktywność przeciwzapalna [45]. Wykazano, iż resweratrol hamuje zarówno aktywację szlaków NF- $\kappa$ B oraz kinaz, jak również syrtuiny 1 (Sirt 1). W badaniach myszy, otrzymujących dietę o podwyższonej zawartości tłuszczu, stwierdzono, że resweratrol hamuje wytwarzanie: TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IL-6, receptora Toll-interleukiny 1 (TIR) oraz NF- $\kappa$ B. Galusan epigalokatechiny obniża wydzielanie rezystyny (szlak kinaz), jak również - działając przez zahamowanie białka KLF7 (Kruppel-like factor 7 protein) - zwiększa ekspresję adiponektyny, leptyny, PPAR $\gamma$ , C/EBP $\alpha$  oraz aP2. Wykazano odwrotną zależność między spożywaniem genisteiny a wartością wskaźnika BMI czy wartością obwodu talii. W badaniach przeprowadzonych przez zespół Zhanga [52] stwierdzono, że suplementacja otyłych szczurów izoflawonami, w dawce 150 i 450 mg/kg m.c./dzień, obniża masę ciała oraz poziom IL-6, TNF- $\alpha$  i rezystyny. Genisteina wpływa na ekspresję genów biorących udział w oksydacji kwasów tłuszczowych, tj. PPAR $\gamma$ , AAMPK, dehydrogenazę acetyloCoA (VLCAD), obniża ekspresję genów związanych z adipogenezą i lipogenezą: X-receptora- $\alpha$ , SREBP1c, karboksylazy acetyloCoA (ACC). Badania z udziałem otyłych zwierząt, modyfikowanych genetycznie (ob/ob myszy) bądź z otyłością uwarunkowaną dietą, wykazały, iż kurkumina stymuluje wzrost wytwarzania adiponektyny i hamuje aktywację NF- $\kappa$ B. Hamowanie aktywacji NF- $\kappa$ B obniża ekspresję genów IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  oraz COX-2 [45]. W przeciwieństwie do jednonienasyconych i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 (kwasu eikozapentaenowego EPA i kwasu dokozaheksaenowego DHA), nasycone kwasy tłuszczowe stymulują aktywację szlaku związanego z czynnikiem transkrypcyjnym NF- $\kappa$ B. Inną przyczyną insulinooporności i upośledzonego transportu glukozy w adipocytach może być także obniżenie ekspresji białek transportujących glukozę bądź zaburzony proces ich translokacji [34]. Wykazano, że suplementacja zwierząt, na diecie bogatofruktozowej, ekstraktem z zielonej herbaty (1 i 2 mg/kg m. c.) zwiększa mRNA ekspresję GLUT1 oraz GLUT 4 w wątrobie i GLUT 2 oraz GLUT 4 w mięśniach szkieletowych [13].

Receptor aktywowany proliferatorami peroksyosomów typu  $\gamma$  (peroxisomal proliferator activated receptor gamma PPAR $\gamma$ ) kontroluje szlaki metaboliczne odpowiedzialne za metabolizm lipidów. Bierze udział w różnicowaniu preadipocytów do adipocytów. Podczas różnicowania adipocytów wzrasta ekspresja PPAR $\gamma$  [12]. U osób otyłych obserwowano zwiększoną ekspresję PPAR $\gamma$ -2, natomiast u zwierząt podczas głodzenia występował spadek ekspresji PPAR $\gamma$ -2 [12]. Wykazano, iż występowanie SNP w pozycji 115 (Pro115Gln) tego receptora wiąże się z ryzykiem otyłości, a w pozycji 12 (Pro12Ala) z ryzykiem otyłości i cukrzycy typu 2 [30]. Przy porównaniu grup na diecie ubogo- i wysokotłuszczowej nosiciele wariantu z alaniną nie wykazywali różnic w przyroście BMI, podczas gdy homozygoty z proliną na diecie wysokotłuszczowej istotnie przytyły [30].

W badaniu doświadczalnym na myszach wykazano, iż brak genu PPAR $\gamma$  powoduje brak przyrostu tkanki tłuszczowej u myszy [9]. Resweratrol aktywując Sirt1 zmniejsza akumulację lipidów a zwiększa uwalnianie kwasów tłuszczowych przez hamowanie zależnej od Sirt1 funkcji PPAR $\gamma$ . Myszy otrzymujące dietę wysokotłuszczową i suplementowane resweratrolem w dawce 0,04% diety przez 50 tygodni bądź 0,4% diety przez 8 tygodni charakteryzowały się zwiększoną aktywnością AMPK i zwiększoną ekspresją koaktywatora 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) genu PPAR $\gamma$  [47]. Wzrost poziomu witaminy D powoduje, zależne od stężenia, obniżenie aktywności PARP-1 regulatora PPAR $\gamma$  [25]. Ekstrakt z cynamonu zwiększa ekspresję zarówno PPAR $\gamma$ , PPAR $\alpha$ , jak i ich genów docelowych: transportera kwasów tłuszczowych CD36, syntazy kwasów tłuszczowych FAS, lipazy lipoproteinowej LPL, glukotransportera 4 GLUT4 oraz oksydazy acylo-CoA (ACO) [7]. Wykazano, że związki polifenolowe mogą nasilać termogenezę, hamować adipogenezę przez hamowanie ekspresji genów C/EBP- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  i SREBP-1 oraz promować apoptozę adipocytów, co ma odzwierciedlenie w masie ciała zarówno u ludzi, jak i zwierząt [21].

Kallio i wsp. [19] ocenili wpływ diety węglowodanowej na ekspresję wybranych genów. Badano osoby w wieku 40-70 lat, z wartością wskaźnika BMI 26-40 kg/m<sup>2</sup>, obciążone przynajmniej trzema z niżej wymienionych czynników: nieprawidłową glikemią na czczo (6,1-6,9 mmol/l), obwodem talii większym niż 102 cm u mężczyzn i 88 cm u kobiet, stężeniem trójglicerydów większym niż 1,7 mmol/l, ciśnieniem tętniczym powyżej 130/85 mm Hg lub stosowaniem leków hipotensyjnych. Połowa osób badanych otrzymywała dietę o wysokim indeksie glikemicznym, bogatą w pieczywo pszenno-owsiane, owsiane i dodatkowo ziemniaki, natomiast druga połowa dietę o średnim indeksie glikemicznym, bogatą w pieczywo żytnie oraz żytnie makarony pełnoziarniste. Badanie trwało 16 tygodni. Analiza genetyczna wykazała obniżoną ekspresję 71 genów, w tym genów związanych z przekaznictwem sygnału insuliny i procesami apoptozy w grupie spożywającej pieczywo żytnie i makarony pełnoziarniste. W grupie spożywającej pieczywo owsiane i ziemniaki wzrosła ekspresja 62 genów, w tym genów związanych ze stresem oksydacyjnym i procesami stanu zapalnego [12,19].

Stres oksydacyjny odgrywa istotną rolę w otyłości; występowanie polimorfizmów pojedynczych nukleotydów genów dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), katalazy (CAT), peroksydazy glutationowej (GPX), tioredoksyny (TXN) oraz O-metylotransferazy katecholowej (COMT) osłabia enzymatyczną aktywność obronną organizmu przed stresem oksydacyjnym i może spowodować wystąpienie stanu zapalnego i dyslipidemii [27]. Osoby starsze z polimorfizmem (SNP) w obrębie genu katalazy T-20 (rs1049982) są narażone na niedożywienie. Mansego i wsp. [27] wykazali, iż polimorfizm genów: TXN (rs2301241) oraz COMT (rs740603) istotnie statystycznie koreluje z występowaniem otyłości brzusznej u pacjentów i jest zależny od niskiej podaży witaminy E w ich

diecie (poniżej 9 mg/dzień). Podobnej zależności nie stwierdzono w przypadku genów *CAT*, *SOD*, *GXP1*. Cominetti i wsp. [1] oceniali wpływ spożycia orzechów brazylijskich (dostarczających średnio 290 µg selenu/dzień) na zawartość selenu we krwi i erytrocytach oraz aktywności *GPX1* w erytrocytach, w zależności od genotypu, u pacjentów otyłych z deficytem selenu. Niezależnie od polimorfizmu *GPX1* (Pro/Leu, Pro/Pro, Leu/Leu) wykazano, iż spożycie jednego orzecha brazylijskiego dziennie powoduje istotny statystycznie wzrost zarówno zawartości selenu, jak i aktywności *GPX1* w grupie badanych kobiet.

Istotne znaczenie w procesie otyłości mogą odgrywać również modyfikacje w ekspresji genów przez zmiany w metylacji DNA i strukturze chromatyny (modyfikacje epigenetyczne). Białko kodowane przez gen *FTO* (gen podatności na otyłość), demetylaza 2-oksoglutarynowa, bierze udział w naprawie alkilowanego DNA i RNA przez oksydacyjną demetylację [40]. Wykazuje największe powinowactwo do 3-metylouracylu w jednoniciowym RNA, a następnie do 3-metylotyminy w jednoniciowym DNA. Pierwsze doniesienia dotyczące obecności genu *FTO* u zmutowanych myszy opublikowano w 1999 r. [38]. Produkt genu *FTO* odgrywa istotną rolę w kontroli przyjmowania pokarmu, rodzaju preferencji żywieniowych, regulacji gospodarki energetycznej, masy ciała i akumulacji tłuszczów w organizmie [38,40]. *FTO* jest umiejscowiony na chromosomie 16 (16q12.2) i obejmuje obszar 400 kb. Ekspresja tego genu jest hamowana przez pośrednie metabolity cyklu Krebsa, a zwłaszcza fumaran [23]. Wykazano związek między polimorfizmem rs9939609, a masą ciała i wielkością BMI. Nosicielstwo allelu A wiąże się ze wzrostem wartości BMI i większą podatnością na otyłość, w stosunku do osób niebędących nosicielami allelu ryzyka (T/T). Polimorfizm ten nie ma związku z masą urodzeniową, ale wpływa na rozwój otyłości już od wczesnego dzieciństwa [23]. Nosiciele allelu rs9939609 mają obniżoną wrażliwość na insulinę i wyższe stężenie leptyny. Wykazano, iż obecność allelu rs9939609 powoduje zmianę profilu metylacji pięciu genów *KARS/TERF2IP*, *DEX1*, *MS1L*, *STON1* i *BCAS3*. Nie

jest pewne czy obserwowane zmiany w metylacji tych genów są związane z bezpośrednią aktywnością genu *FTO* czy wynikają z pośrednich mechanizmów [40]. Związek genu *FTO* z patogenezą otyłości stwierdzono także w przypadku występowania polimorfizmów: rs9930506, rs1421085, rs1558902, rs1477196, rs17817449, rs1861868 [23]. Spośród genów, dla których wykazano m.in. udział mechanizmów epigenetycznych w regulacji ich ekspresji, należy wymienić: *LEP*, *MC4R*, *NPY*, *POMC*, *CEBPA*, *PPARγ*, *ADIPOQ*, *INS*, *TNF*, *FASN*, *UCP1*, *CASP9*, *IGF2*, *C/EBP*, *GLUT4* [28]. Odwracalność zmian epigenetycznych daje nadzieje na wykorzystanie niektórych substancji pochodzących z pożywienia zarówno w zapobieganiu, jak i terapii otyłości. Wśród składników diety, odgrywających istotne znaczenie w profilaktyce i leczeniu nadwagi i otyłości, działających m.in. przez mechanizmy epigenetyczne, należy wymienić: betainę, cholinę, kwas foliowy, metioninę, witaminę B12, kurkuminę, galusan epigalokatechiny, genisteinę, resweratrol oraz sulforafan [28]. Wykazano, iż u myszy będących na diecie wysokotłuszczowej w celu wywołania otyłości dochodzi do zmiany w profilu metylacji DNA promotorów genów hydroksylazy tyrozynowej, biorącej udział w biosyntezie dopaminy oraz transportera dopaminy [40]. Dieta wysokotłuszczowa prowadzi u myszy do hipermetylacji w promotorze genu mikroopiodowego receptora MOR [40]. Ograniczenie spożycia białka przez kobiety w ciąży powoduje zmiany w epigenetycznym profilu genów: receptora glukokortykoidowego oraz *PPARα* u ich potomstwa [40].

## PODSUMOWANIE

Na podstawie przedstawionych wyników badań należy stwierdzić, iż formułowanie ściśle określonych zaleceń dla pacjenta, dotyczących zmiany indywidualnego sposobu żywienia, w oparciu o profil genetyczny, przy obecnym stanie wiedzy, wydaje się przedwczesne. Konieczne są dodatkowe badania w celu pełniejszego wyjaśnienia występujących zależności.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Cominetti C., de Bortoli M.C., Purgatto E., Ong T.P., Moreno F.S., Garrido A.B.Jr., Cozzolino S.M.: Associations between glutathione peroxidase-1 Pro198Leu polymorphism, selenium status, and DNA damage levels in obese women after consumption of Brazil nuts. *Nutrition*, 2011; 27: 891-896
- [2] Dembiński A., Warzecha Z.: Grelina - hormon żarłoczości? *Kosmos*, 2010; 59: 297-304
- [3] Deram S., Villares S.M.: Genetic variants influencing effectiveness of weight loss strategies. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 2009; 53: 129-138
- [4] Dzygadlo B., Łepecka-Klusek C., Pilewski B.: Wykorzystanie analizy impedancji bioelektrycznej w profilaktyce i leczeniu nadwagi i otyłości. *Probl. Hig. Epidemiol.*, 2012; 93: 274-280
- [5] Elliott R.M., Johson I.T.: Nutrigenomic approaches for obesity reserach. *Obes. Rev.*, 2007; 8: 77-81
- [6] Fench M., El-Sohehy A., Cahill L., Ferguson L.R., French T.A.C., Tai E.S., Milner J., Koh W.P., Xie L., Zucker M., Buckley M., Cosgrove L., Lockett T., Fung K.Y., Head R.: Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*, 2011; 4: 69-89
- [7] Ferruzzi M., Coulston A.M., Boushey C.J.: *Nutrition in the prevention and treatment of disease*. Elsevier, 2013
- [8] Fijałkowski F., Jarzyna R.: Rola podwzgórzowej kinazy białkowej aktywowanej przez AMP w kontroli pobierania pokarmu. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 231-243
- [9] Fulgheri G., Sypniewska G.: Is there a link between asthma and

obesity? *Folia Medica Copernicana*, 2013; 1: 1-4

- [10] Gawęcki J., Roszkowski W.: *Żywnienie człowieka a zdrowie publiczne*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2009
- [11] German J.B., Zivkovic A.M., Dallas D.C., Smilowitz J.T.: Nutrigenomics and personalized diets: what will they mean for food? *Annu. Rev. Food Sci. Technol.*, 2011; 2: 97-123
- [12] Gętek M., Czech N., Fizia K., Białek-Dratwa A., Muc-Wierzoń M., Kokot T., Nowakowska-Zajdel E.: Nutrigenomika - bioaktywne składniki żywności. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2013; 67: 255-260
- [13] Grove K.A., Lambert J.D.: Laboratory, epidemiological, and human intervention studies show that tea (*Camellia sinensis*) may be useful in the prevention of obesity. *J. Nutr.*, 2010; 140: 446-453
- [14] Gueorguiev M., Lecoer C., Meyre D., Benzinou M., Mein C.A., Hinney A., Vatin V., Weill J., Heude B., Hebebrand J., Grossman A.B., Korbonits M., Froquel P.: Association studies on ghrelin and ghrelin receptor gene polymorphisms with obesity. *Obesity*, 2009; 17: 745-754
- [15] Hasik J., Gawęcki J.: *Żywnienie człowieka zdrowego i chorego*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2004
- [16] Hołysz M., Trzeciak W.H.: Hormonozależna lipaza/esteraza cholesterolowa z kory nadnerczy - struktura, regulacja i rola w syntezie hormonów steroidowych. *Post. Bioch.*, 2015; 61: 138-146
- [17] Instytut Żywności i Żywienia im. prof. dra med. Aleksandra Szczygła. [www.izz.waw.pl](http://www.izz.waw.pl) (16.10.2017)
- [18] 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
- [19] Kallio P., Kolehmainen M., Laaksonen D.E., Kekäläinen J., Salopuro T., Sivenius K., Pulkkinen L., Mykkänen H.M., Niskanen L., Uusitupa M., Poutanen K.S.: 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
- [20] Khalilitehrani A., Qorbani M., Hosseini S., Pishva H.: The association of MC4R rs17782313 polymorphism with dietary intake in Iranian adults. *Gene*, 2015; 563: 125-129
- [21] Kieć-Wilk B., Dudek W., Dembińska-Kieć A.: Nutrigenomics, angiogenesis and obesity. *Acta Angiol.*, 2006; 12: 141-148
- [22] Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K.: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 1999; 402: 656-660
- [23] Loos R.J., Bouchard C.: FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes. Rev.*, 2008; 9: 246-250
- [24] Lu C., Zhu W., Shen C.L., Gao W.: Green tea polyphenols reduce body weight in rats by modulating obesity-related genes. *PLoS One*, 2012; 7: e38332
- [25] Luong K., Hoàng Nguyễn L.T.: The beneficial role of vitamin D in obesity: possible genetic and cell signaling mechanisms. *Nutr. J.*, 2013; 12: 89
- [26] Majorczyk M., Baran M., Jaworek J.: Rola witaminy D w rozwoju i przebiegu otyłości. *Pielęg. Pol.*, 2016; 1: 91-97
- [27] Mansego M.L., De Marco G., Ivorra C., Lopez-Izquierdo R., Morcillo S., Rojo-Martinez G., Gonzalez-Albert V., Martinez F., Sorriquer F., Martin-Escudero J.C., Redon J., Chaves F.J.: The nutrigenetic influence of the interaction between dietary vitamin E and TXN and COMT gene polymorphisms on waist circumference: a case control study. *J. Transl. Med.*, 2015; 13: 286
- [28] Martinez J.A., Milagro F.I., Claycombe K.J., Schalinske K.L.: Epigenetics in adipose tissue, obesity, weight loss, and diabetes. *Adv. Nutr.*, 2014; 5: 71-81
- [29] McCabe-Sellers B.J., Chenard C.A., Lovera D., Champagne C.M., Bogle M.L., Kaput J.: Readiness of food composition databases and food component analysis systems for nutrigenomics. *J. Food Compos. Anal.*, 2009; 22: S57-S62
- [30] Męczekalski B., Czyżyk A., Warenik-Szymankiewicz A.: Rola genów w powstawaniu otyłości. Współczesne poglądy, patogenez, aspekty kliniczne. *Endokrynol. Otył. Zab. Przem. Mat.*, 2008; 4: 27-37
- [31] Mozaffarian D.: Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity. A comprehensive review. *Circulation*, 2016; 133: 187-225
- [32] Nigro E., Scudiero O., Monaco M.L., Palmieri A., Mazzarella G., Costagliola C., Bianco A., Daniele A.: New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed. Res. Int.*, 2014; 2014: 658913
- [33] O'Rahilly S., Farooqi I.S.: Genetics of obesity. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 2006; 361: 1095-1105
- [34] Pacholczyk M., Ferenc T., Kowalski J.: Zespół metaboliczny. Część II: patogenez zespołu metabolicznego i jego powikłań. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 543-558
- [35] Palou A., Bonet L.M., Serra F., Picó C.: Genetics and nutrigenomics of obesity. W: *Epidemiology of obesity in children and adolescents. Prevalence and etiology*, red.: L.A. Moreno, I. Pigeot, W. Ahrens. Springer, London 2011
- [36] Paracchini V., Pedotti P., Taioli E.: Genetics of leptin and obesity: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.*, 2005; 162: 101-114
- [37] Pawlak J., Derlacz R.A.: Mechanizmy powstawania oporności na insulinę w tkankach obwodowych. *Post. Bioch.*, 2011; 57: 200-206
- [38] Peters T., Ausmeier K., Rütther U.: Cloning of Fatso (Fto), a novel gene deleted by the Fused toes (Ft) mouse mutation. *Mamm. Genome*, 1999; 10: 983-986
- [39] Phillips C.M., Goumidi L., Bertrais S., Field M.R., Ordovas J.M., Cupples L.A., Defoort C., Lovegrove J.A., Drevon C.A., Blaak E.E., Gibney M.J., Kieć-Wilk B., Karlstrom B., Lopez-Miranda J., McManus R. i wsp.: Leptin receptor polymorphisms interact with polyunsaturated fatty acids to augment risk of insulin resistance and metabolic syndrome in adults. *J. Nutr.*, 2010; 140: 238-244
- [40] Pokrywka M., Kieć-Wilk B., Polus A., Wybrańska I.: Metylacja DNA a otyłość prosta. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2014; 68: 1383-1391
- [41] Polińska B., Matowicka-Karna J., Kemona H.: Rola greliny w organizmie. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 1-7
- [42] Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C., Weisnagel S.J., Argyropoulos G., Walts B., Pérusse L., Bouchard C.: The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity*, 2006; 14: 529-644
- [43] Sales N.M., Pelegrini P.B., Gaersch M.C.: Nutrigenomics: definitions and advances of this new science. *J. Nutr. Metab.*, 2014; 2014: 202759
- [44] Shen X.H., Tang Q.Y., Huang J., Cai W.: Vitamin E regulates adipocytokine expression in a rat model of dietary-induced obesity. *Exp. Biol. Med.*, 2010; 235: 47-51
- [45] Siriwardhana N., Kalupahana N.S., Cekanova M., LeMieux M., Greer B., Moustaid-Moussa N.: Modulation of adipose tissue inflammation by bioactive food compounds. *J. Nutr. Biochem.*, 2013; 24: 63-623
- [46] Stachowicz M., Janas-Kozik M., Olszanecka-Glinianowicz M., Chudek J.: Rola leptyny w zaburzeniach odżywiania się - współczesne poglądy. *Psychiatr. Pol.*, 2013; 47: 897-907
- [47] Szczepańska H., Kowalczyk Z., Sałagacka-Kubiak A., Balcerczak E.: Ocena zmian stężenia leptyny i greliny, parametrów antropometrycznych oraz laboratoryjnych przed i po implantacji balonu żołądkowego. *Folia Med. Lodz*, 2015; 42: 181-194
- [48] Tartaglia L.A., Dembski M., Weng X., Deng N., Culpepper J., Devos R., Richards G.J., Campfield L.A., Clark F.T., Deeds J., Muir C., Sanker S., Moriarty A., Moore K.J., Smutko J.S. i wsp.: Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, 1995; 83: 1263-1271



[49] Ukkola O., Ravussin E., Jacobson P., Pérusse L., Rankinen T., Tschöp M., Heiman M.L., Leon A.S., Rao D.C., Skinner J.S., Wilmore J.H., Sjöström L., Bouchard C.: Role of ghrelin polymorphisms in obesity based on three different studies. *Obes. Res.*, 2002; 10: 782-791

[50] Wolfram S., Raederstorff D., Wang Y., Teixeira S.R., Elste V., Weber P.: TEAVIGO (epigallocatechin gallate) supplementation prevents obesity in rodents by reducing adipose tissue mass. *Ann. Nutr. Metab.*, 2005; 49: 54-63

[51] Yilmaz Z., Davis C., Loxton N.J., Kaplan A.S., Levitan R.D., Carter J.C., Kennedy J.L.: Association between MC4R rs17782313 polymorphism and overeating behaviors. *Int. J. Obes.*, 2015; 39: 114-120

[52] Zhang H.M., Chen S.W., Zhang L.S., Feng X.F.: Effects of soy isoflavone on low-grade inflammation in obese rats. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2006; 31: 336-339

[53] Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994; 372: 425-432

---

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.