

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky



**Fakulta agrobiologie,
potravinových a přírodních zdrojů**

Současné znalosti v oblasti nutriční genetiky

Bakalářská práce

Valeriia Kramar

Výživa a potraviny

Vedoucí práce Ing. Ladislav Žatečka

© 2022 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Současné znalosti v oblasti nutriční genetiky" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 22.04.2022

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala panu Ing. Ladislavu Žatečkovi za ochotu a odbornou pomoc při psaní mé bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat rodině za jejich podporu a motivaci.

Současné znalosti v oblasti nutriční genetiky

Souhrn

Jelikož zájem o zdravý životní styl a personalizovanou výživu ve světě roste, proto se stále více vědců začíná zajímat o nutriční genetiku.

Nutriční genetika zvažuje vliv individuální genetické varianty na rozdíly v reakci na složky stravy, požadavky na živiny a predispozici k onemocněním spojeným se stravou. Dále umožňuje vytvořit personalizovaný plán stravování podle informací o genetické variantě jedince.

Tato bakalářská práce se zabývá shrnutím dostupných informací o nutriční genetice, asociací mezi genem a živinou, dále i mezi genem a onemocněním. Nejprve jsou popsány základní pojmy, jako je genetika, nutrigenetika a nutrigenomika. Poté je v bakalářské práci věnována kapitola genům asociovaným s výživou, jako jsou makroživiny, mikroživiny a fytochemikálie. Na základě informací o genetické variantě v genech FTO, TCF7L2, PPAR γ 2, APOA1, je možné optimalizovat složení těla zvýšeným příjmem bílkovin a cíleným příjmem tuků. Genetická varianta genů BCMO1, MTHFR, HFE, TMPRSS6, TFR2, TF, FUT2, PEMT může informovat o riziku nedostatku vitamínu A, nízké hladině folátu, přetížení organismu železem nebo naopak nedostatku, nízké hladině vitamínu B12 či nedostatku cholinu. Geny GC a CYP2R1 ovlivňují stav vitamínu D.

Další kapitola se věnuje asociaci mezi geny a onemocněním, jako jsou například fenylketonurie, laktózová intolerace, celiakie, diabetes mellitus 2. typu a obezita. Na základě genetické varianty je možné diagnostikovat onemocnění zvané fenylketonurie. Dědičná perzistence laktázy je běžná u jedinců ze severní Evropy (90 %), ale postihuje méně než 20 % afrických jedinců. V patofyziologii T2DM hrají důležitou roli interakce gen-živina. Jedinci s určitou variantou genu CLOCK měli o 32 % nižší riziko onemocnění a gen TCF7L2 je spojen se zvýšeným rizikem T2DM. Gen FTO je uznáván jako jeden z nejdůležitějších genových variant predisponujících k obezitě. Podle určitého genotypu FTO, dieta s vysokým obsahem tuků zvyšuje riziko obezity.

Předposlední kapitoly popisují pojem genetického testování, jeho možnosti, rizika a kvalitu, která má zásadní význam. Některé laboratoře mohou používat chybnou databázi, která podporuje falešné výsledky.

Poslední kapitola se věnuje etické stránce testování a využití informací pro veřejnost. Genetické testy pomáhají k lepší informovanosti jednotlivců, ale někteří jedinci si mohou výsledky špatně vyložit. Genetické profilování může zajímat pojišťovny, zaměstnavatele, školy, atletické týmy, a proto se zvyšuje riziko diskriminace.

Klíčová slova: nutrigenetika, gen, asociace, výživa, personalizace

Current knowledge in the field of nutrigenetics

Summary

As interest in a healthy lifestyle and personalized nutrition around the world grows, more and more scientists are interested in nutritional genetics.

Nutritional genetics considers the effect of individual genetic variation on differences in response to dietary components, nutrient requirements, and predisposition to diet-related diseases. Furthermore, it allows you to create a personalized diet plan based on information about the genetic variation of the individual.

The bachelor thesis deals with a summary of available information on nutritional genetics, the association between gene and nutrient, as well as between gene and disease. First, basic concepts such as genetics, nutrigenetics and nutrigenomics are described. Then, in the bachelor's thesis, a chapter is devoted to genes associated with nutrition, such as macronutrients, micronutrients and phytochemicals. Based on information about genetic variation in genes FTO, TCF7L2, PPAR γ 2, APOA1, it is possible to optimize body composition by increased protein intake, targeted fat intake. Genetic variation of BCMO1, MTHFR, HFE, TMPRSS6, TFR2, TF, FUT2, PEMT genes may inform about the risk of vitamin A deficiency, low folate levels, iron overload or, conversely, low vitamin B12 deficiency, choline deficiency. GC and CYP2R1 genes affect vitamin D status.

The next chapter deals with the association between genes and diseases such as phenylketonuria, lactose intolerance, celiac disease, type 2 diabetes mellitus and obesity. Based on genetic variation, it is possible to diagnose a disease called phenylketonuria. Hereditary lactase persistence is common in northern European individuals (90%), but affects less than 20% of African individuals. Gene-nutrient interactions play an important role in the pathophysiology of T2DM. Individuals with some variation of the CLOCK gene had a 32% lower risk of disease and the TCF7L2 gene is associated with an increased risk of T2DM. The FTO gene is recognized as one of the most important gene variants predisposing to obesity. According to a certain FTO genotype, a high fat diet increases the risk of obesity.

The penultimate chapters describe the concept of genetic testing, its possibilities, risks and quality, which is crucial. Some labs may use the wrong database, which supports false results.

The last chapter deals with the ethical side of testing and using information for the public. Genetic testing helps to make individuals better informed, but some may misinterpret the results. Genetic profiling can be of interest to insurance companies, employers, schools, athletic teams, and therefore the risk of discrimination increases.

Keywords: nutrigenetics, gene, association, nutrition, personalization

Obsah

1 Úvod	8
2 Cíl práce	9
3 Literární rešerše	10
3.1 Genetika	10
3.1.1 Historie	10
3.2 Nutrigenetika.....	11
3.3 Nutrigenomika	12
3.4 Geny asociované s výživou	13
3.4.1 Geny související s příjmem makroživin.....	13
3.4.1.1 Gen FTO	13
3.4.1.2 Gen TCF7L2	14
3.4.1.3 Gen PPARy2	14
3.4.1.4 Gen APOA1	15
3.4.1.5 Gen ACACB.....	15
3.4.2 Geny související s příjmem mikroživin.....	16
3.4.2.1 Gen BCMO1	16
3.4.2.2 Gen MTHFR.....	16
3.4.2.3 Geny HFE, TMPRSS6, TFR2, TF	17
3.4.2.4 Gen FUT2	18
3.4.2.5 Gen GC a gen CYP2R1	19
3.4.2.6 Gen PEMT	20
3.4.3 Geny související s příjmem fytochemikálií.....	21
3.4.3.1 Polyfenoly	21
3.5 Geny asociované s onemocněními	23
3.5.1 Fenyلكetonurie	23
3.5.2 Laktozová intolerance	24
3.5.3 Celiakie	24
3.5.4 Diabetes Mellitus 2. typu	24
3.5.5 Obezita	27
3.6 Možnosti genetického testování	29
3.6.1 Problematika potřeby testů	30
3.6.2 Problematika kvality testů.....	30
3.7 Etická stránka testování	30

3.7.1	Genetické testování pro veřejnost	31
4	Závěr.....	33
5	Literatura	35

1 Úvod

V současné době se stále více jedinců zajímá o zdravý životní styl. Charakteristiky, jako jsou věk, pohlaví, fyzická aktivita, fyziologický stav a sociální status, zvláštní podmínky, jako například těhotenství či riziko onemocnění, mohou poskytnout informace o dietních doporučeních, které více odpovídají individuálním potřebám (Kohlmeier et al. 2016).

Nutriční genetika pomáhá oboru personalizované výživy ve sestavování individuálních výživových plánů pro každého jedince. Předpokládá se, že takto sestavená výživová doporučení by měla mít mnoho benefitů v porovnání s obecnými radami od výživových poradců. Protože je nepravděpodobné, že by dietní požadavky vhodné pro jeden genotyp byly vhodné pro jedince s genotypem odlišným (Kohlmeier et al. 2016).

Kohlmeier et al. (2016) uvádí, že aplikace genetických znalostí v intervencích veřejného zdraví je zásadní otázkou. Pokud například vědci vědí, že polymorfismus může změnit potřebu živin, nebo vědí o situaci, kdy polymorfismus zvyšuje riziko diabetu u jedinců s nízkým příjmem vlákniny, vyvstává otázka, zda lze takovou informaci převést na všechny populace. Individualizovaná výživová doporučení přinášejí i svá vlastní témata, jako je obtížnost tvorby jednoduchých obecných doporučení; jedním z takových příkladů je rada jíst pět porcí ovoce nebo zeleniny denně.

Znalost genetických a molekulárních profilů populací by měla být přínosem nejen pro kontrolu a snížení prevalence onemocnění, ale měla by také přispět ke strategiím prevence (Phillips 2013; Kohlmeier et al. 2016).

Díky neustálé práci vědců se každý rok v oboru nutrigenetiky dělá velký pokrok. Cílem této bakalářské práce je zvýšit povědomí veřejnosti o nutrigenetice jako vědě a ukázat souvislost mezi geny a živiny.

Další část práce se věnuje genetickému testování. Tato část je zaměřena na problematiku komerčního testování a s tím související etické problémy.

2 Cíl práce

Nutriční genetika je obor zabývající se vlivem našich genů na odpověď organismu na přijímanou stravu a interakcí mezi stravou a onemocněním nebo nutričními požadavky. Cílem práce je komplexní shrnutí dostupných informací o nutriční genetice a některých genech, které souvisí s výživou člověka.

3 Literární rešerše

3.1 Genetika

Genetika je mladá biologická věda o dědičnosti a proměnlivosti (Šmarda 2003).

Schopnost živých jedinců předávat určité znaky potomkům dostala název dědičnost. Živé soustavy každého druhu jeví individuální variabilitu neboli proměnlivost. Individuální proměnlivost a vývoj živých soustav jsou podmíněny jednak odchylkami i značnějšími rozdíly v souborech dědičných informací jedinců (vnitřní příčiny variability), jednak určitými podmínkami prostředí, v němž organismus žije (vnější příčiny variability) (Šmarda 2003).

Toto umožňuje vědcům dále porozumět genetickým onemocněním a potenciálně zlepšit diagnostické a léčebné možnosti. Existuje mnoho různých typů genetiky včetně klasické genetiky, klinické genetiky, forenzní genetiky a farmakogenetiky (Abbassi 2020).

3.1.1 Historie

Základy genetiky položil roku 1865 Johann Mendel. V uvedeném roce oznámil vědecké veřejnosti výsledky svých 17letých pokusů, v nichž křížil jednoleté kvetoucí rostliny; klasickým příkladem byl hrách setý (*Pisum sativum*). Objevil tak základní zákonitosti dědičnosti organismů, ale jeho objevy zůstaly až do konce 19. století nepovšimnuty. Na jeho počest je dnes nazýváme Mendelovy zákony, které v roce 1900 formulovali: Hugo de Vries, Carl Correns, Erich von Tschermak.

Francis Galton v roce 1865 zveřejnil své práce, kde si všímal výskytu určitých nadání a jiných nápadných psychických vlastností lidí v některých rodech, a stal se tak průkopníkem genetiky člověka. Dalším významným krokem genetiky člověka bylo zjištění příčiny těžké dědičné choroby – alkaptonurie (porucha metabolismu bílkovin) – Archibaldem E. Garrodem r. 1902. Tak byla nastoupená cesta k chápání příčin molekulárních neboli metabolických dědičných chorob člověka.

Základ genetiky populací v roce 1908 položily Godfrey H. Hardy a Wilhelm Weinberg. Základní zákon této úrovně genetiky, matematicky formulující závislost mezi výskytem určitých forem genů a jimi utvářených genotypů a fenotypů v populaci, se nazývá zákon Hardyův – Weinbergův.

Již od roku 1916 bylo zásluhou Calvina B. Bridgese známo, že geny, jejichž existence byla objevena Mendelem, jsou uloženy v jádrech buněk chromozomů, čímž byl vytvořen předpoklad pro vznik genetiky na úrovni buňky – cytogenetiky. Poté Thomas Hunt Morgan zavedl do genetického výzkumu banánovou mušku (octomilku) – drozofilu (*Drosophila*

melanogaster). Pozorováním jednotlivých znaků u křížených jedinců i v jejich potomstvu a jeho posouzením vzhledem k obrazu jejich chromozomů založil cytogenetiku a formuloval její zákony (Šmarda 2003). Roku 1933 se stal prvním genetikem, který získal Nobelovou cenu („Genetika – Biologie: Váš zdroj informací o genetice a biologii“).

Roku 1956 Joe-Hin Tjio a Albert Levan správně spočítali, že člověk má v jádrech somatických buněk 23 párů chromozomů, celkem tedy 46 chromosomů.

V roce 1944 Oswald Avery, Colin MacLeod a Maclyn McCarty objevili, že látkou zajišťující dědičnost je kyselina deoxyribonukleová (deoxyribonucleid acid), neboli DNA.

Rok 1953 se všeobecně pokládá za rok založení molekulární genetiky. Toho roku totiž James D. Watson spolu s Francisem H. Crickem a Mauricem H.F. Wilkinsem popsali strukturu této makromolekulární organické substance dědičnosti, DNA. Roku 1962 pak byli za tento objev vyznamenáni Nobelovou cenou (Šmarda 2003).

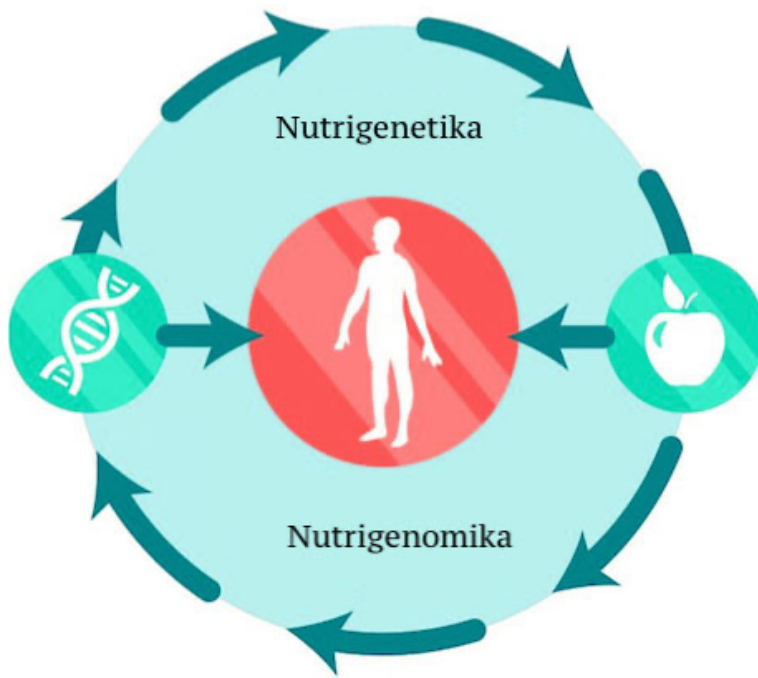
Objev moderních sekvenovacích principů umožnil sekvenování genomů jednoduchých organismů, s rozvíjejícím se technickým pokrokem bylo možné sekvenovat stále větší genomy, což vyvrcholilo sekvenováním lidského genomu v roce 2003.

I v současné době probíhá výzkum, zaměřený zejména na využití znalostí lidského genomu např. v oblasti farmakogenetiky nebo genové terapie („Genetika – Biologie: Váš zdroj informací o genetice a biologii“).

3.2 Nutrigenetika

Kohlmeier et al. (2016) uvádí, že nutrigenetika zvažuje vliv individuální genetické varianty na rozdíly v reakci na složky stravy, požadavky na živiny a predispozici k onemocněním spojeným se stravou. A dále umožňuje vytvořit personalizovaný plán stravování k prevenci těchto nemocí u jedinců či subpopulací s určitými genetickými variantami (Sharma 2018).

Nutrigenetika a nutrigenomika spolu souvisejí a vyčlenily se z epigenetiky, která studuje změny v genové expresi, které nejsou způsobeny změnou nukleotidové sekvence DNA (Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology 2006).



Obrázek 1: Nutrigenetika; Nutrigenomika.

Zdroj: <https://wellnessdoctorrx.com/nutrigenomics-nutrigenetics-introduction/>

Guest et al. (2019) naznačuje, že nutrigenomika a nutrigenetika jsou experimentální přístupy, které využívají genomické informace a technologie genetického testování ke zkoumání role individuálních genetických rozdílů při modifikaci reakce sportovce na živiny a další složky potravy.

Od roku 1977 se nutriční genetika začala využívat pro diagnostiku onemocnění zvané fenylketonurie, jedná se o poruchu metabolismu aminokyseliny fenylalaninu (Blau et al. 2014).

3.3 Nutrigenomika

Nutrigenomika zkoumá, jak živiny či složky stravy ovlivňují expresi genu a jak mohou zvýšit kvalitu podkladů pro vytváření stravovacích doporučení na úrovni populace (Sharma 2018). Obecně řečeno, nutrigenomika zahrnuje studium interakcí mezi genomem a stravou, včetně toho, jak živiny ovlivňují proces transkripce a translace plus následné proteomické a metabolické změny, a také rozdíly v reakci na dietní faktory založené na individuální genetické výbavě (Kohlmeier et al. 2016).

V této souvislosti, znalosti, které nabízí nutrigenomika, pravděpodobně ovlivní potravinářský průmysl, zejména návrh a výrobu produktů, včetně obohacených potravin (Kohlmeier et al. 2016).

3.4 Geny asociované s výživou

3.4.1 Geny související s příjmem makroživin

Makroživiny jsou živiny, které poskytují energii a jsou vyžadovány ve velkém množství pro udržení tělesných funkcí a k udržení homeostázy (Buford 2008).

Mezi základní makroživiny patří: sacharidy, bílkoviny, tuky.

3.4.1.1 Gen FTO

„HUGO Gene Nomenclature Committee at the European Bioinformatics Institute“ (c2021) uvádí, že gen FTO kóduje enzym FTO (fat mass and obesity-associated protein také známý jako alfa-ketoglutarát-dependentní dioxygenáza FTO) a je lokalizovaný na 16. chromozomu (Vokurka & Hugo [2015]).

FTO rs9939609 SNP je nyní uznáván jako jedna z nejdůležitějších genových variant predisponujících k obezitě (Phillips 2013).

Multicentrická studie Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies (POUNDS Lost) zjistila, že přenášení alely A genu FTO (rs1558902 – zástupný marker pro rs9939609) a konzumace stravy s vysokým obsahem bílkovin byly spojeny s výrazně nižším množstvím tuků ve srovnání s nesoucími dvě T alely.

Důležité je, že účastníci s genotypem AA (menší účinky u pacientů s genotypem AT), kteří dodržovali protokol diety s vysokým obsahem bílkovin, měli významně větší ztráty celkové tukové hmoty, celkové tukové tkáně, viscerální tukové tkáně, nižší celkové procento tukové hmoty a procento tělesného tuku ve srovnání s těmi, kteří dodržují protokol diety s nižším obsahem bílkovin (Zhang et al. 2012).

Guest et al. (2019) naznačují, že sportovci, kteří mají genotyp AA genu FTO (rs1558902), by nejvíce profitovali z konzumace středně až vysoce proteinové stravy (alespoň 25 % energie z bílkovin) pro optimalizaci tělesného složení.

Ale randomizovaná kontrolovaná studie (RCT – randomized controlled trial) na 195 jedincích ukázala, že hypokalorická dieta vedla k většímu úbytku hmotnosti u nositelů rs9939609 alely A, jak ve stravě s vyšším, tak i nižším obsahem bílkovin, ačkoli metabolická zlepšení byla u všech genotypů se stravou s vysokým obsahem bílkovin (de Luis et al. 2015).

3.4.1.2 Gen TCF7L2

Gen TCF7L2 kóduje protein TCF7L2 (transcription factor 7-like 2) a je lokalizovaný na 10. chromozomu („HUGO Gene Nomenclature Committee at the European Bioinformatics Institute“ c2021). Protein se podílí na homeostáze krevní glukózy. Genetické varianty tohoto genu jsou spojeny se zvýšeným rizikem T2DM (Diabetes Mellitus 2. typu) („NCBI: National Center for Biotechnology Information“ b.r.).

Phillips (2013) naznačuje, že životní styl nebo faktory prostředí mohou modulovat genetické účinky polymorfismů TCF7L2. Ve studii jedinci s nadváhou a poruchou glukózové tolerance byli zařazeni do skupiny s intenzivní dietou a intervencí životního stylu nebo do kontrolní skupiny. Po 4 letém období následného sledování vědci zjistili, že polymorfismy TCF7L2 byly spojeny s výskytem diabetu v kontrolní skupině, ale ne v intervenční skupině, což naznačuje, že faktory prostředí mohou snížit genetickou náchylnost, i když rizikové genotypy souvisí s poruchou vylučování inzulínu.

Podle Guest et al. (2019) na základě genetické varianty v genu TCF7L2 lze optimalizovat složení těla cíleným příjmem tuků.

Studie Grau et al. (2010) ukázala, že jedinci s genotypem TT genu TCF7L2 (rs7903146), mají prospěch z konzumace nižšího procenta celkové energie z tuku (20 – 25 % energie) k optimalizaci tělesného složení. Konkrétně účastníci s genotypem TT ztratili více tukové hmoty při konzumaci nízkotučné stravy ve srovnání s dietou s vysokým obsahem tuku (40 – 45 % energie).

Ale jedinci s genotypem CC v rs7903146, kteří měli dietu s nízkým obsahem tuku, ztratili výrazně více netukové hmoty, což naznačuje, že by se tyto jedinci měli vyhýbat nízkotučným nutričním intervencím (Mattei et al. 2012).

Vysoký dietní příjem SFA ($\geq 15,5$ % energie) zdůraznil škodlivé účinky rs7903146 na riziko metabolického syndromu (MetS), což naznačuje, že dlouhodobý účinek složení mastných kyselin a jejich konzumace může mít potenciál změnit genetickou náchylnost k rozvoji MetS (Phillips 2013).

3.4.1.3 Gen PPAR γ 2

Studie Garaulet et al. (2011) prokázala, že sportovci s genotypem GG nebo GC genu PPAR γ 2 (rs1801282) by měli prospěch z intervence zaměřené na hubnutí, která se specificky zaměřuje na tělesný tuk, při zachování svalové hmoty. Ukázalo se, že tyto jedinci vykazují zvýšenou odezvu na hubnutí při konzumaci > 56 % celkového tuku z mononenasycených mastných kyselin (MUFA) ve srovnání s jedinci s genotypem GG nebo GC, kteří konzumují $<$

56 % celkového tuku z MUFA. Tyto výsledky nebyly nalezeny u pacientů s genotypem CC genu PPARy2 (rs1801282).

3.4.1.4 Gen APOA1

Gen APOA1 kóduje apolipoprotein A-1, který je hlavní proteinovou složkou HDL (high density lipoproteins) v plazmě a také aktivátorem enzymu lecitin-cholesterol acyltransferázy (LCAT), klíčové složky reverzního transportu cholesterolu (Phillips 2013; „NCBI: National Center for Biotechnology Information“ b.r.). Je lokalizován na chromozomu 11. Defekty tohoto genu jsou spojeny s nedostatkem HDL, včetně Tangerovy choroby („NCBI: National Center for Biotechnology Information“ b.r.).

Kohlmeier et al. (2016) naznačuje, že ti jedinci, kteří jsou nositeli alely A pro polymorfismus APOA1 (G>A), vykazují zvýšení hladiny HDL cholesterolu po zvýšené konzumaci PUFA, zatímco jedinci s genotypem GG vykazují snížení těchto hladin.

Naproti tomu APOB (apolipoprotein B) je hlavní složkou LDL (low density lipoprotein) a je nezbytný pro sestavení a sekreci lipoproteinů bohatých na triglyceridy (Phillips 2013). Ve studii LIPGENE-SU-VI-MAX měli homozygoti majoritní alely G ApoB rs512535 a ApoA1 rs670 zvýšené riziko MetS, což lze vysvětlit jejich zvýšenou abdominální obezitou a zhoršenou citlivostí na inzulín, ale ne dyslipidémií. Na druhé straně se riziko MetS zvýšilo u obvyklých konzumentů s vysokým obsahem tuku (více než 35 % energie). Riziko MetS bylo sníženo u obvyklých konzumentů s nízkým obsahem tuku (méně než 35 % energie).

3.4.1.5 Gen ACACB

Gen ACACB kóduje enzym acetyl-CoA karboxyláza 2 (nebo také ACC-beta, ACC2) („NCBI: National Center for Biotechnology Information“ b.r.). Acetyl-CoA karboxyláza β hraje klíčovou roli v syntéze mastných kyselin a oxidačních drahách, jejichž narušení je spojeno s poruchou citlivosti na inzulín a MetS (Phillips 2013).

Phillips (2013) uvádí, že studie LIPGENE-SU.VI.MAX zkoumala, zda několik polymorfismů ACC2 (rs2075263, rs2268387, rs2284685, rs2284689, rs2300453, rs3742023, rs3742026, rs4766587 a rs6606697) ovlivňuje riziko MetS a zda mastné kyseliny ve stravě modulují tuto interakci. Nositelé minoritní alely A rs4766587 měli zvýšené riziko MetS ve srovnání s homozygoty GG, což lze částečně vysvětlit jejich zvýšeným BMI, abdominální obezitou a zhoršenou citlivostí na inzulín. Příjem tuků ve stravě moduloval riziko MetS tak, že riziko udělené alelou A bylo zvýšeno u jedinců s vysokým příjmem tuků (více než 35 % energie). Naopak riziko MetS vymizelo u jedinců s nízkým příjmem tuků. Vyšetření jednotlivých tříd mastných kyselin identifikovalo interakci gen-živina s příjmem PUFA,

příčemž nositelé alely A s vysokým příjmem PUFA (více než 5,5 % energie) měli zvýšené riziko MetS. Tato interakce gen-živina se projevila jak u n-6, tak u n-3 PUFA. Genetická varianta v lokusu genu ACC2 ovlivňuje riziko MetS, které bylo modulováno tukem ve stravě (Phillips 2013).

3.4.2 Geny související s příjmem mikroživin

Mikroživiny jsou vitaminy a minerály, které tělo potřebuje ve velmi malém množství. Jejich dopad na zdraví těla je však kritický a nedostatek může způsobit vážné, a dokonce život ohrožující stavy. Mikroživiny vykonávají řadu funkcí, včetně toho, že umožňují tělu produkovat enzymy, hormony a další látky potřebné pro normální růst a vývoj organismu („Micronutrients“ c2022).

3.4.2.1 Gen BCMO1

Gen BCMO1 (také známý jako BCO1) kóduje protein beta-karoten oxygenáza 1, který je klíčovým enzymem v metabolismu beta-karotenu na vitamin A. Je lokalizován na chromozomu 16 („NCBI: National Center for Biotechnology Information“ b.r.).

Po absorpci jsou karotenoidy provitaminu A snadno přeměněny na vitamin A enzymem BCMO1 exprimovaným v enterocytech střevní sliznice (Lietz et al. 2010). Přeměna beta-karotenu na retinol nebo kyselinu retinovou je nezbytná k tomu, aby vitamin A mohl vykonávat své biologické funkce. Nedostatek vitaminu A snižuje imunitní obranu proti organismus napadajícím patogenům a může způsobit náchylnost organismu k infekci (Guest et al. 2019).

Varianta rs11645428 v genu BCMO1 ovlivňuje hladiny cirkulujících plazmatických karotenoidů provitaminů A v tenkém střevě. Jedinci s genotypem GG jsou v této přeměně neefektivní a mohou být vystaveni vyššímu riziku nedostatku vitaminu A. Tito jedinci jsou považováni za osoby s nízkou odezvou na dietní beta-karoten, takže konzumace dostatečného množství předem vytvořeného vitamínu A (nebo doplňků pro vegany) může pomoci zajistit, že cirkulující hladiny aktivního vitamínu A jsou dostatečné pro podporu zraku, imunity, normálního růstu a vývoje organismu (Guest et al. 2019).

3.4.2.2 Gen MTHFR

Methylentetrahydrofolát reduktáza (MTHFR) je enzym omezující rychlost v methylovém cyklu a je kódován genem MTHFR (Goyette et al. 1994; „NCBI: National Center for Biotechnology Information“ b.r.). Je lokalizován na chromozomu 1. Genetická varianta

v tomto genu ovlivňuje náchylnost k okluzivnímu vaskulárnímu onemocnění, defektům neurální trubice, rakovině tlustého střeva a akutní leukémii. Mutace v tomto genu jsou spojeny s nedostatkem methylenetetrahydrofolát reduktázy („NCBI: National Center for Biotechnology Information“ b.r.)

Guest et al. (2019) uvádí, že polymorfismus C677T (rs1801133) v genu MTHFR byl spojen s nízkou hladinou folátu v séru a červených krvinkách a také se zvýšenými hladinami plazmatického homocysteinu, což je nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění (CVD). Několik studií na atletické a neatletické populaci ukázalo, že jedinci s genotypem CT nebo TT jsou vystaveni zvýšenému riziku nízkých hladin folátu v oběhu, když jejich strava obsahuje nízký obsah folátu.

3.4.2.3 Geny HFE, TMPRSS6, TFR2, TF

Genetická varianta spojená s hladinami železa v séru zahrnuje několik genů, jako jsou HFE, TMPRSS6, TFR2, TF (Guest et al. 2019)

Gen HFE kóduje lidský homeostatický protein regulátoru železa a je lokalizován na chromozomu 6 („NCBI: National Center for Biotechnology Information“ b.r.). Gen se podílí na regulaci intestinálního vychytávání železa (Morgan & Oates 2002) a studie (Allen et al. 2008; Marjot et al. 2016) prokázaly, že varianta tohoto genu, které nejsou příliš časté, prokazatelně zvyšují riziko hemochromatózy nebo přetížení organismu železem. Nadbytek železa může být toxický pro tkáň a buňky, protože vysoce reaktivní „volné“ železo reaguje s reaktivními formami kyslíku, jako je superoxid a peroxidy vodíku za vzniku volných radikálů. Tyto volné radikály mohou zase způsobit poškození buněk a tkání a v konečném důsledku vést k buněčné smrti.

Porucha ukládání železa, dědičná hemochromatóza, je recesivní genetická porucha, která je důsledkem defektů tohoto genu („NCBI: National Center for Biotechnology Information“ b.r.).

Dvě varianty v genu HFE (rs1800562 a rs1799945) lze použít k predikci rizika hereditární hemochromatózy. Na základě kombinace variant z těchto dvou SNP (single-nucleotide polymorphism) lze jednotlivce kategorizovat jako osoby s vysokým, středním nebo nízkým rizikem přetížení železem.

Tři hlavní SNP: TMPRSS6 (rs4820268), TFR2 (rs7385804), TF (rs3811647) lze použít k posouzení genetického rizika pro nízký stav železa, především kvůli jejich zapojení do regulace exprese hepcidinu, což je peptidový hormon, který řídí absorpci železa (Guest et al. 2019).

Gen TMPRSS6 kóduje enzym transmembránové serinové proteázy 6, a je lokalizován na chromozomu 22 („NCBI: National Center for Biotechnology Information“ b.r.).

Guest et al. (2019) naznačuje, že jedinci s genotypem GG v genu TMPRSS6 mají zvýšené riziko nízké saturace transferinu a hemoglobinu ve srovnání s těmi, kteří jsou nositeli alely A.

Gen TF kóduje glykoprotein transferin a je lokalizován na chromozomu 3. Funkcí tohoto proteinu je transportovat železo ze střeva, retikuloendoteliálního systému a jaterních parenchymálních buněk do všech proliferujících buněk v těle („NCBI: National Center for Biotechnology Information“ b.r.).

Pokud jedinci mají genotyp AA v genu TF, je u nich vyšší riziko nízkého feritinu a zvýšeného transferinu (Guest et al. 2019).

Gen TFR2 kóduje protein transferrin receptor 2 a je lokalizován na chromozomu 7. Tento protein zprostředkovává buněčný příjem železa vázaného na transferin a může se podílet na metabolismu železa, funkci hepatocytů a diferenciaci erytrocytů. Mutace v tomto genu byly spojeny s dědičnou hemochromatózou typu III („NCBI: National Center for Biotechnology Information“ b.r.).

Varianta v genu TFR2 může ovlivnit hematokrit, střední korpuskulární objem a počet červených krvinek, kde mají jedinci s genotypem CC zvýšené riziko nízkých sérových hladin (Pichler et al. 2011).

Pomocí algoritmů pro hodnocení různých kombinací genotypů mohou tyto geny pomoci určit celkové riziko jedince pro nízký stav železa, a mohou být použity k cílenému příjmu železa v potravě. Ačkoli je suplementace železem běžná a často předepisovaná u sportovců, mnoho jedinců je vystaveno riziku nadměrného užívání doplňků železa. I přesto, že doplňky železa běžně „předepisují“ zdravotníci a odborníci na výživu, přebytek železa uloženého v kosterním svalstvu může být nejen nebezpečný pro zdraví sportovce, ale může také vést k oxidativnímu stresu a tvorbě volných radikálů a snížené sportovní výkonnosti (Guest et al. 2019).

3.4.2.4 Gen FUT2

Gen FUT2 kóduje protein fukosyltransferázu 2, který se podílí na tvorbě prekurzoru H antigenu, který je nutný pro konečný krok v cestě syntézy rozpustných A a B antigenů. Gen je lokalizován na chromozomu 19 („NCBI: National Center for Biotechnology Information“ b.r.).

Varianta v genu FUT2 (rs602662) má významný dopad na hladiny vitamínu B12 v séru, kde jedinci s genotypem GG nebo GA mají největší riziko nízké hladiny vitamínu B12

v séru, ale pouze v případě, že strava obsahuje málo biologicky dostupných zdrojů vitamínu B12 (Hazra et al. 2008).

Megaloblastická anémie je důsledkem nedostatku vitamínu B12 a je spojena se zvýšeným homocysteinem a má za následek celkové pocíty únavy a slabosti. Megaloblastická anémie omezuje schopnost krve přenášet kyslík, čímž snižuje jeho dostupnost pro buňky (Guest et al. 2019).

3.4.2.5 Gen GC a gen CYP2R1

Gen GC a gen CYP2R1 jsou dva geny u kterých bylo prokázáno ovlivnění stavu vitamínu D (Guest et al. 2019).

Gen GC kóduje GC protein vázající vitamin D a je lokalizován na chromozomu 4 („NCBI: National Center for Biotechnology Information“ b.r.).

Gen CYP2R1 kóduje enzym cytochrom P450 2R1 a je lokalizován na chromozomu 11. Tento enzym je mikrosomální hydroxyláza vitamínu D, která přeměňuje vitamin D na aktivní ligand pro receptor vitamínu D („NCBI: National Center for Biotechnology Information“ b.r.).

Varianty v genech GC a CYP2R1 jsou spojeny s větším rizikem nízké hladiny 25(OH)D (25-hydroxyvitamin D). Ve studii Slater et al. (2017), kde 50 % účastníků užívalo doplňky vitamínu D, mělo pouze 22 % účastníků dostatečné hladiny 25(OH)D v séru. U zbývajících 78 % pacientů, kteří měli nedostatečné hladiny, také jen asi polovina (47 %) užívala doplňky vitamínu D. V této populaci suplementace vitamínem D vysvětlila pouze 18 % odchylek ve srovnání s 30 % z genetiky, což naznačuje, že genetika může hrát větší roli než suplementace při určování rizika nízkých hladin 25(OH)D.

Ze čtyř analyzovaných genotypů byly pouze CYP2R1 (rs10741657) a GC (rs2282679) významně spojeny se stavem vitamínu D. Konkrétně u účastníků s genotypem GG nebo GA CYP2R1 (rs10741657) byla téměř čtyřikrát vyšší pravděpodobnost, že budou mít nedostatečné hladiny vitamínu D. U pacientů s genotypem GG genu GC (rs2282679) byla významně vyšší pravděpodobnost, že budou mít nízké hladiny vitamínu D ve srovnání s těmi, kteří mají genotyp TT (Slater et al. 2017).

Někteří jedinci nevyužívají vápník z potravy tak efektivně jako jiní, což může záviset na variantách v genu GC. Vápník je nezbytný pro růst, údržbu a opravu kostní tkáně a ovlivňuje udržení hladiny vápníku v krvi, regulaci svalové kontrakce, vedení nervů a normální srážení krve (Guest et al. 2019).

Ve studii Fang et al. (2009) byli jedinci (n=6 181) genotypováni na dva SNP v genu GC, rs7041 a rs4588, a příjem vápníku byl hodnocen ve vztahu k riziku zlomenin u účastníků.

V celém vzorku účastníků bylo pozorováno pouze malé zvýšené riziko zlomeniny kostí u jedinců homozygotních pro alelu G v genu GC (rs7041) a alelu C v genu GC (rs4588).

Avšak u účastníků s nízkým příjmem vápníku (<1,09 g/den) a homozygotních pro alelu G v rs7041 a alelu C v rs4588 bylo o 42 % vyšší riziko zlomeniny ve srovnání s jinými genotypy.

U účastníků s vysokým příjmem vápníku v potravě nebyly nalezeny žádné rozdíly mezi genotypy (Fang et al. 2009).

3.4.2.6 Gen PEMT

Gen PEMT je lokalizován na chromozomu 17. Tento gen kóduje enzym fosfatidylethanolamin N-methyltransferáza, který přeměňuje fosfatidylethanolamin na fosfatidylcholin sekvenční methylocí v játrech.

Guest et al. (2019) naznačuje, že běžné genetické varianty cholinu (gen PEMT) a enzymu folátové dráhy (MTHFD1) ovlivňují metabolické zacházení s cholinem a riziko nedostatku cholinu napříč různými příjmy živin. Jejich vztah může vyplývat z překrývajících se rolí folátu a cholinu v biosyntéze methioninu a fosfatidylcholinu.

Příznaky nedostatku cholinu jsou identifikovány prostřednictvím zvýšené sérové kreatinfosfokinázy (CPK) – markeru svalového poškození a abnormálního ukládání tuku v játrech, což může vést k nealkoholickému tukovému onemocnění jater (NAFLD- non-alcoholic fatty liver disease).

Ukázalo se, že MTHFD1 rs2236225, který je spojen s metabolismem folátu, zvyšuje požadavky na cholin jako dárce methylové skupiny, čímž zvyšuje dietní požadavky na tuto živinu. U jedinců, kteří jsou nositeli alely A genu MTHFD1, se ve srovnání s těmi, kdo má genotyp GG rozvíjejí známky nedostatku cholinu (Ganz et al. 2016).

Zatímco lidé mohou vytvářet cholin endogenně cestou jaterní fosfatidylethanolamin N-methyltransferázy (PEMT), ukázalo se, že polymorfismus v genu PEMT (rs12325817) ovlivňuje riziko nedostatku cholinu. Costa et al. (2014) prokázali, že u jedinců, kteří jsou nositeli alely C genu PEMT, se rozvíjejí známky nedostatku cholinu ve srovnání s těmi, kdo má genotyp GG.

3.4.3 Geny související s příjmem fytochemikálií

Rostliny produkují obrovské množství sloučenin, které se nazývají fytochemikálie pro své fyziologické funkce, jako je růst a oprava, pigmentace, opylení, fotoprotekce a odolnost proti patogenům a predátorům (Sharma 2018).

K dnešnímu dni bylo identifikováno více než 30 tisíc těchto látek, mnohé z nich jsou přítomny v ovoci a zelenině. Na rozdíl od vitaminů nejsou fytochemikálie živiny nezbytně nutné pro zdravý vývoj jedince, ale mohou pomoci udržet lepší kvalitu života nebo zkrátit období nemoci (Marounek & Havlík 2020).

Mezi hlavní skupiny fytochemikálií patří karotenoidy, polyfenoly, glukosinoláty a fytosteroly (Sharma 2018).

3.4.3.1 Polyfenoly

Polyfenoly jsou velkou a heterogenní skupinou rostlinných produktů nacházející se v ovoci, zelenině, luštěninách, obilovinách a čokoládě, které lze dále rozdělit na flavonoidy, lignany, fenolové kyseliny a stilbeny (Manach et al. 2004).

Polyfenolické sloučeniny mohou vykazovat hypoglykemické účinky mnoha způsoby, jako je například snížení trávení sacharidů a absorpce glukózy, inhibice uvolňování glukózy, stimulace sekrece inzulínu a ochrana pankreatických b-buněk proti glukotoxicitě, zvýšené vychytávání glukózy v periferních tkáních, modulací intracelulární signalizace, antioxidační aktivita a inhibice tvorby konečného produktu pokročilé glykace (Ortega et al. 2017).

3.4.3.1.1 Flavonoidy

Dietní flavonoidy zahrnují flavony, flavonoly, flavanoly, flavanony, isoflavony a antokyany (Ortega et al. 2017).

Ortega et al. (2017) naznačuje, že studie ukázaly, že specifické flavonoidy, včetně flavanonů (naringenin a hesperetin) a flavonoly (kvercetin a isorhamnetin) byly spojeny s nižším rizikem rozvoje T2DM způsobem závislým na čase. V průměrné 8,8 leté studii u žen po požití celkových nebo jednotlivých flavonoidů a potravin bohatých na flavonoidy bylo prokázáno, že zatímco celkové flavonoly a flavony, kvercetin, kempferol, mericetin, apigenin a luteolin významně nezvýšily riziko cukrovky, konzumace jablek nebo čaje byla nepřímo spojena s rizikem T2DM (Song et al. 2005).

Flavan-3-oly jsou přítomny v ovoci, čaji, kakau a čokoládě. Katechiny jsou flavanolové sloučeniny přítomné hlavně v zeleném čaji. U potkanů s diabetem indukovaným

streptozotocinem (STZ) léčba katechinovým hydrátem snížila zvýšenou hladinu sérové glukózy a zabránila vaskulární endoteliální dysfunkci prostřednictvím aktivace signálu endoteliální fosfatidylinositol 3-kinázy (PI3K) a následné aktivace signálních systémů eNOS (Ortega et al. 2017).

Jedním z nejběžnějších flavanolů je epigalokatechin galát (EGCG). U potkanů bylo prokázáno, že EGCG ovlivňuje četné procesy, včetně účinnější funkce sekrece inzulínu, zvýšené životaschopnosti buněk za podmínek glukotoxicity, příjmu a tolerance glukózy, oxidačního stresu, zánětu a mitochondriální funkce. Tyto účinky EGCG zahrnovaly zvýšenou signalizaci inzulínového receptoru substrátu-2 (IRS2) (Cai & Lin 2009). Bylo také prokázáno, že EGCG chrání buňky produkující inzulín před cytotoxicitou indukovanou protizánětlivými cytokiny prostřednictvím modulace exprese B lymfocytů CLL/lymfom 2 (BCL-2) (Zhang et al. 2011).

Ortega et al. (2017) naznačují, že u lidí jsou výsledky epidemiologických studií o EGCG rozporuplné. Zatímco některé studie prokázaly, že akutní, vysoká dávka EGCG koncentrovaného doplňku zeleného čaje může kontrolovat postprandiální hyperglykémii, dlouhodobé studie u dospělých s T2DM neodhalily hypoglykemický účinek.

Dva hlavní flavanony (naringin a hesperidin) jsou přítomny v citrusových plodech a mají také hypoglykemický účinek u T2DM tím, že částečně regulují metabolismus mastných kyselin a cholesterolu a ovlivňují genovou expresi enzymů regulujících glukózu. U myší C57BL/KsJ db/db jak hesperidin, tak naringin významně zvýšily hladinu mRNA jaterní glukokinázy. Naringin také snížil jaterní mRNA expresi fosfoenolpyruvátkarboxykinázy PEPCK a glukózo-6 fosfatázy G6Pázy (Jung et al. 2006).

Hlavními dietními isoflavony jsou daidzein a genistein, které jsou primárně přítomny v sojových bobech, sojových potravinách a luštěninách. Bylo prokázáno, že snižují hyperinzulinémii. Studie na potkanech s obezitou vyvolanou dietou ukázaly, že sojové isoflavony v HFD významně stimulovaly sekreci inzulínu, snižovaly sekreci PPAR-, GLUT 2 a SREBP-1 a zmírňovaly hyperinzulinémii pozorovanou během obezity (Noriega-López et al. 2007).

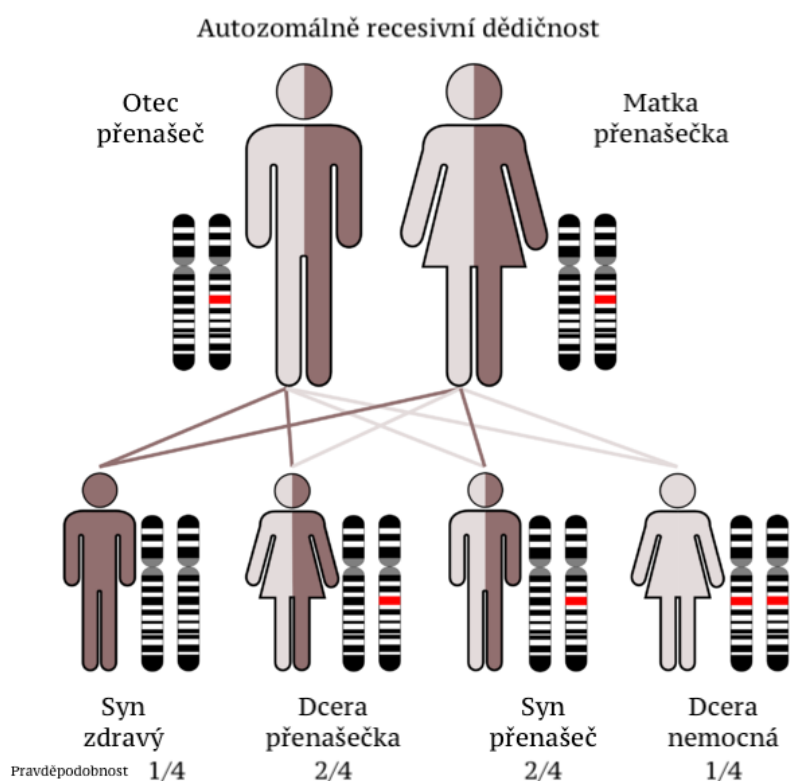
U lidí je antidiabetický účinek isoflavonů stále málo znám. Údaje ze studie na lidech však ukázaly, že podávání genisteinu v dávce 54 mg/den u postmenopauzálních žen snížilo glukózu nalačno a zvýšilo glukózovou toleranci a citlivost na inzulín (Villa et al. 2009).

3.5 Geny asociované s onemocněními

3.5.1 Fenylketonurie

Fenylketonurie (PKU) – vrozená porucha metabolismu, která je způsobená mutacemi v genu, který kóduje jaterní enzym fenylalaninhydroxylázu. Jedinci s PKU se musí vyhýbat potravinám bohatým na aminokyselinu fenylalanin (Ferguson et al. 2016).

PKU je autozomálně recesivní vrozená chyba metabolismu fenylalaninu (Phe) vyplývající z deficitu fenylalaninhydroxylázy (PAH). Většina forem PKU a hyperfenylalaninemie (HPA) je způsobená mutacemi genu PAH na chromozomu 12q23.2.



Obrázek 2: Autozomálně recesivní dědičnost

Zdroj: <http://www.genetika-biologie.cz/geneticky-podminene-choroby>

PKU byla prvním genetickým onemocněním, u kterého byla popsána interakce gen-dieta (Phillips 2013) a poprvé ji popsal Asbjørn Følling v roce 1934 na základě izolace fenylpyruvátu z moči. Pravou příčinu pak určil George Jervis mezi lety 1947 a 1953 („Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism“). Tento stav je dobrým příkladem toho, jak lze jednu živinu využít ke zvládnutí genetické predispozice k monogennímu onemocnění (Phillips 2013).

Esenciální aminokyseliny se nacházejí v mléčných výrobcích, mase, rybách, ořeších a luštěninách, což má za následek, že se mohou nahromadit nebezpečné hladiny kyseliny fenylpyrohroznové, které jsou toxické pro mozek. Jedinci s PKU musí po celý život držet dietu s nízkým obsahem fenylalaninu, aby se zabránilo příznakům PKU (Phillips 2013).

3.5.2 Laktozová intolerance

Laktozová intolerance je neschopnost organismu trávit a vstřebávat mléčný cukr neboli laktózu („Laktozová Intolerance“ c2022).

Perzistence laktázy se vyvinula před několika tisíci lety v reakci na rozvoj chovu dojnic. Nositelé variant spojených s perzistencí laktázy mají svůj gen pro laktázu po odstavení trvale „zapnutý“ a mohou laktózu trávit i v dospělosti. Laktóza je disacharid, tvořený z glukózy a galaktózy. Proto je pro 70% celosvětové populace, která nemá takové genetické varianty, lepší omezit konzumaci mléka a dalších mléčných výrobků bohatých na laktózu (Ferguson et al. 2016).

Dědičná perzistence laktázy je běžná u jedinců ze severní Evropy (90 %), vyskytuje se u 50 % jedinců na Blízkém východě a ve Středomoří, ale postihuje méně než 20 % afrických jedinců (Kohlmeier et al. 2016).

3.5.3 Celiakie

Celiakie je celoživotní autoimunitní onemocnění způsobené nesnášenlivostí lepku (Phillips 2013; „Celiakie“ c2020).

Vysoká míra shody ze studií dvojčat ukazuje na silný genetický vliv, ale zdá se, že přenášení určitých genů odhaluje spíše genetickou predispozici k dietním faktorům než k rozvoji onemocnění (Phillips 2013).

SNP a další genetické varianty mohou být také spojeny se specifickými etnickými skupinami. Například celiakie, která se vyznačuje nesnášenlivostí lepku, postihuje 2,4 % dospělých ve Finsku, 0,3 % v Německu a 0,7 % v Itálii. V evropských populacích je frekvence mutované alely Apo E4 vyšší v severních zemích než v zemích jižních (Kohlmeier et al. 2016).

3.5.4 Diabetes Mellitus 2. typu

Existují tři hlavní typy cukrovky (typ 1, typ 2 a těhotenská cukrovka). Diabetes 2. typu je nejčastějším typem diabetu (Ortega et al. 2017).

T2DM je komplexní onemocnění, jehož charakteristickými znaky jsou selhání beta-buněk a inzulínová rezistence (IR). Za vznik a rozvoj je zodpovědná kombinace genetických, epigenetických, environmentálních a životních faktorů, jako je například strava (Ortega et al. 2017).

Cukrovka je považována za jednu z největších globálních zdravotních zátěží současného století (Ortega et al. 2017). Mezinárodní diabetologická federace (IDF) Atlas 2021 odhaduje, že tímto onemocněním trpí zhruba 537 milionů dospělých ("IDF Diabetes Atlas" b.r.) a prevalence diabetu neustále roste.

Diabetes around the world in 2021



Obrázek 3: Diabetes po celém světě v 2021.

Zdroj: <https://diabetesatlas.org>

Ortega et al. (2017) naznačují, že v patofyziologii T2DM hrají důležitou roli interakce živina – gen, stejně jako vztah mezi individuální genetickou zátěží a stravou. Lepší znalost nutrigenomiky a nutrigenetiky T2DM spolu s lepším pochopením epigenetických znaků jsou tedy nástrojem rozvoje přístupů přesné medicíny k prevenci, detekci a léčbě tohoto onemocnění.

Gen CLOCK kóduje základní transkripční faktor helix-loop-helix-PAS, který hraje ústřední roli v regulaci cirkadiánních rytmů. Polymorfismy v tomto genu mohou být také spojeny se změnami chování u určitých populací s obezitou a metabolickým syndromem. Gen je lokalizován na chromozomu 4 („NCBI: National Center for Biotechnology Information“ b.r.).

Homozygotní nositelé minoritní alely G genu CLOCK (rs4580704) vykazovali nižší hmotnost a BMI (Body mass index) a měli o 31 % nižší riziko T2DM než lidé bez tohoto genu (Micó et al. 2016).

Gen CRY2 kóduje kryptochromový cirkadiánní regulátor 2, který je klíčovou složkou regulaci cirkadiánních hodin a je lokalizován na chromozomu 11 („NCBI: National Center for Biotechnology Information“ b.r.).

CRY2 rs11605929 SNP je spojován s hladinami glukózy nalačno a rizikem T2DM v asijské populaci (Liu et al. 2011). Ochranný účinek tohoto CRY2 SNP proti T2DM by mohl být vysvětlen lepší funkcí beta– buněk a změnami ve výdeji energie v reakci na obsah tuku v dietě na snížení hmotnosti (Micó et al. 2016).

Většinu monogenních forem diabetu tvoří šest genů: jaterní nukleární faktor 4a (HNF-4a), glukokináza (GCK), hepatický nukleární faktor 1 (HNF-1a), inzulínový promotorový faktor 1 (IPF-1), hepatický nukleární faktor 1b (HNF-1b) a neuro D1 transkripční faktor (NEUROD1) (Gloyn 2003).

U většiny jedinců má však genetická predispozice k metabolickým onemocněním polygenní základ. Absence velkých efektů jednoho genu a detekce více malých efektů podporuje tuto představu, což naznačuje, že pouze v kombinaci s jinými predisponujícími variantami vzniká značný fenotypový efekt. Navíc to znamená, že určité soubory polygenních variant relevantních pro tyto stavy u jednoho jedince nemusí být stejné u jiného jedince.

Identifikace genů asociovaných s jakýmkoli komplexním znakem zahrnuje řadu experimentálních strategií včetně pozičního klonování pomocí analýzy vazeb v celém genomu, asociace kandidátních genů a v poslední době celogenomových asociačních studií (GWAS). Skenování genomu v několika různých etnických skupinách identifikovalo řadu chromozomových oblastí obsahujících T2DM a geny náchylné k obezitě.

Calpain 10 (CAPN10), který kóduje cysteinovou proteázu calpain 10, byl prvním genem náchylnosti k T2DM identifikovaným skenováním pozičním klonováním (Horikawa et al.2000).

Phillips (2013) uvádí, že rok 2006 ohlašoval identifikaci nejdůležitějšího dosud známého genu náchylnosti k T2DM, TCF7L2. Gen TCF7L2 kóduje transkripční faktor obsahující box s vysokou mobilitou (HMG), který hraje klíčovou roli v signální dráze Wnt. Tento gen se podílí na homeostáze krevní glukózy. Gen je lokalizován na chromozomu 10 („NCBI: National Center for Biotechnology Information“ b.r.).

Dva nové SNP v genu TCF7L2 byly spojeny se zvýšeným rizikem T2DM (Florez et al. 2006; Grant et al. 2006), s největší pravděpodobností prostřednictvím defektní funkce beta-

buněk a narušené sekrece inzulínu (Florez et al. 2006). TCF7L2 rs7903146 SNP se ukázal jako jeden z nejdůležitějších dosud známých variant genu citlivosti T2DM (Phillips 2013).

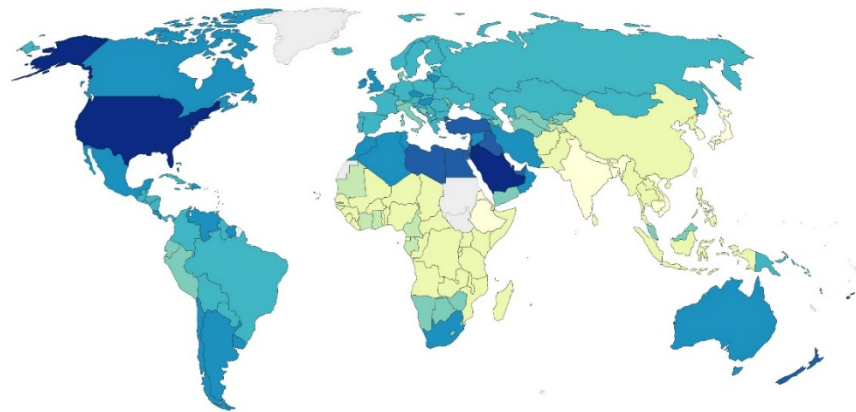
3.5.5 Obezita

Podle „Obesity“ (c2022) nadváha a obezita jsou definovány jako abnormální nebo nadměrné akumulace tuku, které představuje riziko pro zdraví. BMI nad 25 je považován za nadváhu a nad 30 je obezita.

Problém obezity se rozrostl do epidemických rozměrů.

Share of adults that are obese, 2016

Obesity is defined as having a body-mass index (BMI) ≥ 30 . BMI is a person's weight (in kilograms) divided by their height (in meters) squared.



Source: WHO, Global Health Observatory

OurWorldInData.org/obesity • CC BY

Obrázek 3: Podíl dospělých s obezitou v roce 2016.

Obezita je definována jako BMI rovno či větší 30. BMI je váha člověka v kilogramech dělená výškou v metrech na druhou.

Zdroj: <https://ourworldindata.org/obesity>

Podle Phillips (2013) obezita je chronickým zánětlivým stavem nízkého stupně, který je spojen se zvýšeným rizikem MetS, diabetu a CVD.

SNP rs3749474 a rs1801260 v genu CLOCK byly spojeny s hmotností a BMI, protože přenašeči minoritních alel vykazovali vyšší BMI a hmotnost než lidé bez tohoto genu (Garaulet et al. 2010). Hlášená souvislost mezi rs3749474 a rysy související s obezitou může být částečně způsobena vyšším příjmem energie pozorovaným u nositelů minoritní alely (Garaulet et al.2010).

Studie Micó et al. (2016) naznačuje, že SNP rs1801260 byl také spojen s individuální odpovědí na program hubnutí, protože obézní subjekty s minoritní alelou hubly méně úspěšně než obézní pacienti homozygotní pro společnou alelu, zvláště pokud byli klasifikováni jako „emocionální jedlíci“. Tento rozdíl v odezvě na program hubnutí by mohl být způsoben rozdíly v délce spánku pacientů, protože subjekty nesoucí minoritní alelu byly náchylnější ke spánku 6 hodin denně než osoby homozygotní (Garaulet et al. 2010).

Účinek rs1801260 SNP na ztrátu hmotnosti byl zvláště patrný u starších jedinců. Tento SNP byl také spojen s vyššími plazmatickými hladinami ghrelinu a s cirkadiánními abnormalitami vysvětlovanými „večernějším“ chronotypem a méně stabilními cirkadiánními rytmy (Micó et al. 2016).

Interakční analýzy u 722 účastníků Boston-Puerto Rican Health Study ukázaly, že minoritní alela C genu CLOCK rs1801260 chránila jedince před vysokými hladinami LDL-cholesterolu v plazmě ve skupině jedinců s vysokým příjmem SFA (Garcia-Rios et al. 2014).

FTO rs9939609 SNP je nyní uznáván jako jedna z nejdůležitějších genových variant predisponujících k obezitě (Phillips 2013).

Nedávné studie zkoumající genetické varianty spojené s rizikem obezity nebo s odolností vůči hubnutí u lidské populace pomohly objasnit molekulární mechanismy podílející se na obezitě. Jedním takovým příkladem je gen související s tukovou hmotou a obezitou (FTO) (Ferguson et al. 2016; Micó et al. 2016). Menšina (16 %) jedinců se dvěma kopiemi běžné varianty FTO (rs9939609) váží asi o 3 kg více než lidé bez tohoto genu a má 1,67 krát vyšší riziko obezity (Ferguson et al. 2016).

Omezená průřezová analýza vlivu dietních faktorů na BMI podle genotypu FTO rs9939609 ukazuje, že diety s vysokým obsahem tuků zvyšují riziko obezity (Sonestedt et al. 2009; Lee et al. 2010).

Novým zjištěním v této studii bylo, že obvyklá vysoká dietní spotřeba SFA (více než 15,5 % energie) a nízká PUFA: SFA zvýrazňují riziko obezity u nositelů alely A, ale ne u homozygotů TT v této dospělé evropské populaci, což naznačuje, že genetická predispozice k obezitě může být modulována dietním příjmem SFA (Phillips 2013).

Nedávná data ze studie GOLDN také identifikovala interakci mezi rs9939609 a příjmem SFA, přičemž homozygotní účastníci v této americké populaci měli vyšší BMI pouze tehdy, když měli vysoký příjem SFA (Phillips 2013).

Je zajímavě, že nadměrná exprese FTO v hypotalamu má za následek čtyřnásobné zvýšení exprese STAT3 (Gutierrez-Aguilar et al. 2012). Vzhledem k důležitosti STAT3 v signální dráze leptinu, tato data naznačují potenciální mechanismus pro zprostředkování akcí FTO a potenciální modulace pomocí SFA.

Běžné genetické varianty v lokusu STAT3 byly spojovány se zvýšeným rizikem abdominální obezity (Phillips et al. 2009). Významný genotypový efekt mezi počtem rizikových alel a rizikem abdominální obezity byl identifikován ve studii LIPGENE-SU.VI.MAX s přibližně 2,5 násobným zvýšením rizika u jedinců nesoucích dvě nebo více rizikových alel ve srovnání s jedinci nesoucími 1 nebo žádnou z rizikových alel (Weedon et al. 2006).

3.6 Možnosti genetického testování

Podle „National Human Genome Research Institute“ genetické testování je použití laboratorního testu k hledání genetických variant asociovaných s onemocněním. Tyto informace pomáhají předvídat predispozici k budoucím zdravotním problémům a představují tak slibný preventivní nástroj (Kohlmeier et al. 2016).

Existují dva typy genetických testů: diagnostické testy in vitro a testy vyvinuté v laboratoři (LDT). Testy in vitro jsou vyráběny pro distribuci a použití v mnoha laboratořích; LDT jsou používány výhradně laboratoří vývojáře testu (Katsnelson 2010). Genetické testy přímo pro spotřebitele (DTC – direct-to-consumer) jsou navrženy různými společnostmi a jejich klasifikace zatím není stanovena (Katsnelson 2010; Imai et al. 2011; Kohlmeier et al. 2016).

Poptávka po genetických testech DTC vzrostla do té míry, že jsou v současnosti hlavním nástrojem genetického screeningu v personalizované výživě (Imai et al. 2011), především proto, že usnadňují přímý přístup ke genetické informaci jedince (Nielsen et al. 2014; Kohlmeier et al. 2016).

Human Genome Project otevřel možnost nového přístupu k přizpůsobeným dietám, které mohou pomoci zmírnit prevalenci obezity a dalších chronických onemocnění (Bragazzi 2013).

Bez ohledu na tento aspekt je zásadní zacházet s genetickými informacemi opatrně, protože tyto informace mohou mít dalekosáhlé důsledky a lze je snadno zneužít. Kvůli těmto úvahám řada úřadů pracovala na tom, aby se informovaný souhlas stal nezbytnou podmínkou pro provádění genetických testů. Osoby, které podstupují testy, musí znát výhody a rizika genetického testování a také musí být vědomy toho, že na základě výsledků těchto testů mohou být navrženy změny dietních a jiných faktorů životního stylu (Kohlmeier et al. 2016).

V Evropě smlouva o genetickém testování pro zdravotní účely stanoví, že genetické sondy lze provádět pouze pod kontrolou kvality, individuálním dohledem a po

informovaném souhlasu. Informovaný souhlas je však často vnímán jako formalita omezeného významu a k dosažení odpovídající ochrany spotřebitele je třeba zvážit řadu dalších opatření (Kohlmeier et al. 2016).

3.6.1 Problematika potřeby testů

Podle Rubio-Aliaga et al. (2012) aby bylo možné nabízet individuální dietní předpisy, je nutné analyzovat molekulární mechanismy a systémy, které se navzájem ovlivňují v lidském zdraví. Kohlmeier et al. (2016) uvádí že dietní doporučení založená na genotypu nabízejí efektivnější nástroj pro zlepšení veřejného zdraví.

Využití technologií molekulární biologie zahrnuje detekci SNP a identifikaci kandidátních genů a polymorfismů, které se domněle účastní interakcí mezi geny a živinami, přičemž obojí mohou diktovat dietní doporučení založená na genotypu. Objevily se genetické testovací panely, které identifikují genetické varianty (rizikové alely), které mohou být klíčem k pochopení metabolických onemocnění a jejich souvisejících terapií. Tyto genetické informace v kombinaci s antropometrickými, biochemickými a dietními hodnoceními značně posílí schopnost zdravotníků doporučit personalizovanou stravu (Kohlmeier et al. 2016).

3.6.2 Problematika kvality testů

Zásadní význam má kvalita genetických testů a následné poradenství v oblasti výživy či životního stylu. V současné době jsou dostupné přibližně dva miliony testovacích panelů (Kohlmeier et al. 2016). Tyto genetické testy jsou heterogenní ve vztahu k analyzovaným polymorfismům a některé laboratoře mohou používat chybnou databázi, která podporuje falešné výsledky. Některé studie jsou prováděny na konkrétní populaci a nelze je extrapolovat na jiné etnické skupiny.

Genetické testy španělských a amerických laboratoří genů nalezených ve studiích GWAS shrnuli SanCristobal et al. (2013). Autoři poznamenali, že některé genetické polymorfismy hodnocené v genetických panelech nebyly nikdy ve vědeckých studiích hlášeny. Kromě toho byly některé studie provedeny na malé populaci a výsledky je třeba před použitím v komerčních testech ověřit na větším počtu lidí (San-Cristobal et al. 2013).

3.7 Etická stránka testování

Stravování je proces, který zahrnuje psychosociální faktory, a proto může individualizace stravy založená pouze na genetické informaci vyvolat etické a provozní spory. Přesto zdravotníci běžně vyhodnocují řadu biologických údajů, jako je výška, váha a pohlaví, biomarkery, jako je cholesterol nebo stav vitaminů, při sestavování personalizovaných diet (Kohlmeier et al. 2016).

Genetické profilování, včetně predikce budoucích zdravotních událostí, může zajímat pojišťovny, možné nebo skutečné zaměstnavatele a další, jako jsou školy nebo atletické týmy (Roche & Annas 2001). V důsledku toho může být osoba požádána, aby podstoupila takové genetické testy nebo aby odhalila výsledky již provedených testů. Toto zvyšuje riziko diskriminace, a to i přes doporučení, že genetický profil by měl být považován za důvěrný (Kohlmeier et al. 2016).

Zatímco genetické testy pomáhají k lepší informovanosti jednotlivců, pokud má subjekt přímý přístup ke genetickému testování, může si výsledky špatně vyložit. Navíc spektrum testovaných genů může poskytnout člověku více informací, než o které žádá, a může obsahovat nežádoucí výsledky, které mohou způsobit úzkost (Kohlmeier et al. 2016). Z tohoto důvodu musí zdravotníci řešit etické otázky spojené s oportunním screeningem, jinými slovy testy nabízené lékařem pacientovi bez příznaků nebo test provedený na žádost jednotlivého pacienta bez příznaků nebo známých rizikových faktorů (Bergmann et al. 2008). V současné době neexistuje mezi zdravotníky konsenzus o oportunistickém screeningu, protože ačkoli se konkrétní test nemusí zdát nezbytný, jednotlivci si mohou nárokovat právo požádat o dostupné služby (Kohlmeier et al. 2016).

3.7.1 Genetické testování pro veřejnost

Přijetí nové technologie veřejností je jasně ovlivněno tím, jak příjemci odhadují přínosy a související náklady nebo rizika. V mnoha případech je zde také složka morálních přesvědčení a postojů. Veřejnost dobře přijímá genetické testování dědičných chorob (Kohlmeier et al. 2016).

Kohlmeier et al. (2016) uvádí, že několik studií naznačuje, že mezi veřejností je také rozšířen pozitivní postoj k používání genetických testů pro personalizovanou výživu. Zda se, že individuální reakce na inovace v potravinách jsou spojeny s představami o přínosech pro zdraví, včetně sníženého rizika onemocnění.

Studie, která porovnává vliv znalosti genetického profilu na nutriční chování jednotlivců, ukázala, že zatímco většině účastníků se specifická doporučení líbila, ti kteří dostali podrobné informace podle genotypu, reagovali s větší pravděpodobností než ti, kteří dostali standardní doporučení (Nielsen et al. 2014).

Další studie ukázala, že jednotlivci věří, že zdravotníci poskytují lepší informace o genetickém profilu než genetické testy DTC uvádí Kohlmeier et al. (2016). Jiní autoři nezjistili žádné změny ve stravě, cvičení nebo psychologickém chování v následném genetickém testu a došli k závěru, že použití genetických testů DTC je kontroverzní. Je však třeba poznamenat,

že tato studie může postrádat aktuální relevanci vzhledem k tomu, že použila genetický test, který dosud nepokračoval.

4 Závěr

- V této bakalářské práci byly shrnuty dostupné informace z odborné literatury o nutriční genetice. Taktéž byly uvedeny poznatky o interakcích mezi určitými geny a živinami, a také mezi geny a onemocněními.
- Studie zjistily, že jedinci přenášející alelu A genu FTO, kteří měli zvýšený příjem bílkovin, měli výrazně menší množství tuku a větší ztrátu tukové tkáně.
- Jedinci s genotypem TT genu TCF7L2 optimalizovali složení těla nižším příjmem tuku a ztratili více tukové hmoty. Jedinci CC genu TCF7L2, kteří měli dietu s nízkým obsahem tuků, ztratili více netukové hmoty, proto se musí vyhýbat dietě s nízkým obsahem tuků.
- Nositelé alely A genu APOA1 vykazovali zvýšení hladiny HDL cholesterolu po zvýšené konzumaci PUFA, zatímco jedinci s genotypem GG vykazovali snížení těchto hladin.
- Jedinci s alelou A genu ACACB s vysokým příjmem PUFA (více než 5,5 % energie) měli zvýšené riziko MetS.
- Nositele genotypu GG v genu BCMO1 mohou být vystaveni vyššímu riziku nedostatku vitamínu A. Proto příjem předem vytvořeného vitamínu A může pomoci zajistit jeho dostatečné množství pro podporu zraku, imunity a normálního vývoje organismu.
- Polymorfismus C677T v genu MTHFR byl spojen s nízkou hladinou folátu v séru a červených krvinkách a také se zvýšenými hladinami plazmatického homocysteinu, což je nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění.
- Dvě varianty v genu HFE (rs1800562 a rs1799945) lze použít k predikci rizika hereditární hemochromatózy. Na základě kombinace variant z těchto dvou SNP lze jednotlivce kategorizovat jako osoby s vysokým, středním nebo nízkým rizikem přetížení železem.
- Jedinci s genotypem GG v genu TMPRSS6 mají zvýšené riziko nízké saturace transferinu a hemoglobinu ve srovnání s těmi, kteří jsou nositeli alely A.
- Pokud jedinci mají genotyp AA v genu TF, je u nich vyšší riziko nízkého feritinu a zvýšeného transferinu.
- Varianta v genu TFR2 může ovlivnit hematokrit, střední korpuskulární objem a počet červenýchrvinek, kde mají jedinci s genotypem CC zvýšené riziko nízkých sérových hladin.
- Jedinci s genotypem GG nebo GA genu FUT2 mají největší riziko nízké hladiny vitamínu B12 v séru, ale pouze v případě, že strava obsahuje málo biologicky dostupných zdrojů vitamínu B12.
- U účastníků s genotypem GG nebo GA CYP2R1 byla téměř čtyřikrát vyšší pravděpodobnost, že budou mít nedostatečné hladiny vitamínu D. U pacientů s genotypem GG genu GC byla významně vyšší pravděpodobnost, že budou mít nízké hladiny vitamínu D ve srovnání s těmi, kteří mají genotyp TT.
- U jedinců, kteří jsou nositeli alely A genu MTHFD1, se ve srovnání s těmi, kdo má genotyp GG rozvíjejí známky nedostatku cholinu.

- Dále byly do bakalářské práce zahrnuty poznatky o možnostech genetického testování a rizika falšování výsledků testů.
- Na základě získaných informací, je možné říct, že dietní doporučení založené na genotypu nabízejí efektivnější nástroj pro zlepšení veřejného zdraví. Znalosti genetického profilu jsou přínosem pro kontrolu a snížení prevalence onemocnění. I přesto stále probíhají nové výzkumy, jejichž cílem je více porozumět vlivu genů na živiny.

5 Literatura

- Abbassi S. 2020. Encyclopedia of Medical Terminology. Nova Science Publishers, Incorporated, New York.
- Allen KJ et al. 2008. Iron-Overload–Related Disease in HFE Hereditary Hemochromatosis. *New England Journal of Medicine* **358**:221-230. Available at <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa073286> (accessed January 30, 2022).
- Bergmann MM, Görman U, Mathers JC. 2008. Bioethical Considerations for Human Nutrigenomics. *Annual Review of Nutrition* **28**:447-467. Available at <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.nutr.28.061807.155344> (accessed November 28, 2021).
- Bragazzi NL. 2013. Situating Nutri-Ethics at the Junction of Nutrigenomics and Nutriproteomics in Postgenomics Medicine. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* **11**:162-166. Available at <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1875-6921&volume=11&issue=2&spage=162> (accessed November 28, 2021).
- Buford T. 2008. Macronutrient Intake for Physical Activity. 95-119 in *Nutritional Supplements in Sports and Exercise*. Humana Press, Totowa, NJ. Available at http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-231-1_4 (accessed April 1, 2022).
- Cai EP, Lin J-K. 2009. Epigallocatechin Gallate (EGCG) and Rutin Suppress the Glucotoxicity through Activating IRS2 and AMPK Signaling in Rat Pancreatic β Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **57**:9817-9827. Available at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf902618v> (accessed April 17, 2022).
- Celiakie. c2020. Ministerstvo zdravotnictví ČR, Praha. Available at <https://celiak.cz/onemocneni/celiakie/> (accessed April 10, 2022).
- Costa K-A da, Corbin KD, Niculescu MD, Galanko JA, Zeisel SH. 2014. Identification of new genetic polymorphisms that alter the dietary requirement for choline and vary in their distribution across ethnic and racial groups. *The FASEB Journal* **28**:2970-2978. Available at <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fj.14-249557> (accessed January 30, 2022).
- de Luis DA, Aller R, Izaola O, Primo D, Urdiales S, Romero E. 2015. Effects of a High-Protein/Low-Carbohydrate Diet versus a Standard Hypocaloric Diet on Weight and Cardiovascular Risk Factors: Role of a Genetic Variation in the rs9939609 biFTO/i/b Gene Variant. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* **8**:128-136. Available at <https://www.karger.com/Article/FullText/441142> (accessed January 30, 2022).

- Fang Y, van Meurs JBJ, Arp P, van Leeuwen JPT, Hofman A, Pols HAP, Uitterlinden AG. 2009. Vitamin D Binding Protein Genotype and Osteoporosis. *Calcified Tissue International* **85**:85-93. Available at <http://link.springer.com/10.1007/s00223-009-9251-9> (accessed January 30, 2022).
- Ferguson LR et al. 2016. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 - Fields of Precision Nutrition. *Lifestyle Genomics* **9**:12-27. Available at <https://www.karger.com/Article/FullText/445350> (accessed February 2, 2022).
- Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PIW, Shuldiner AR, Knowler WC, Nathan DM, Altshuler D. 2006. TCF7L2 Polymorphisms and Progression to Diabetes in the Diabetes Prevention Program. *New England Journal of Medicine* **355**:241-250. Available at <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa062418> (accessed March 7, 2022).
- Ganz AB et al. 2016. Genetic impairments in folate enzymes increase dependence on dietary choline for phosphatidylcholine production at the expense of betaine synthesis. *The FASEB Journal* **30**:3321-3333. Available at <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fj.201500138RR> (accessed January 30, 2022).
- Garaulet M, Corbalán MD, Madrid JA, Morales E, Baraza JC, Lee YC, Ordovas JM. 2010. CLOCK gene is implicated in weight reduction in obese patients participating in a dietary programme based on the Mediterranean diet. *International Journal of Obesity* **34**:516-523. Available at <http://www.nature.com/articles/ijo2009255> (accessed February 1, 2022).
- Garaulet M, Lee Y-C, Shen J, Parnell LD, Arnett DK, Tsai MY, Lai C-Q, Ordovas JM. 2010. Genetic variants in human CLOCK associate with total energy intake and cytokine sleep factors in overweight subjects (GOLDN population). *European Journal of Human Genetics* **18**:364-369. Available at <http://www.nature.com/articles/ejhg2009176> (accessed February 1, 2022).
- Garaulet M, Smith CE, Hernández-González T, Lee Y-C, Ordovás JM. 2011. PPAR γ Pro12Ala interacts with fat intake for obesity and weight loss in a behavioural treatment based on the Mediterranean diet. *Molecular Nutrition & Food Research* **55**:1771-1779. Available at <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.201100437> (accessed January 30, 2022).
- Garcia-Rios A et al. 2014. Beneficial effect of CLOCK gene polymorphism rs1801260 in combination with low-fat diet on insulin metabolism in the patients with metabolic syndrome. *Chronobiology International* **31**:401-408. Available at

<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07420528.2013.864300> (accessed February 1, 2022).

Genetika - Biologie: Váš zdroj informací o genetice a biologii. Available at <http://www.genetika-biologie.cz/> (accessed January 29, 2022).

Gloyn AL. 2003. The search for type 2 diabetes genes. *Ageing Research Reviews* **2**:111-127. Available at <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163702000612> (accessed March 6, 2022).

Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AMV, Rosenblatt DS, Matthews RG, Rozen R. 1994. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nature Genetics* **7**:195-200. Available at <http://www.nature.com/articles/ng0694-195> (accessed January 30, 2022).

Grant SFA et al. 2006. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics* **38**:320-323. Available at <http://www.nature.com/articles/ng1732> (accessed March 7, 2022).

Grau K et al. 2010. TCF7L2 rs7903146–macronutrient interaction in obese individuals' responses to a 10-wk randomized hypoenergetic diet. *The American Journal of Clinical Nutrition* **91**:472-479. Available at <https://academic.oup.com/ajcn/article/91/2/472/4597232> (accessed January 30, 2022).

Guest NS, Horne J, Vanderhout SM, El-Sohemy A. 2019. Sport Nutrigenomics: Personalized Nutrition for Athletic Performance. *Frontiers in Nutrition* **6**:1-16. Available at <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnut.2019.00008/full> (accessed April 11, 2020).

Gutierrez-Aguilar R, Kim D-H, Woods SC, Seeley RJ. 2012. Expression of New Loci Associated With Obesity in Diet-Induced Obese Rats: From Genetics to Physiology. *Obesity* **20**:306-312. Available at <http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2011.236> (accessed March 29, 2022).

Hazra A, Kraft P, Selhub J, Giovannucci EL, Thomas G, Hoover RN, Chanock SJ, Hunter DJ. 2008. Common variants of FUT2 are associated with plasma vitamin B12 levels. *Nature Genetics* **40**:1160-1162. Available at <http://www.nature.com/articles/ng.210> (accessed January 30, 2022).

Horikawa Y et al. 2000. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics* **26**:163-175. Available at http://www.nature.com/articles/ng1000_163 (accessed March 7, 2022).

- HUGO Gene Nomenclature Committee at the European Bioinformatics Institute. c2021. HGNC, Cambridge (Massachusetts). Available at <https://www.genenames.org/> (accessed April 1, 2022).
- Imai K, Kricka LJ, Fortina P. 2011. Concordance Study of 3 Direct-to-Consumer Genetic-Testing Services. *Clinical Chemistry* **57**:518-521. Available at <https://academic.oup.com/clinchem/article/57/3/518/5621033> (accessed November 28, 2021).
- Jung UJ, Lee M-K, Park YB, Kang MA, Choi M-S. 2006. Effect of citrus flavonoids on lipid metabolism and glucose-regulating enzyme mRNA levels in type-2 diabetic mice. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* **38**:1134-1145. Available at <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357272505004103> (accessed April 17, 2022).
- Laktózová Intolerance. c2022. Společnost pro výživu, z.s. výživaservis, Praha. Available at <https://www.vyzivapol.cz/laktozova-intolerance/> (accessed April 10, 2022).
- Lee H-J, Kim I kyoung, Kang JH, Ahn Y, Han B-G, Lee J-Y, Song J. 2010. Effects of common FTO gene variants associated with BMI on dietary intake and physical activity in Koreans. *Clinica Chimica Acta* **411**:1716-1722. Available at <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898110004699> (accessed March 29, 2022).
- Lietz G, Lange J, Rimbach G. 2010. Molecular and dietary regulation of β,β -carotene 15,15'-monooxygenase 1 (BCMO1). *Archives of Biochemistry and Biophysics* **502**:8-16. Available at <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003986110002602> (accessed January 30, 2022).
- Liu C, Li H, Qi L, Loos RJF, Qi Q, Lu L, Gan W, Lin X, Ahuja SK. 2011. Variants in GLIS3 and CRY2 Are Associated with Type 2 Diabetes and Impaired Fasting Glucose in Chinese Hans. *PLoS ONE* **6**. Available at <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0021464> (accessed February 1, 2022).
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. 2004. Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition* **79**:727-747. Available at <https://academic.oup.com/ajcn/article/79/5/727/4690182> (accessed February 1, 2022).
- Marjot T, Collier J, Ryan JD. 2016. What is HFE haemochromatosis?. *British Journal of Hospital Medicine* **77**:C91-C95. Available at <http://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/hmed.2016.77.6.C91> (accessed January 30, 2022).

- Marounek M, Havlík J. 2020. Živiny a živinové potřeby člověka: učebnice pro studenty ČZU v Praze. 3. vydání. Česká zemědělská univerzita v Praze, Praha.
- Mattei J, Qi Q, Hu FB, Sacks FM, Qi L. 2012. TCF7L2 genetic variants modulate the effect of dietary fat intake on changes in body composition during a weight-loss intervention. *The American Journal of Clinical Nutrition* **96**:1129-1136. Available at <https://academic.oup.com/ajcn/article/96/5/1129/4577058> (accessed January 30, 2022).
- Micó V, Díez-Ricote L, Daimiel L. 2016. Nutrigenetics and Nutrimiromics of the Circadian System: The Time for Human Health. *International Journal of Molecular Sciences* **17**. Available at <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/3/299> (accessed February 1, 2022).
- Micronutrients. c2022. WHO, Geneva. Available at https://www.who.int/health-topics/micronutrients#tab=tab_1 (accessed April 10, 2022).
- Morgan EH, Oates PS. 2002. Mechanisms and Regulation of Intestinal Iron Absorption. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* **29**:384-399. Available at <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079979602905784> (accessed January 30, 2022).
- National Human Genome Research Institute. Rockville Pike. Available at <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genetic-Testing> (accessed November 28, 2021).
- NCBI: National Center for Biotechnology Information. b.r. U.S. National Library of Medicine, Bethesda MD. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> (accessed April 1, 2022).
- Nielsen DE, Shih S, El-Sohemy A. 2014. Perceptions of Genetic Testing for Personalized Nutrition: A Randomized Trial of DNA-Based Dietary Advice. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* **7**:94-104. Available at <https://www.karger.com/Article/FullText/365508> (accessed November 28, 2021).
- Noriega-López L, Tovar AR, Gonzalez-Granillo M, Hernández-Pando R, Escalante B, Santillán-Doherty P, Torres N. 2007. Pancreatic Insulin Secretion in Rats Fed a Soy Protein High Fat Diet Depends on the Interaction between the Amino Acid Pattern and Isoflavones. *Journal of Biological Chemistry* **282**:20657-20666. Available at <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925819780582> (accessed April 17, 2022).
- Obesity. c2022. WHO, Geneva. Available at https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1 (accessed April 10, 2022).

- Ortega Á, Berná G, Rojas A, Martín F, Soria B. 2017. Gene-Diet Interactions in Type 2 Diabetes: The Chicken and Egg Debate. *International Journal of Molecular Sciences* **18**. Available at <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/6/1188> (accessed February 1, 2022).
- Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology. 2006. revised Edit. Oxford University Press, New York.
- Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism. *PubMed* **2008**:29(1):31-41.. Available at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18566668/> (accessed April 10, 2022).
- Phillips CM et al. 2009. Dietary Saturated Fat Modulates the Association between STAT3 Polymorphisms and Abdominal Obesity in Adults. *The Journal of Nutrition* **139**:2011-2017. Available at <https://academic.oup.com/jn/article/139/11/2011/4751038> (accessed March 7, 2022).
- Phillips C. 2013. Nutrigenetics and Metabolic Disease: Current Status and Implications for Personalised Nutrition. *Nutrients* **5**:32-57. Available at <http://www.mdpi.com/2072-6643/5/1/32> (accessed March 6, 2022).
- Pichler I et al. 2011. Identification of a common variant in the TFR2 gene implicated in the physiological regulation of serum iron levels. *Human Molecular Genetics* **20**:1232-1240. Available at <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/ddq552> (accessed January 30, 2022).
- Roche PA, Annas GJ. 2001. Protecting genetic privacy. *Nature Reviews Genetics* **2**:392-396. Available at <http://www.nature.com/articles/35072029> (accessed November 28, 2021).
- Rubio-Aliaga I, Kochhar S, Silva-Zolezzi I. 2012. Biomarkers of Nutrient Bioactivity and Efficacy. *Journal of Clinical Gastroenterology* **46**:545-554. Available at <https://journals.lww.com/00004836-201208000-00006> (accessed November 28, 2021).
- San-Cristobal R, Milagro FI, Martínez JA. 2013. Future Challenges and Present Ethical Considerations in the Use of Personalized Nutrition Based on Genetic Advice. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* **113**:1447-1454. Available at <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212267213006771> (accessed November 28, 2021).
- Sharma S. 2018. *Klinická výživa a dietologie: v kostce*. Grada Publishing, Praha.
- Slater NA, Rager ML, Havrda DE, Harralson AF. 2017. Genetic Variation in CYP2R1 and GC Genes Associated With Vitamin D Deficiency Status. *Journal of Pharmacy*

Practice **30**:31-36. Available at <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0897190015585876> (accessed January 30, 2022).

Sonestedt E, Roos C, Gullberg B, Ericson U, Wirfält E, Orho-Melander M. 2009. Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition* **90**:1418-1425. Available at <https://academic.oup.com/ajcn/article/90/5/1418/4598172> (accessed March 29, 2022).

Song Y, Manson JAE, Buring JE, Sesso HD, Liu S. 2005. Associations of Dietary Flavonoids with Risk of Type 2 Diabetes, and Markers of Insulin Resistance and Systemic Inflammation in Women: A Prospective Study and Cross-Sectional Analysis. *Journal of the American College of Nutrition* **24**:376-384. Available at <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07315724.2005.10719488> (accessed April 17, 2022).

Šmarda J. 2003. *Genetika pro gymnázia*. Fortuna, Praha.

Villa P, Costantini B, Suriano R, Perri C, Macrì F, Ricciardi L, Panunzi S, Lanzone A. 2009. The Differential Effect of the Phytoestrogen Genistein on Cardiovascular Risk Factors in Postmenopausal Women: Relationship with the Metabolic Status. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **94**:552-558. Available at <https://academic.oup.com/jcem/article/94/2/552/2598334> (accessed April 17, 2022).

Weedon MN et al. 2006. Combining Information from Common Type 2 Diabetes Risk Polymorphisms Improves Disease Prediction. *PLoS Medicine* **3**. Available at <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.0030374> (accessed March 7, 2022).

Zhang X, Qi Q, Zhang C, Smith SR, Hu FB, Sacks FM, Bray GA, Qi L. 2012. FTO Genotype and 2-Year Change in Body Composition and Fat Distribution in Response to Weight-Loss Diets. *Diabetes* **61**:3005-3011. Available at <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/61/11/3005/33753/FTO-Genotype-and-2-Year-Change-in-Body-Composition> (accessed January 30, 2022).

Zhang Z, Ding Y, Dai X, Wang J, Li Y. 2011. Epigallocatechin-3-gallate protects pro-inflammatory cytokine induced injuries in insulin-producing cells through the mitochondrial pathway. *European Journal of Pharmacology* **670**:311-316. Available at <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299911009435> (accessed April 17, 2022).

