



# Роль нутригеномики в коррекции метаболических нарушений

Мисникова И.В.

У некоторых пациентов диета и расширение физической активности оказываются недостаточно эффективными мерами в отношении предотвращения развития сахарного диабета 2-го типа. Сегодня предлагается новый подход к построению диеты с учетом индивидуальных особенностей человека. Компоненты пищи могут вызывать изменения в метаболизме через воздействие на активность определенных

генов, которые, в свою очередь, влияют на протеом и метаболом человека. Предполагается, что нутриенты могут влиять на процессы метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты. В ряде исследований установлено взаимодействие между генами, ассоциированными с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, и некоторыми пищевыми продуктами. Разработаны рекомендации по питанию исходя из наличия

тех или иных полиморфизмов генов и определен тот спектр полиморфизмов генов, который необходимо исследовать у лиц с метаболическими нарушениями или с высоким риском их развития.

**Ключевые слова:** нутригеномика, протеомика, метаболомика, лептин, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, диета.

**И**сследования последних лет продемонстрировали высокую эффективность диеты и физической активности в коррекции метаболических нарушений. При изменении образа жизни у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена риск возникновения сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа) снижается на 58%. Однако известно и то, что у ряда пациентов диета и расширение физической активности оказываются неэффективными и не предотвращают развития заболевания. Сегодня предлагается новый подход к построению диеты исходя из индивидуальных особенностей человека.

Влияние компонентов питания на экспрессию генов изучает новая наука – нутригеномика. Нутриенты могут вызывать изменения в метаболизме через воздействие на активность определенных генов, которые, в свою очередь, влияют на протеом и метаболом человека. Кроме того, генетическая вариабельность самих продуктов питания может оказывать воздействие на здоровье человека. Нутриенты могут влиять на геном микробной флоры кишечника, что также вызывает изменения метаболизма. Таким образом, предметом нутригеномики является изучение взаимодействий между геномами продуктов питания, геномом человека и геномами микробиоты кишечника.

Изменения в активности генов, происходящие в процессе роста и развития организма, называют эпигенетическими. Эпигенетика изучает изменения в экспрессии генов, которые происходят без нарушения нуклеотидной

**Мисникова Инна Владимировна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 688 95 93. E-mail: inna-misnikova@mail.ru

последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Выделяют три механизма эпигенетических изменений: метилирование ДНК, модификацию гистонов и РНК-интерференцию (подавление экспрессии гена при помощи малых молекул рибонуклеиновой кислоты). Предполагается, что компоненты диеты могут влиять на процессы метилирования ДНК [1]. Во-первых, нутриенты важны для обеспечения и регулирования синтеза S-аденозилметионина, универсального донора метильных групп. Во-вторых, они могут влиять на утилизацию метильных групп через изменение активности ДНК метилтрансферазы. Третий возможный механизм связан с активацией деметилирования ДНК [2].

В настоящее время выявлено большое количество генов, полиморфизм которых связывают с развитием метаболических нарушений. Оказалось, что компоненты пищи могут изменять активность этих генов. Опубликованы результаты исследований, которые демонстрируют наличие взаимодействия между рядом генов, ассоциированных с ожирением и СД 2 типа, и некоторыми пищевыми продуктами. Ниже в качестве примеров представлены варианты таких взаимодействий.

*Белок, связывающий жирные кислоты, 2-го типа (FABP2)* – это внутриклеточный белок, вырабатываемый в энтероцитах. Он участвует в транспорте и метаболизме длинных цепочек жирных кислот, а также может поддерживать клеточный гомеостаз, выступая в качестве липидного сенсора. Ген FABP2 локализован на хромосоме 4q28-q31.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Полиморфизм этого гена связан с повышенным риском развития СД 2 типа. Это объясняется тем, что белок, который он кодирует, участвует в абсорбции жирных кислот и, следовательно, может повлиять на чувствительность к инсулину и метаболизм глюкозы. Выделяют три генотипа: нормальный, или так называемый дикий, тип (Ala54/Ala54), гетерозиготный (Ala54/Thr54) и гомозиготный (Thr54/Thr54). Гетерозиготный и особенно гомозиготный Thr54 генотип ассоциирован с развитием инсулинорезистентности, СД 2 типа, а также, возможно, повышенными сердечно-сосудистыми рисками. Метаанализ 31 исследования, в которых было обследовано 13 451 человек, продемонстрировал, что мутация гена FABP2, а именно наличие аллеля Thr54, ассоциировано с более выраженной инсулинорезистентностью, повышенным уровнем инсулина плазмы натощак и повышенным уровнем гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой [3].

Установлено, что экспрессия FABP2 может зависеть от соблюдения определенной диеты. D. de Luis и соавт. исследовали динамику массы тела и ряда метаболических маркеров в ответ на гипокалорийную диету (1459 ккал/сут), богатую полиненасыщенными жирами (22,7% от общего содержания жира, потребляемого в сутки), у лиц с ожирением, имеющих полиморфизм гена FABP2 (Thr54). Снижение индекса массы тела, массы тела, окружности талии было достоверно более выраженным в группе, имевшей Thr54 аллель, по сравнению с лицами с диким типом аллеля гена FABP2. Более того, только у носителей Thr54 аллеля на фоне соблюдения обогащенной полиненасыщенными жирами диеты было отмечено достоверное снижение общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и инсулина [4]. В другом исследовании было показано, что у лиц с ожирением и полиморфизмами гена FABP2 (Ala54/Thr54 и Thr54/Thr54), придерживавшихся гипокалорийной диеты (1342 ккал) с высоким содержанием мононенасыщенных жиров (67,5%), не было достоверного изменения биохимических маркеров, несмотря на улучшение антропометрических показателей. Напротив, у носителей дикого аллеля по этому гену на фоне соблюдения предложенной диеты кроме уменьшения массы тела достоверно снизились уровни инсулина, лептина и инсулинорезистентность [5]. Таким образом, на основании нутригеномных исследований следует сделать вывод, что лицам с полиморфизмом гена FABP2 (Ala54/Thr54 и Thr54/Thr54) показана диета с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (около 20% от общего содержания жира, потребляемого в сутки). Для этого достаточно ввести в рацион

питания жирную рыбу (около 750 г в неделю) или регулярно принимать рыбий жир.

*Рецепторы, активированные пролифератором пероксисом (PPAR)*, относятся к группе рецепторов клеточного ядра. Белки PPAR участвуют в считывании генетического кода во многих генах. Они играют значительную роль в гомеостазе глюкозы и липидов: определяют потребность мышечной ткани в глюкозе и ее чувствительность к инсулину, регулируют дифференцировку адипоцитов и гомеостаз глюкозы, связывают гипополипидемические препараты и жирные кислоты, регулируют выработку ряда адипокинов, участвуют в регуляции костного метаболизма. Естественными лигандами PPAR являются полиненасыщенные жирные кислоты и простагландины [6].

Выделяют три подгруппы указанных рецепторов: PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$  и PPAR $\gamma$ . Изоформа PPAR $\gamma$  синтезируется в жировых клетках и участвует в их дифференцировке. Кроме того, этот белок является медиатором инсулинорезистентности. PPAR $\gamma$  регулирует в адипоцитах синтез адипокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- $\alpha$ , ингибитора активатора плазминогена 1-го типа. В эксперименте на животных было доказано, что после диеты с высоким содержанием жиров у мышей происходит увеличение PPAR $\gamma$ -мРНК в жировой ткани [7]. Полиморфизм гена PPAR $\gamma$  характеризуется заменой нуклеотида цитозина на гуанин, что приводит к замене аминокислоты пролина на аланин в белке. У представителей белой расы, больных ожирением, полиморфизм гена PPAR $\gamma$  (Pro12Ala) ассоциирован с меньшим риском развития СД 2 типа, причем при гомозиготном генотипе (Ala12Ala) чувствительность к инсулину еще выше по сравнению с диким генотипом [8]. Обнаружено, что соотношение полиненасыщенных к насыщенным жирам в диете может влиять на концентрацию липидов крови у носителей Ala12 аллеля гена PPAR $\gamma$ . В исследовании RISCCK (Reading, Imperial, Surrey, Cambridge, King's) этот эффект был изучен у 367 этнических европейцев с повышенным кардиометаболическим риском. Согласно полученным результатам, концентрации общего холестерина и триглицеридов у носителей аллеля Ala12 гена PPAR $\gamma$  снижались с увеличением в диете соотношения полиненасыщенных и насыщенных жиров (от  $\leq 0,33$  до  $> 0,65$ ) и не зависели от уменьшения в диете насыщенных жиров [9]. Следовательно, носителям Ala12 аллеля гена PPAR $\gamma$  для снижения уровня триглицеридов и общего холестерина следует употреблять пищу с высоким соотношением полиненасыщенных и насыщенных жиров.



В регуляции метаболических процессов имеет значение *лептин* (*LEP*) – адипокин, который играет существенную роль в регулировании жировых запасов организма, а именно контролирует количество употребляемой пищи и расход энергетических запасов. Лептин вырабатывается адипоцитами белой жировой ткани, поступает в кровоток и транспортируется в головной мозг, где регулирует выработку ряда нейротрансмиттеров. С одной стороны, дефицит в секреции лептина приводит к тяжелой форме ожирения. С другой стороны, у лиц с избыточной массой тела и ожирением уровень лептина повышается, и развивается так называемая лептинорезистентность. Известно, что действие лептина не ограничено жировой тканью, он также участвует в работе органов репродуктивной системы, молочных желез, иммунной системы, кишечника, почек, легких и костей скелета [10]. Ген *LEP* локализован на 7-й хромосоме. Полиморфизм гена *LEP* в 7-й хромосоме связан с заменой аденина гуанином в положении 2548 в промоторе. Это ведет к изменению активности лептина и влияет на восприятие чувства насыщения, снижая контроль центральной нервной системы над аппетитом. Полиморфизм гена *LEP* может быть ассоциирован со снижением секреции лептина и развитием ожирения, причем гомозиготные мутации гена *LEP* предрасполагают к развитию ожирения в раннем возрасте [11]. Была установлена связь полиморфизма *LEP* A19G с тягой к сладкому [12].

Эффекты лептина обусловлены взаимодействием с его рецептором. Полиморфизм гена рецептора лептина (*LEPR*), ассоциированный с заменой глутамина аргинином в положении 223, изменяет чувствительность рецептора к лептину, может нарушать передачу сигнала и способствует развитию лептинорезистентности. Связь полиморфизма гена *LEPR* с развитием ожирения была подтверждена в различных этнических группах [13, 14]. Эти нарушения предрасполагают к развитию ожирения, сопровождающегося резистентностью к лептину и гиперлептинемией. Оказалось, что диета с высоким и низким содержанием полиненасыщенных жиров влияет на активность полиморфных вариантов гена *LEPR* [15].

Полиморфизм гена рецептора допамина *D2* (*DRD2*) – TaqI A1 – ассоциирован с различными видами зависимостей (от алкоголя, кокаина, опиоидов). По данным ряда исследователей, мутации этого гена могут быть связаны и с нарушением пищевого поведения. С.Л. Carpenter и соавт. показали, что сочетание полиморфизма *DRD2* и *LEPR* повышает риск развития ожирения [16].

**Misnikova Inna Vladimirovna** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology; Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>  
✉ 61/2-9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.  
Tel.: +7 (495) 688 95 93.  
E-mail: inna-misnikova@mail.ru

Ген *FTO* отвечает за объем жира в организме и склонность к ожирению. Он экспрессируется в ядрах гипоталамуса и островках поджелудочной железы. Полиморфизм гена *FTO* (AA rs-9939609) ассоциирован с ожирением, а по результатам некоторых исследований – с СД 2 типа. Больные СД 2 типа, имевшие данный вид полиморфизма, употребляли пищу, богатую жирами (более 34% от суточной калорийности; отношение шансов (ОШ) 2,17, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–4,63) и бедную клетчаткой (менее 16 г/день; ОШ 2,42, 95% ДИ 1,05–5,57) [17]. В исследовании с участием 7052 человек с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений установили наличие ассоциативных связей между СД 2 типа, полиморфизмом генов и особенностями питания [18]. У лиц, придерживающихся средиземноморской диеты, обнаружена ассоциация между наличием полиморфизма гена *FTO* (rs-9939609) и СД 2 типа: относительный риск СД 2 типа составил 1,21 (95% ДИ 1,03–1,4). Напротив, у лиц, соблюдающих средиземноморскую диету, такой зависимости не прослеживалось. Подобная закономерность сохранялась и после стандартизации выборки по индексу массы тела. Такая же взаимосвязь имела место и при наличии полиморфизма гена рецептора мелакортина-4. Следовательно, приверженность средиземноморской диете нивелирует негативное влияние полиморфных аллелей гена *FTO* (rs-9939609).


*IL-6* – адипокин, синтезируемый как адипоцитами, так и фибробластами, эндотелиоцитами, перидцитами и иммунокомпетентными клетками. Продукция *IL-6* и соответственно его уровень в плазме возрастают у лиц с ожирением и у больных СД 2 типа. Полиморфизм гена *IL6* связан с повышенным риском развития ожирения. В одном из исследований было показано, что добавление в ежедневный рацион 750 мл яблочного сока с высоким содержанием полифенолов (802,5 мг) в течение 4 недель способствовало снижению объема жировой ткани у лиц с полиморфизмом гена *IL6* (C/C), а при других вариантах аллелей этого гена изменений не наблюдалось [19].

Персонализированная диета означает, что питание подобрано с учетом индивидуальных потребностей конкретного человека в зависимости от стадии жизни, стиля жизни и жизненной ситуации, в которой человек находится. Очевидно, что такой подход к построению диеты может существенно повысить эффективность лечения и профилактики нарушений метаболизма. В настоящее время разработаны рекомендации по питанию исходя из наличия тех или иных полиморфизмов генов и определен тот спектр полиморфизмов

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



генов, который необходимо исследовать у лиц с метаболическими нарушениями или с высоким риском их развития. Тем не менее требуются

дополнительные исследования для изучения различных диетических режимов при обнаружении определенных полиморфизмов генов. 

## Литература (References)

- Ross SA. Diet and DNA methylation interactions in cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;983:197–207.
- Milner J, Trujillo EB, Kaefer CM, Ross S. Nutrigenomics. In: *Biosocial Surveys. Committee on Advances in Collecting and Utilizing Biological Indicators and Genetic Information in Social Science Surveys.* Weinstein M, Vaupel JW, Wachter KW, editors; Committee on Population, Division of Behavioral and Social Sciences and Education. National Research Council. Washington: The National Academies Press; 2008.
- Zhao T, Zhao J, Yang W. Association of the fatty acid-binding protein 2 gene Ala54Thr polymorphism with insulin resistance and blood glucose: a meta-analysis in 13451 subjects. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010;26(5):357–64.
- de Luis D, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, de la Fuente B, Conde R, Primo D. Effect of fatty acid-binding protein 2 Ala54Thr genotype on weight loss and cardiovascular risk factors after a high-polyunsaturated fat diet in obese patients. *J Investig Med.* 2012;60(8):1194–8.
- de Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R. Fatty acid-binding protein 2 Ala54Thr genotype is associated with insulin resistance and leptin levels changes after a high monounsaturated fat diet in obese non-diabetic patients. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(6):402–6.
- Xu HE, Lambert MH, Montana VG, Parks DJ, Blanchard SG, Brown PJ, Sternbach DD, Lehmann JM, Wisely GB, Willson TM, Kliewer SA, Milburn MV. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Mol Cell.* 1999;3(3):397–403.
- Vidal-Puig A, Jimenez-Liñan M, Lowell BB, Hamann A, Hu E, Spiegelman B, Flier JS, Moller DE. Regulation of PPAR gamma gene expression by nutrition and obesity in rodents. *J Clin Invest.* 1996;97(11):2553–61.
- Tönjes A, Scholz M, Loeffler M, Stumvoll M. Association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma with Pre-diabetic phenotypes: meta-analysis of 57 studies on nondiabetic individuals. *Diabetes Care.* 2006;29(11):2489–97.
- Alsaleh A, O'Dell SD, Frost GS, Griffin BA, Lovegrove JA, Jebb SA, Sanders TA; RISCK Study investigators. Interaction of PPARG Pro12Ala with dietary fat influences plasma lipids in subjects at cardiometabolic risk. *J Lipid Res.* 2011;52(12):2298–303.
- Baratta M. Leptin – from a signal of adiposity to a hormonal mediator in peripheral tissues. *Med Sci Monit.* 2002;8(12):RA282–92.
- Панков ЮА. Мутации в ключевых генах, контролирующих развитие ожирения и сахарного диабета. Молекулярная биология. 2013;47(1):38–49. (Pankov YuA. [Mutations of key genes controlling for development of obesity and diabetes mellitus]. *Molekulyarnaya biologiya.* 2013;47(1):38–49. Russian).
- Mizuta E, Kokubo Y, Yamanaka I, Miyamoto Y, Okayama A, Yoshimasa Y, Tomoike H, Morisaki H, Morisaki T. Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. *Hypertens Res.* 2008;31(6):1069–77.
- Murugesan D, Arunachalam T, Ramamurthy V, Subramanian S. Association of polymorphisms in leptin receptor gene with obesity and type 2 diabetes in the local population of Coimbatore. *Indian J Hum Genet.* 2010;16(2):72–7.
- Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4434–9.
- Phillips CM, Goumidi L, Bertrais S, Field MR, Ordovas JM, Cupples LA, Defoort C, Lovegrove JA, Drevon CA, Blaak EE, Gibney MJ, Kiec-Wilk B, Karlstrom B, Lopez-Miranda J, McManus R, Herberg S, Lairon D, Planells R, Roche HM. Leptin receptor polymorphisms interact with polyunsaturated fatty acids to augment risk of insulin resistance and metabolic syndrome in adults. *J Nutr.* 2010;140(2):238–44.
- Carpenter CL, Wong AM, Li Z, Noble EP, Heber D. Association of dopamine D2 receptor and leptin receptor genes with clinically severe obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(9):E467–73.
- Steemburgo T, Azevedo MJ, Gross JL, Milagro FI, Campión J, Martínez JA. The rs9939609 polymorphism in the FTO gene is associated with fat and fiber intakes in patients with type 2 diabetes. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2013;6(2):97–106.
- Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Asensio EM, Coltell O, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Covas MI, Arós F, Lapetra J, Serra-Majem L, Gómez-Gracia E, Fiol M, Sáez-Tormo G, Pintó X, Muñoz MA, Ros E, Ordovas JM, Estruch R, Corella D. Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:137.
- Barth SW, Koch TC, Watzl B, Dietrich H, Will F, Bub A. Moderate effects of apple juice consumption on obesity-related markers in obese men: impact of diet-gene interaction on body fat content. *Eur J Nutr.* 2012;51(7):841–50.

# The role of nutrigenomics in correction of metabolic abnormalities

Misnikova I.V.

In some patients, diet and increased physical exercise are not effective enough to prevent the development of type 2 diabetes mellitus. At present, a new approach is proposed to elaborate the diet with consideration of specific need of an individual. Food components can cause changes in metabolism through their influence on activity of certain genes

that subsequently influence human proteome and metabolome. It is assumed that nutrients may influence methylation of deoxyribonucleic acid. A number of studies established an interaction between some foods and genes associated with obesity and type 2 diabetes mellitus. Diet recommendations based on presence of certain gene polymorphisms

have been developed. The spectrum of gene polymorphisms that is necessary to assess in individuals with metabolic abnormalities or with high risk of their development has been also defined.

**Key words:** nutrigenomics, proteomics, metabolomics, leptin, obesity, type 2 diabetes mellitus, diet.