

# Nutrigenetika i prevencija metaboličkog sindroma

---

**Božina, Tamara**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:931992>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-17**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tamara Božina**

**Nutrigenetika i prevencija  
metaboličkog sindroma**

**ZAVRŠNI SPECIJALISTIČKI RAD**



**Zagreb, svibanj 2016. godine**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tamara Božina**

**Nutrigenetika i prevencija  
metaboličkog sindroma**

**ZAVRŠNI SPECIJALISTIČKI RAD**

**Zagreb, svibanj 2016. godine**

Rad je izrađen u Zavodu za kemiju i biokemiju Katedre za kemiju, biokemiju i kliničku kemiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkoj jedinici za molekularnu dijagnostiku Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku, Kliničkog bolničkog centra Zagreb u okviru znanstvenog projekta „Funkcijska genomika i proteomika rizičnih čimbenika ateroskleroze“ Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa (šifra projekta: 108-1080134-0136), čiji je voditelj prof. dr. sc. Jadranka Sertić.

Voditeljica rada: prof. dr. sc. Jadranka Sertić

## POPIS UPOTRIJEBLJENIH KRATICA

APOA - apolipoprotein A

APOC - apolipoprotein C

AT1R - angiotenzin II tip 1 receptor

BMI (engl. *Body Mass Index*) - indeks tjelesne mase

BRAP (engl. *BRCA1 Associated Protein*)

CD36 (engl. *Cluster of Differentiation 36*)

CETP (engl. *Cholesteryl Ester Transfer Protein*)

FDA (engl. *Food and Drug Administration*) - Agencija za hranu i lijekove

FTO (engl. *Fat Mass and Obesity-Associated Gene*)

GIPR - receptor za гастриčki inhibitorni polipeptid

GLUT2 (engl. *Glucose Transporter 2*) - transmembranski prijenosnik glukoze tipa 2

GNPDA2 (engl. *Glucosamine-6-Phosphate Deaminase 2*)

GWAS (engl. *Genome-Wide Association Study*) - cjelogenomske studije povezanosti

HDL (engl. *High-Density Lipoprotein*) - lipoprotein visoke gustoće

HOMA-IR - homeostatski model procjene inzulinske rezistencije

HT2A (engl. *5-Hydroxytryptamine Receptor 2A*) - serotonininski receptori tipa 2A

HuGE (engl. *Human Genome Epidemiology*)

IDF (engl. *International Diabetes Federation*) - Međunarodno udruženje za dijabetes

KCTD15 (engl. *Potassium Channel Tetramerization Domain Containing 15*)

LPL - lipoprotein lipaza

MC4R - receptor 4 melanokortina

MTCH2 (engl. *Mitochondrial Carrier 2*)

MUFA (engl. *Monounsaturated Fatty Acids*) - mononezasićene masne kiseline

NCEP-ATPIII (engl. *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) -  
Nacionalni program obrazovanja o kolesterolu

NEGR1 (engl. *Neuronal Growth Regulator 1*)

NuGO (engl. *European Nutrigenomics Organisation*) - Europska nutrigenomička organizacija

PLCG1 (engl. *Phospholipase C, Gamma 1*)

POMC (engl. *Pro-opiomelanocortin*)

PPAR (engl. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*) - receptori za aktivator  
proliferacije peroksisoma

PUFA (engl. *Polyunsaturated Fatty Acids*) - polinezasićene masne kiseline

RAS - sustav renin-angiotenzin

SH2B1 (engl. *SH2B Adaptor Protein 1*)

SNP (engl. *Single Nucleotide Polymorphisms*) - polimorfizmi jednog nukleotida

SŽS - središnji živčani sustav

TAS1R (engl. *Taste Receptor Type 1*) - receptori okusa

T2DM- šećerna bolest tipa 2

TG - trigliceridi

TMEM18 (engl. *transmembrane protein 18*)

TRIB1 (engl. *Tribbles Pseudokinase 1*)

VLDL - (engl. *Very Low-Density Lipoprotein*) - lipoprotein vrlo niske gustoće

WHO (engl. *World Health Organization*) - Svjetska zdravstvena organizacija

WHR (engl. *waist-to-hip ratio*) – omjer struka i bokova

ZNF259 (engl. *Zinc finger protein*)

# 1. Sadržaj

---

<b>1. Uvod .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Metabolički sindrom .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Genetička istraživanja metaboličkog sindroma .....</b>	<b>5</b>
2.1.1. Monogenska debljina i debljina kao dio različitih sindroma.....	6
2.1.2. Cjelogenomski test asocijacije (GWAS) .....	7
2.1.3. GWAS za indeks tjelesne mase (BMI).....	7
2.1.4. GWAS za opseg struka i omjera struk/bokovi .....	8
2.1.5. GWAS za metabolički sindrom.....	9
<b>2.2. Fino mapiranje i funkcija genskih varijanti povezanih s debljinom.....</b>	<b>11</b>
2.2.1. FTO .....	13
2.2.2. MC4R .....	13
2.2.3. GIPR .....	13
2.2.4. PPAR.....	14
2.2.5. Predviđanje rizika .....	15
<b>3. Interakcije gena i okoliša.....</b>	<b>16</b>
<b>3.1. Okolišni čimbenici povezani s metaboličkim sindromom .....</b>	<b>16</b>
<b>3.2. Metabolički sindrom kao rizični čimbenik za razvoj bolesti .....</b>	<b>17</b>
<b>3.3. Genetička osnova za preferenciju određene hrane .....</b>	<b>18</b>
3.3.1. Kratka povijest znanosti o prehrani .....	18
<b>4. Nutrigenomika i nutrigenetika .....</b>	<b>20</b>
<b>4.1. Utjecaj nutrijenata na regulaciju genske ekspresije.....</b>	<b>28</b>
<b>4.2. Nutrigenetika/nutrigenomika i javno zdravstvo .....</b>	<b>29</b>
<b>4.3. Dionici u nutrigenomici .....</b>	<b>31</b>
<b>4.4. Testiranja vezana uz nutrigenomiku.....</b>	<b>33</b>
<b>4.5. Etička pitanja .....</b>	<b>35</b>
4.5.1. Autonomija.....	36
4.5.2. Povjerljivost i diskriminacija.....	36
4.5.3. Uporaba pohranjenih uzoraka i podataka .....	36
<b>5. Rasprava .....</b>	<b>37</b>

<b>6. Zaključak.....</b>	<b>41</b>
<b>7. Literatura.....</b>	<b>42</b>
<b>8. Sažetak .....</b>	<b>53</b>
<b>9. Summary.....</b>	<b>54</b>
<b>10. Životopis.....</b>	<b>55</b>
<b>11. Bibliografija .....</b>	<b>56</b>



# 1. Uvod

---

Potreba za ciljanom prevencijom ključnih nezaraznih bolesti poput kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tipa 2 prioritet je u mnogim razvijenim zemljama svijeta, s obzirom na procjene da će te bolesti uzrokovati više od 73% smrtnosti u 2020. godini. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2008. godine, kardiovaskularne bolesti su odgovorne za 42% smrtnih slučajeva, što podrazumijeva više od 4,3 milijuna smrti godišnje i glavni su uzrok smrtnosti u zemljama Europske unije (1). Također je procijenjeno da su troškovi kardiovaskularnih bolesti u Europskoj uniji 169 milijardi Eur/godišnje te iz svega navedenog one su značajni javnozdravstveni problem ne samo u Europi već diljem svijeta. Približno 80% kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti može se spriječiti poboljšanjem načina života, kao što su promjena načina prehrane, no za njihovu implementaciju potrebna je akcija cijelog društva. Prehrambene navike su, nema dvojbe, važan okolišni čimbenik rizika i u razvoju metaboličkog sindroma (MetS) - genetički predisponiranog metaboličkog poremećaja koji vodi bržem razvoju kardiovaskularnih i šećerne bolesti tipa 2. S obzirom da se individualizirani način komunikacije s bolesnicima pokazao učinkovitijim u poticanju veće kognitivne aktivnosti, postalo je sve jasnije da se nutricionističko savjetovanje mora pomaknuti prema više personaliziranom pristupu prevencije bolesti. Nove spoznaje ukazuju kako genetičke varijacije utječu na toleranciju hrane i potrebu za određenim hranjivim tvarima, što je rezultiralo razvojem prehrambene genomike i otvara mogućnost personaliziranog pristupa temeljenog na genotipu pojedinca.

Cilj ovog rada je pregledno iznijeti najvažnija saznanja o ulozi interakcije gena i nutrijenata u podložnosti prema razvoju MetS. Pri tome će se raspraviti o važnosti uključivanja saznanja o interakcijama gena i prehrane u smjernice za personalizirani pristup u prevenciji i liječenju MetS ili nekih od njegovih sastavnica kao što su dislipidemija, intolerancija glukoze, povišen krvni tlak i debljina. Posebno će biti raspravljen mogući doprinos ovih otkrića na javnozdravstvenu praksu, kako bi se

- podigla svijest javnosti o važnosti promjene životnog stila i prehrambenih navika,
- prikazalo na koji način nutrigenetika i nutrigenomika mogu doprinijeti postizanju bolje kvalitete života,
- bolje razumjeli mehanizmi uključeni u razvoj kompleksnih bolesti,
- potaknulo više istraživanja iz ovog područja.

Ovaj pregledni rad uključuje sveobuhvatan pregled relevantnih rezultata istraživanja o ulozi interakcija gena i prehrane. Pretraživanje literature je provedeno pomoću PubMed baze podataka. Za pretraživanje su se koristile sljedeće ključne riječi: nutrigenomics, gene-diet interaction, genetic polymorphism, metabolic syndrome, public health, a za analizu su odabrani: sistematski pregledi (engl. *systematic review*), pregledni članci (engl. *review article*), originalni znanstveni radovi (engl. *original research*) i izvješća (engl. *report*) s dostupnim cjelovitim tekstom na hrvatskom i engleskom jeziku, a odnose se na ljude, publicirani u posljednjih pet godina (od 2010. - 2015. godine).

## 2. Metabolički sindrom

Promjena iz aktivnog načina života i tradicionalne prehrane na sjedilački način života i tzv. zapadnjački tip prehrane kojeg obilježava velika količina ugljikohidrata i zasićenih masnoća i općenito namirnica životinjskog podrijetla i posljedično, veliki sadržaj energije, u posljednjih nekoliko desetljeća rezultirala je epidemijom pretilosti i srodnih bolesti (2). Jedan od glavnih genetički predisponiranih poremećaja povezanih s prehranom je metabolički sindrom (MetS) i njegova rastuća učestalost u zemljama s zapadnjačkim načinom života je jedan od najvećih javnozdravstvenih problema.

MetS je karakteriziran skupinom metaboličkih poremećaja uključujući abdominalnu pretilost, otpornost na inzulin, dislipidemiju karakteriziranu povišenom razinom triglicerida i smanjenom razinom lipoproteina visoke gustoće (HDL) i povišeni krvni tlak. Pojedinci s MetS imaju pet puta veći rizik za razvoj šećerne bolesti tipa 2 i dvostruko veći rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti u odnosu na osobe bez sindroma (3). Najčešće korišteni kriteriji za definiranje MetS su oni utvrđeni od strane Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO), Nacionalnog programa obrazovanja o kolesterolu (engl. *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*, NCEP-ATP III) i Međunarodnog udruženja za dijabetes (engl. *International Diabetes Federation*, IDF) (Tablica 1).

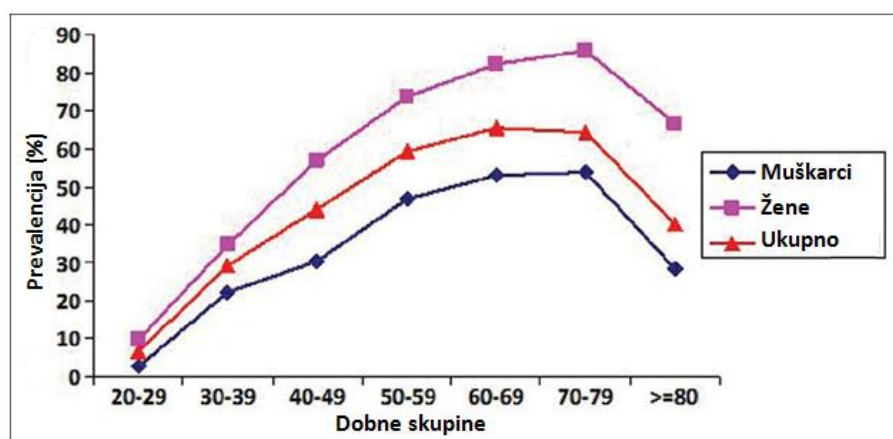
Tablica 1. Najčešće korištene definicije metaboličkoga sindroma

Uvjet	Svjetska zdravstvena organizacija (WHO)	Nacionalni program obrazovanja o kolesterolu (NCEP-ATPIII)	Međunarodno udruženje za dijabetes (IDF)
Obavezan uvjet	Dijabetes ili intolerancija glukoze ili inzulinska rezistencija plus bilo koja dva ili više drugih uvjeta	Bilo koja kombinacija od tri ili više uvjeta	Povećan opseg struka plus bilo koja dva ili više drugih uvjeta
Debljina	BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> i/ili omjer struka i bokova: $\geq 0,9$ (M); $\geq 0,85$ (Ž)	Opseg struka $\geq 102$ cm (M) Opseg struka $\geq 88$ cm (Ž)	Opseg struka $\geq 94$ cm (M) Opseg struka $\geq 80$ cm (Ž)
Trigliceridi	$\geq 1,7$ mmol L <sup>-1</sup>	$\geq 1,7$ mmol L <sup>-1</sup>	$\geq 1,7$ mmol L <sup>-1</sup> *

HDL kolesterol	<0,9 mmol L <sup>-1</sup> (M) <1,0 mmolL <sup>-1</sup> (Ž)	<1,036 mmol L <sup>-1</sup> (M) <1,295 mmol L <sup>-1</sup> (Ž)	<1,036 mmol L <sup>-1</sup> (M) <1,295 mmol L <sup>-1</sup> (Ž) *
Arterijski tlak	≥140/90 mmHg *	≥130/85 mmHg *	≥130/85 mmHg *
Koncentracija glukoze na tašte		≥6,1 mmol L <sup>-1</sup> *	≥5,6 mmol L <sup>-1</sup> *

KRATICE: BMI – Body Mass Index; M – muškarci; Ž – žene; \* – ili uzimanje lijekova

Prevalencija MetS je u rasponu od 10% do 84%, ovisno o regiji, spolu, dobi i nacionalnosti ispitivanog stanovništva i ovisno o korištenoj definiciji (4). U većini razvijenih zemalja zahvaćenost je između 20% do 30% odrasle populacije (5,6). Mnoge su epidemiološke studije dokazale porast prevalencije MetS s dobi, a ustanovljena je i značajna varijabilnost ovisna i o spolu (7) (Slika 1).



Slika 1. Prevalencija metaboličkoga sindroma (prema Prasad i sur.) (7)

Temeljna etiologija MetS je još uvijek nejasna, ali je poznato da se radi o složenoj interakciji između hranjivih tvari i različitih "unutarnjih" (npr. genomski, epigenomski i metabolički profili) i "vanjskih" (npr. stil života) čimbenika (8). Sve komponente MetS su pod snažnom genetičkom kontrolom. Genetički čimbenici mogu utjecati na svaku pojedinačnu komponentu sindroma, kao i na sam sindrom. Procijenjene su stope nasljednosti od 10% - 30% za MetS i od 25% - 40% za BMI i tjelesnu masnoću (3), dok za razinu HDL kolesterola nasljednost prema nekim istraživanjima doseže i do 70% (9,10). Prema HuGE Navigator bazi podataka (zadnje ažuriranje 9.12.2015.), sa MetS se povezuje 1058 gena (11).

## 2.1. Genetička istraživanja metaboličkog sindroma

Brojna su istraživanja koja ukazuju na poligensku i multifaktorijalnu osnovu MetS, zbog složenog međudjelovanja brojnih gena i čimbenika okoliša. Specifičnosti u definiciji MetS su dodatno zakomplicirala kako klinička tako i genetička istraživanja (12). Postavljalo se i pitanje je li vrijedno istraživati sindrom kao specifičan entitet mimo istraživanja pojedinačnih njegovih sastavnica (13). Mnogi znanstvenici drže upitnom vrijednost dijagnoze MetS, nasuprot nespornoj vrijednosti dijagnosticiranja i liječenja pojedinih poremećaja, poput dislipidemije, hipertenzije, inzulinske rezistencije. Ističe se da se entitet MetS ne treba shvaćati u patofiziološkom smislu, već više kao pragmatični pristup, za postizanje boljeg kliničkog ishoda. Ipak, koncept MetS je upozorio i liječnike i javnost na važne interakcije kao što je veza između pretilosti i bolesti te povoljnih učinaka tjelovježbe na sve sastavnice MetS.

Razumijevanje genetičkih faktora koji povezuju pojedine sastavnice MetS i njihove međuodnose u MetS klinički je vrlo važno. Međutim, procjene nasljednosti su aproksimativne i često ne uzimaju u obzir interakcije gena i okoliša, gena i spola te gena i gena, jer ih je u humanoj populaciji teško razlučiti. Osim toga, procjene se odnose za određene populacije i stoga odražavaju populacijsku specifičnost te raznolikost okolišnih čimbenika.

Istraživanja gena koji reguliraju neke osobine MetS koristeći analize povezanosti (engl. *linkage analysis*) nisu polučile veći uspjeh prvenstveno zbog male snage i slabe rezolucije neparametrijskih analiza povezanosti, kao i zbog neočekivane složenosti pojedinih svojstava.

Nakon dovršetka sekvenciranja humanog genoma, katalogizacijom čestih varijanti u humanoj populaciji te poboljšanjem metoda genotipizacije cjelogenomske studije povezanosti (engl. *Genome-Wide Association Study*, GWAS) su postale izgledne. Asocijacijske studije imaju veću snagu i imaju bolju rezoluciju od “*linkage*” pristupa. U mnogim je studijama s nejednakim značajem, potvrđena uloga gena u razvoju pojedinih svojstava MetS. Međutim, te potvrđene asocijacije s čestim i rijetkim genskim varijantama odnose se na manji dio širokog spektra osobina MetS i objašnjavaju samo dio uloge nasljeđa koja može biti za neke osobine i do 90%, a za MetS ~30% (14). U asocijacijskim studijama najčešće je ustanovljena snažna povezanost s jednom ili dvije osobine MetS. Podaci o MetS kao entitetu se još uvijek temelje na kliničkim podacima o pojedinim njegovim sastavnicama, a ne na biološkim podacima koji bi povezivali gene koji ukazuju na predispoziciju (podložnost) za MetS s metaboličkim putevima značajnima za širi spektar komponenata MetS. U studijama genetičke predispozicije za MetS najčešće se istražuju četiri tipa povezivanja: 1) pojedinačni SNP i MetS; 2) SNP i

osobine sastavnica MetS; 3) SNP i čimbenici MetS s kombinacijom pokazatelja za različite osobine sastavnica; 4) MetS i ukupan genetički zbir (engl. *genetic risk score*, GRS) izveden iz lokusa koji su povezani s jednom ili više osobina MetS.

Pojedina obilježja MetS su visoko nasljedna - učestala su među srođnicima ovisno o stupnju srodnosti. Studije koje su koristile GWA pokazuju da ta obilježja nastaju kao rezultat kombinacije čestih i rijetkih genetičkih varijanti od kojih svaka doprinosi malim rizikom. Genetička istraživanja su identificirala neke ključne gene i ukazala na metaboličke puteve koji su krivo regulirani u MetS. Ipak nužan je sistemski pristup koji će integrirati istodobne doprinose genetičkih varijacija brojnih gena, da bi se rasvijetlila ukupna uloga genetičkog naslijeđa za razvoj MetS. Za gene koji imaju utjecaj na više fenotipskih osobina kažemo da imaju pleiotropne učinke. Takovi geni smatraju se vrlo poželjnim ciljevima u liječenju, a doprinose i boljoj karakterizaciji različitih zajedničkih metaboličkih puteva. Postoje primjeri gdje pojedinačni geni posjeduju pleiotropne učinke na različite fenotipske osobine MetS. Primjer je gen *NR3C1* koji kodira glukokortikoidni receptor za koji je dokazana povezanost s debljinom, hipertenzijom i inzulinskom rezistencijom (15). *ADIPOQ* se povezuje s dijabetesom, hipertenzijom i dislipidemijom (16,17). GWA studije su otkrile mnoge gene povezane s debljinom, pretilošću centralnog tipa, krvnim tlakom, lipidima i glikemijskim svojstvima, od kojih neki pokazuju značajan učinak na više osobina. Među njima je ustanovljeno da gen udružen s masti i pretilosti, *FTO* (engl. *fat mass and obesity associated*) utječe ne samo na BMI već čini predispoziciju i za dijabetes tipa 2 (T2DM) (18–20).

### **2.1.1. Monogenska debljina i debljina kao dio različitih sindroma**

Značajna istraživanja na monogenskoj razini počela su s istraživanjima ekstremne debljine u djece. Tako su otkrivene mutacije s gubitkom funkcije (engl. *loss-of-function*), a koje su bile povezane s poremećajima hormona za regulaciju apetita ili njihovih receptora poput leptina i receptora za leptin, proopiomelanokortina (POMC) i receptora 4 melanokortina (MC4R). Promjene u MC4R predstavljaju najčešći monogeniski oblik dječje pretilosti, premda se na njega odnosi samo oko 6% slučajeva pretilosti u dječjoj dobi, a ta genska varijanta je rijetka u općoj populaciji. Pod sindromskom debljinom smatramo pojavljivanje debljine u kliničkom kontekstu koji uključuje pojavljivanje više različitih, ali klinički povezanih fenotipova.

Prije uvođenja studija GWA malen je broj objavljenih rezultata istraživanja o zajedničkim genetičkim varijantama za komponente MetS. Tek se navode geni za potpomognuti transport glukoze (*GLUT2*) i adiponektinski lokus (*ADIPOQ*).

### 2.1.2. Cjelogenomski test asocijacije (GWAS)

Prvi nacrt humanog genoma je publiciran u okviru Projekta Humanog Genoma (Human Genome Project) i prva sveobuhvatna mapa čestih haplotipova je objavljena u okviru projekta HapMap. Većina parova baza u humanom genomu je zajednička svim ljudima stoga se genetičke asocijacijske studije fokusiraju na razlike u pojavnosti varijantnih oblika gena, najčešće jednonukleotidnih polimorfizama (engl. *single nucleotide polymorphisms*, SNPs). Dovršetkom Projekta Humanog Genoma i Projekta HapMap te razvojem tehnika genotipizacije visoke protočnosti (engl. *high-throughput genotyping techniques*), uz sofisticirane statističke i računarske metode, postignuti su uvjeti za opsežne studije GWA, u kojima je ispitivana povezanost velikog broja genetičkih varijanti s različitim fenotipskim osobinama. Zbog prilagodbe za velik broj testova provedenih u studijama GWA, provodili su se postupci poput korekcija za multiplo testiranje te replikacijske studije s neovisnim uzorcima, na taj je način minimiziran broj pogrešnih zaključaka. Povezanosti između ispitivane osobine i SNP-a koje su se održale nakon provedbe navedenih postupaka smatrale su se značajnima na razini genoma „*genome-wide significant*“. Za sada se povezanosti s varijantama gena koje dosežu statističku značajnost  $P \leq 5 \times 10^{-8}$  smatraju značajnima na razini genoma.

U izvješću skupine za izradu genske mape debelih osoba (engl. *human obesity gene map*) navedeno je 127 gena s najmanje jednom pozitivnom povezanošću s fenotipovima vezanim uz pretilost (21). Među njima, 22 gena su potvrđena u najmanje pet replikacijskih studija. To su *ACE*, *ADIPOQ*, *ADRB2*, *ADRB3*, *DRD2*, *GNB3*, *HTR2C*, *IL6*, *INS*, *LDLR*, *LEP*, *LEPR*, *LIPE*, *MC4R*, *NR3C1*, *PPARG*, *RETN*, *TNFA*, *UCP1*, *UCP2*, *UCP3* i *VDR*.

### 2.1.3. GWAS za indeks tjelesne mase (BMI)

Prvi lokus za BMI s visokom statističkom značajnosti identificiran putem GWAS opisao je Frayling sa suradnicima (18). Dokazali su povezanost s varijantama gena *FTO*, udruženog s masti i pretilosti, što je bio slučajan nalaz u ispitivanju GWA i testiranju povezanosti gena s T2DM koristeći niz s ~500,000 SNP. U meta analizi podataka iz studija GWA na europskoj

populaciji potvrđen je nalaz za gen *FTO* te je pronađen dodatni signal uz lokus *MC4R*. Slijedile su objave novih lokusa povezanih s BMI na razini značajnosti čitavog genoma koji su uključivali *TMEM18*, *KCTD15*, *GNPDA2*, *SH2B1*, *MTCH2* i *NEGR1*. 32 lokusa povezana s BMI objašnjavala su 1,45% interindividualne varijabilnosti BMI, pri čemu je *FTO* SNP doprinio s najvećim udjelom od 0,34%. Da bi se procijenio kumulativni učinak 32 varijante gena na BMI konstruiran je zbir (skor) genetičke osjetljivosti koji je sumirao broj alela koji rezultiraju povećanjem BMI. Za svaku jedinicu u genetičkom zbiru osjetljivosti, koja je približno jednaka jednom dodatnom rizičnom alelu, BMI se povećava za 0,17 kg/m<sup>2</sup>, što je jednako povećanju za 435–551 g tjelesne težine u odrasle osobe visoke 160–180 cm. Prosječna razlika u BMI između osoba s najvišim genetičkim zbrojem ( $\geq 38$  BMI - aleli koji povećavaju zbir) i onih s najnižim zbrojem ( $\leq 21$  BMI - aleli koji povećavaju zbir) iznosila je 2,73 kg/m<sup>2</sup>, što odgovara razlici u tjelesnoj masi od 6,99–8,85 kg u odrasle osobe visoke 160–180 cm. Stoga treba naglasiti da je prediktivna vrijednost kombinacije 32 varijante skromna, premda statistički značajna. Ispitivanja su dalje potvrdila da su neke od tih varijanti u neravnotežnoj vezi - LD (engl. *linkage equilibrium*). Nesinonimne varijante u LD su otkrivene za više gena, na primjer u genima za *BDNF*, *GIPR* i *MTCH2*. Uz to, signal rs7359397 je bio u LD s kodirajućim varijantama u nekoliko gena u regiji *SH2B1/SULT1A*.

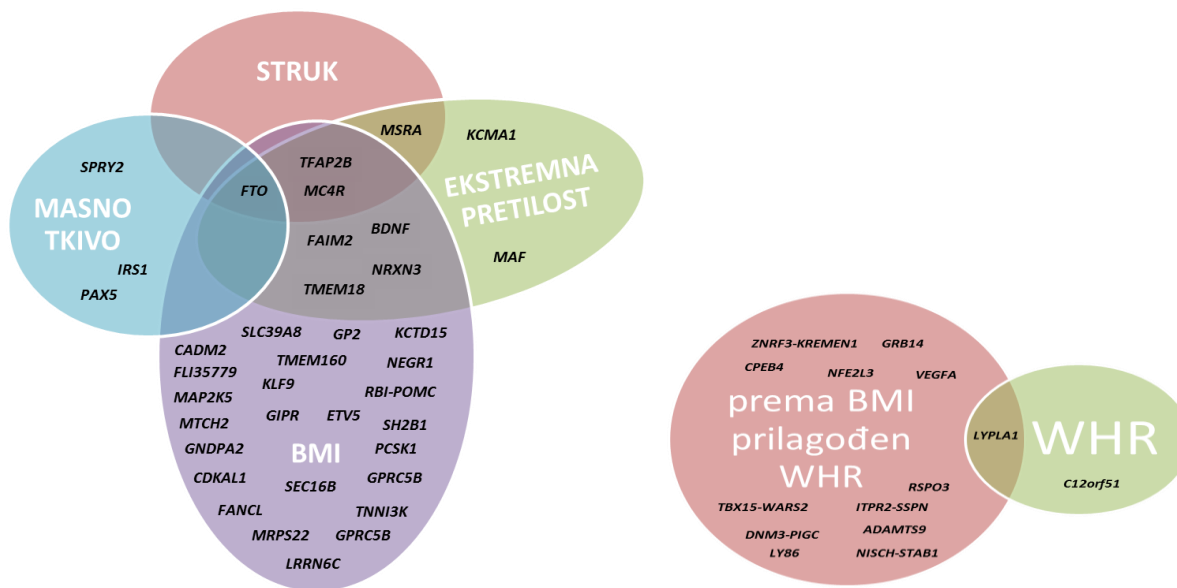
Studije GWA u ekstremno pretilih ispitanika su uz gene *FTO* i *MC4R*, otkrile i na razini genoma značajnu povezanost pretilosti s SNP blizu gena *MAF* i *MSRA* te s *TMEM18*, *KCMA1*, *FAIM2*, *TFAP2B*, *BDNF*, *NRXN3*.

Rijetke varijante gena povezane s monogenskom pretilosti (npr. receptor za leptin) mogu također imati ulogu u običnoj debljini, ali metoda GWAS nije prikladna za njihovu detekciju. Stoga budući projekti koristeći metode sekvenciranja trebaju ispitati njihovu značajnost.

#### **2.1.4. GWAS za opseg struka i omjera struk/bokovi**

Kako su BMI, opseg struka (OS) i omjer struka i bokova snažno povezani, u studijama GWA za ove osobine mapirano je više preklapajućih gena (prikaz 1).





Prikaz 1. Genski lokusi otkriveni u cjelogenomskom testu asocijacije (GWAS) udruženi s indeksom tjelesne mase (BMI), opsegom struka, omjerom struka i bokova (WHR), ekstremnom debljinom ili prema BMI-prilagođenom WHR (BMIadjWHR)  $p < 5 \times 10^{-8}$  (preuzeto od Fall i Ingelsson) (14)

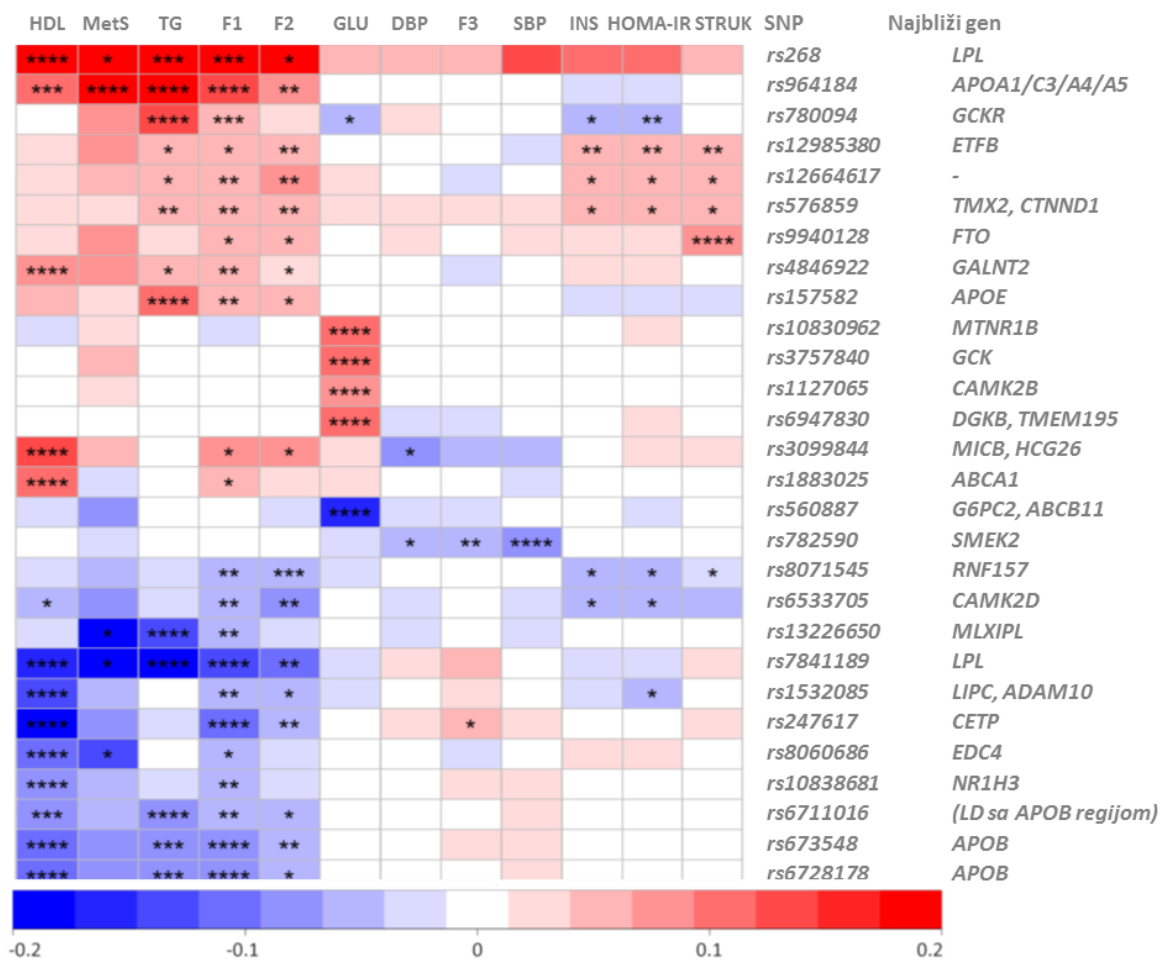
### 2.1.5. GWAS za metabolički sindrom

Provedeno je više studija s ciljem ispitivanja genetičke predispozicije za MetS. Pristup je bio različit. Nekoliko je studija mapiralo genske varijante povezane s pojedinim komponentama MetS, ispitujuću svaku komponentu zasebno, poput krvnog tlaka, glikemijskih osobina i koncentracije lipida u plazmi. Druga su istraživanja provedena na način da je testiran MetS kroz binarna svojstva, ili su ispitivane komponente koristeći bivarijatne ili multivarijatne metode. Bivarijate metode se mogu smatrati na neki način paradoksnima, jer se za definiciju MetS uzimaju tri ili više sastavnica.

Velika studija GWA provedena u indijskoj muškoj populaciji koja ima visoku prevalenciju MetS nije rezultirala dokazima o zajedničkoj genetičkoj osnovi za sastavnice MetS. U drugačijem pristupu (22) u kojem je provedena bivarijatna GWA analiza, fenotipovi MetS su kombinirani u svim mogućim kombinacijama parova i osobe koje su premašile prag za oba svojstva su se smatrale zahvaćenima. 28 SNP je bilo povezano s MetS ili s parom svojstava MetS. Varijante su se nalazile u ili blizu 15 gena povezanih s binarnim svojstvima (engl. *pairwise traits*) ili sa samim MetS na razini značajnosti čitavog genoma (engl. *genome-wide significance level*). Sve osim dvije od tih bivarijatnih povezanosti su uključivale poremećaje

lipida. Autori upućuju na zaključke da su genetički učinci na razini lipida izraženiji u odnosu na ostale osobine MetS. Varijante s najvećim utjecajem su bile u ili blizu *LPL*, *CETP*, *APOA5*, *ZNF259*, *BUD13*, *TRIB1*, *LOC100129500*, i *LOC100128154*. Genske varijante koje su utjecale svaka zasebno na MetS su uključivale *LPL*, *CETP*, i klaster *APOA* (*APOA5*, *ZNF259*, i *BUD13*) i za sve je dokazana važna uloga u metabolizmu lipida. U drugačijem pristupu, kombiniranjem 6 fenotipskih domena (aterogena dislipidemija, vaskularna disfunkcija, vaskularna upala, protrombotsko stanje, centralna pretilost i povišena glukoza) uključujući 19 kvantitativnih svojstava ispitana je povezanost s naglaskom na analizu pojedine sastavnice. Nakon toga primijenjena je multivarijatna analiza koja je ispitala odnose osam glavnih sastavnica iz šest glavnih domena. U europsko-američkoj populaciji, identificirani su značajni SNP predstavljajući 15 lokusa s  $p < 5 \times 10^{-8}$ . Mnogi od tih lokusa bili su povezani samo s jednim svojstvom. Uz već poznate lokuse poput *FTO* i povezanosti s centralnim tipom debljine, identificirana su i tri nova lokusa u ili blizu *APOC1*, *BRAP* i *PLCG1* povezana s više fenotipskih domena. Najjači novi pleiotropni signal je uočen za rs4420638 ( $p = 1,7 \times 10^{-57}$ ), lociran blizu *APOC1*, a povezuje se s povišenom glukozom, aterogenom dislipidemijom, vaskularnom upalom i centralnom pretilosti. Ako se ovi pleiotropni lokusi potvrde u replikacijskim studijama mogu pomoći u karakterizaciji poremećene metaboličke regulacije te definiranju ciljeva za terapijske intervencije.

Provedena je studija GWA za MetS i njegove sastavnice u finskoj populaciji (2637 ispitanika s MetS i 7927 kontrolna ispitanika) te su prikupljeni podaci transkriptoma i NMR-om dobiveni metabolomski podaci. Nadalje, pomoću faktorske analize testirana je povezanost lokusa s višestrukim sastavnicama MetS te je izračunat zbroj rizika za MetS (23). Potvrđena je povezanost od ranije poznatog lipidnog lokusa, regija genskog klastera *APOA1/C3/A4/A5* (SNP rs964184) povezana s MetS. Povezanost je dalje potkrijepljena analizom serumskih metabolita, gdje je ustanovljena veza između rs964184 i VLDL, TG i HDL metabolita ( $p = 0,024 - 1,88 \times 10^{-5}$ ). Također su potvrđena već ranije identificirana 22 lokusa povezana s pojedinačnim sastavnicama MetS (prikaz 2). Najčešće s radilo o povezanosti s lipidnim fenotipovima.



Prikaz 2. Povezanost SNP s fenotipovima MetS.

Dijagram prikazuje povezanost 22 najznačajnija SNP dobivena u studiji GWA analizom sastavnica MetS. Četiri najznačajnija SNP iz analize sastavnica TG/HDL/opseg struka i pet SNP sa značajnom povezanosti dobivenom analizom sastavnica TG/HDL/opseg struka/HOMA-IR (isključeni su preklapajući SNP). Boje odgovaraju beta vrijednostima veličine učinka (engl. *effect size*) za rijetke alele SNP (vrijednosti iznad 0,2 su zabilježene kao 0,2 i vrijednosti ispod -0,2 kao -0,2, pri čemu se pozitivne vrijednosti odnose na rizični učinak, a negativne vrijednosti na protektivni učinak). Psi-grijednosti za testove se izražavaju kao: \* $P < 0,01$ ; \*\* $P < 1 \times 10^{-4}$ ; \*\*\* $P < 1 \times 10^{-6}$ ; \*\*\*\* $P < 5 \times 10^{-8}$ . HDL - lipoprotein visoke gustoće; MetS - metabolički sindrom, status slučajevi-kontrole; TG - trigliceridi; faktor F1 - TG/HDL/opseg struka; faktor F2 - TG/HDL/opseg struka/HOMA-IR; GLU - glukoza; DBP - dijastolički krvi tlak; faktor F3 - SBP/DBP faktor krvnog tlaka; SBP - sistolički krvni tlak; INS - inzulin; HOMA\_IR - homeostatski model procjene inzulinske rezistencije (preuzeto od Kristiansson i sur.) (23)

## 2.2. Fino mapiranje i funkcija genskih varijanti povezanih s debljinom

Da bi se bolje razumjeli biološki procesi koji su u osnovi povezanosti između neke genetičke varijante i pretilosti, treba identificirati uzročni gen i njegovu funkcionalnu varijantu. SNP

povezan s određenim fenotipom samo pokazuje da je ta varijacija u regiji povezana s ishodom; u većini slučajeva nije ispitana uzročna varijanta, već varijanta u visokoj neravnotežnoj povezanosti s uzročnom varijantom. U svrhu otkrivanja uzročne varijante, mogu se primijeniti različiti analitički pristupi. Jedan, nazvan strategijom finog mapiranja (engl. *fine-mapping strategy*) podrazumijeva ponovno sekvenciranje poznate regije da bi se mapirale sve varijante. Otkrivena varijanta može se ispitati i u većem uzorku sa svrhom validacije i s ciljem sužavanja područja gdje se očekuje da je smještena, na osnovi dobivenog najjačeg signala. Drugi alternativni pristup, koji do sada nije korišten u većoj mjeri, podrazumijeva kombiniranje podataka dobivenih za različite etničke skupine koje bi mogle imati različitu haplotipsku strukturu. Primjer za takav pristup je ispitivanje regije za *FTO* u uzorku afro-američke populacije (24).

Mnogi SNP identificirani u GWAS su smješteni u nekodirajućim DNA unutar ili između gena. Nekodirajuće varijante DNA mogu biti uključene u transkripcijsku i translacijsku regulaciju proteinkodirajuće sekvence. Da bi se ustanovilo mijenjaju li varijante ekspresiju gena, kvantitativno se određuje količina transkripata RNA u tkivu od interesa i svodi na broj minornih alela. Problem u ovom pristupu nastaje u slučaju nedostupnosti relevantnog tkiva, u slučaju pretilosti uzorci iz humanog tkiva središnjeg živčanog sustava (SŽS) su često nedostupni.

Većina SNP za koje je utvrđena povezanost u studijama GWA locirana je u regijama s nekoliko gena, premda ima i primjera gdje se radi o specifičnim genima za koje je potvrđena veza s pretilosti npr. u lokusima *MC4R* i *POMC*. Nekoliko od uzročnih gena za pretilost su visoko eksprimirani ili se zna da djeluju u SŽS, naglašavajući kao u slučaju rijetkog monogenetskog oblika pretilosti, ulogu SŽS u podložnosti za debljinu. Za mnoge susceptibilne gene odgovorne za pretilost u ljudi se vjeruje da djeluju primarno na centralnu regulaciju uzimanja hrane. Genski kandidati za BMI identificirani putem GWAS imaju visoku ekspresiju u hipotalamusu, centralnom mjestu regulacije apetita.

Zaključno možemo reći, u većini s pretilosti povezanim lokusima, uzročni gen nije uvijek identificiran, a mehanizmi djelovanja mnogih odgovornih gena još nisu sasvim razjašnjeni.

### 2.2.1. FTO

Za nekoliko je SNP u lokusu *FTO* dokazana povezanost sa osobinama povezanima s pretilošću u studijama GWA. Gen *FTO* se povezuje s količinom masti i debljinom. Smatra se da je uključen u posttranslacijsku modifikaciju, popravak DNA i metabolizam masnih kiselina. Točna funkcija proteina je još uvijek nepoznata. Ipak istraživanja na životinjskim modelima upućuju da gubitak *Fto* u miša ima jak utjecaj na energetske homeostazu, može dovesti do postnatalnog zaostajanja u rastu, značajnog smanjenja masnog tkiva i mršavosti (25). Mršavost u *Fto* deficijentnih miševa nastaje kao posljedica povećanog rasipanja energije, usprkos smanjenoj spontanoj fizičkoj aktivnosti i povećanom unosu hrane. U tih miševa je također povećan i mortalitet. Nasuprot tome miševi s povećanom ekspresijom *Fto* imaju povećanje tjelesne mase i masti, neovisno o prehrani. Rezultati studija sugeriraju da je povećanje tjelesne mase prvenstveno rezultat povećanog unosa hrane. Štoviše, s povećanom ekspresijom *Fto* uz prehranu bogatu mastima razvijaju netoleranciju glukoze. *Fto* je u značajnoj mjeri izražen u mozgu, naročito u hipotalamusu, ključnoj regiji za kontrolu apetita. Saznanja da selektivna modulacija razine *Fto* u hipotalamusu u miša može utjecati na uzimanje hrane podudara se s objavljenim rezultatima o utjecaju alela *FTO* na navike jedenja u ljudi.

### 2.2.2. MC4R

Receptor 4 melanokortina (*MC4R*) je s G - proteinom spregnuti receptor i izražen je u mozgu i ima brojne uloge u regulaciji apetita, kardiovaskularnoj funkciji, homeostazi glukoze i lipida, reprodukciji, ovisnosti, boli i raspoloženju. U eksperimentalnim pokusima na životinjama inaktivacija receptora rezultira sindromom debljine uz hiperfagiju, hiperinzulinemiju, hiperglikemiju, pojavu debljine u zreloj dobi i linearnim povećanjem rasta (26,27). Studije na ljudima su pokazale da mutacije u genu *MC4R* mogu biti uzrokom monogenske, ali i obične poligenske debljine.

### 2.2.3. GIPR

Za razliku od *FTO* i *MC4R*, čiji se glavni učinci dešavaju na razini hipotalamusa, gen *GIPR*, koji kodira receptor za gastrički inhibitorni polipeptid (GIP), predstavlja mehanizam kojim učinci na periferiji mogu imati ulogu u nastanku obične debljine. Gastrički inhibitorni

polipeptid je hormon izražen u duodenumu i crijevima i pomaže u stimulaciji sekrecije inzulina nakon uzimanja hrane. Varijante gena *GIPR* se povezuju s poremećenom sekrecijom inzulina, smanjenjem BMI i opsega struka te mršavosti. Smanjenje BMI gotovo u potpunosti može neutralizirati učinke oštećene sekrecije inzulina na rizik razvoja T2DM.

#### **2.2.4. PPAR**

Transkripcijski faktori PPAR ( $PPAR\alpha$ ,  $PPAR\delta$  i  $PPAR\gamma$ ) pripadaju super-obitelji jezgrenih receptora. Nakon vezanja određenog liganda tvore heterodimere s još jednim jezgrenom receptorom, receptorom za retinoide X (engl. *retinoid X receptor*, RXR). Taj se heterodimer tada veže za elemente odgovora unutar promotorske regije specifičnih-ciljnih gena inducirajući gensku ekspresiju između ostalih i gena uključenih u metabolizam lipida i glukoze, transport masnih kiselina, diferencijaciju adipocita i upalu. Receptor za aktivator proliferacije peroksisoma tip  $\gamma$  –  $PPAR\gamma$  (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) je lociran na kromosomu 3p25, a kodira transkripcijski faktor uključen u ekspresiju velikog broja gena. Zbog alternativnog spajanja mRNA (engl. *splicing*), pojavljuju se dvije izoforme proteina  $PPAR\gamma1$  i  $PPAR\gamma2$ . Dok se  $PPAR\gamma1$  nalazi posvuda u tijelu,  $PPAR\gamma2$  je uglavnom prisutan u masnom tkivu i crijevima. U ligande  $PPAR\gamma$  ubrajamo različite endogene spojeve poput prostaglandina PGJ2, linolne i arahidonske kiseline te egzogene spojeve poput tiazolidindiona i nesteroidnih protuupalnih lijekova. Tijekom diferencijacije preadipocita u adipocite dolazi do indukcije  $PPAR\gamma$  koja je najizraženija u bijelom i smeđem masnom tkivu. Izoforme  $PPAR\gamma$ , velik broj ciljnih gena koje regulira, ligandi i koregulatori doprinose složenosti njegove funkcije. Uz to i genska varijabilnost  $PPAR\gamma$  utječe na ekspresiju ciljnih gena. Između više varijanata *PPAR $\gamma$*  najviše je u epidemiološkim studijama istraživani polimorfizam Pro12Ala (rs1801282). Za supstituciju prolina u alanin u kodonu 12 ustanovljeno je da doprinosi modulaciji transkripcijske aktivnosti. Dokazana je povezanost varijanti *PPAR $\gamma$*  sa debljinom, BMI i šećernom bolesti. Najnovija istraživanja uloge polimorfizama *PPAR $\gamma$*  upućuju na važnost ispitivanja interakcija polimorfničkih varijanti gena s ciljnim genima (poput *LPL*, *IL-6*, *ATIR*, *APOE*) jer su uzajamni učinci na različita fenotipske osobine MetS premašivali učinke pojedinačnih gena (28). Nedostatak  $PPAR\gamma$  ima jak utjecaj na lipidnu homeostazu i time mijenja inzulinsku osjetljivost. Interakcije gena te gena i okoliša (dijeta, tjelovježba) mogu značajno modulirati učinke  $PPAR\gamma$  na rezultirajući fenotip.

### **2.2.5. Predviđanje rizika**

S obzirom da je utjecaj različitih genskih lokusa povezanih s BMI malen, u prediktivnim studijama često se koristi zbir genetičkih rizika. Kako su i ti kumulativni učinci često maleni, prediktivna snaga je ograničena. Postoji veliki nesrazmjer između procijenjene nasljednosti neke osobine i do sada otkrivenih genskih varijanti povezanih s tom osobinom. Otkivanjem novih lokusa očekuje se smanjivanje tog nesrazmjera, što će pridonijeti boljoj predikciji rizika. U tijeku su i nova istraživanja genetičke osnove pretilosti sa svrhom prikupljanja novih podataka u studijama GWA. Povećanje broja ispitanika će u konačnici rezultirati većim brojem novootkrivenih validiranih genskih lokusa podložnosti za debljinu. Drugi pristupi u istraživanjima, uključujući sekvenciranje čitavog genoma i egzona će dodatno poboljšati otkrivanje novih varijanata povezanih s debljinom. Te su metode posebno prikladne za traženje rijetkih varijanti gena, ujedno mogu otkriti lokuse koji ranije nisu bili povezivani s debljinom. Ipak, te su metode još uvijek skupe i proći će još neko vrijeme da bi se sekvencirao veliki broj uzoraka, potreban za pouzdanu statističku procjenu, ali predviđanja su da će postati dominantne u istraživanjima genomike debljine.

## 3. Interakcije gena i okoliša

---

### 3.1. Okolišni čimbenici povezani s metaboličkim sindromom

Za okolišne čimbenike rizika za razvoj MetS karakteristična je njihova međuovisnost i isprepletenost. Tako je pretilost povezana i s načinom prehrane i s razinom tjelesne aktivnosti, a socioekonomski pokazatelji povezani su s gotovo svim rizičnim čimbenicima za razvoj MetS, ali i kardiovaskularnih bolesti.

Uz MetS se kao i za druge bolesti povezane s pretilošću veže hipoteza o „štedljivom genu” (engl. *‘thrifty gene’*) prema kojoj su ponavljajuća nestašica hrane i glad u ljudskoj povijesti doveli do selekcije alela koji su u razdobljima nestašice hrane osobama sa suviškom masnog tkiva osiguravale najbolje izgleda za preživljavanje, međutim u današnje doba izobilja hrane te genske varijante čine predispoziciju za razvoj debljine. Ipak, noviji podaci postavljaju ovu hipotezu upitnom, jer upućuju da smrt kod gladovanja nastaje prvenstveno zbog infekcije, a ne deplecije masnih zaliha.

Okolišni čimbenici imaju važnu ulogu u nastanku MetS pri čemu visokokalorična prehrana i sjedeći način života imaju vrlo bitnu ulogu. Međutim, okolišne čimbenike je teško proučavati u ljudi. Pa i u slučajevima precizne procjene prehrane i tjelesne aktivnosti, interakcije s genetičkim čimbenicima je teško valorizirati jer ne postoje dvije osobe, s izuzetkom identičnih blizanaca koje imaju isto genetičko ustrojstvo.

Trenutno ne postoji konsenzus o najprikladnijim prehranbenim preporukama za prevenciju i liječenje MetS. Pristup „jedna veličina odgovara svima“ značajno pojednostavljuje pristup te se temelji na pretpostavci da nema interindividualnih razlika (8). Opće preporuke uključuju smanjenje pretilosti, povećanje tjelesne aktivnosti i konzumiranje antiaterogene prehrane (29). Prehranbena intervencija u prevenciji poligenih multifaktorijalnih bolesti kompleksan je i ambiciozni cilj koji zahtjeva ne samo znanje kako pojedini hranjivi sastojak utječe na biološki sustav, već i kako će kompleksna mješavina hranjivih sastojaka ulaziti u interakcije.

Analiza prehranbenih obrazaca, a ne pojedinačnih hranjivih tvari i hrane, je idealan pristup za ispitivanje učinka sveukupne prehrane sa sinergijskim djelovanjem hranjivih sastojaka pojedinog tipa prehrane. Jedan obrazac prehrane poznat po svojim kardioprotektivnim učincima je mediteranski tip prehrane. Mediteransku prehranu odlikuje: 1) obilna uporaba maslinovog ulja; 2) visoka konzumacija biljne hrane (voće, povrće, mahunarke, žitarice, orašasti plodovi i sjemenke); 3) često, ali umjereno konzumiranje vina; 4) umjerena konzumacija ribe, plodova mora, fermentiranih mliječnih proizvoda, peradi i jaja; i 5) niska



potrošnja crvenog i prerađenog mesa i slatkiša (30). Nedavno je ustanovljeno da je za prevenciju i/ili poboljšanje svih metaboličkih abnormalnosti MetS važnija vrsta masnoće od udjela ukupnih kalorija iz masti koja se konzumira. Visok postotak mononezasićenih masnih kiselina (engl. *Monounsaturated Fatty Acids*, MUFA) i polinezasićenih masnih kiselina (engl. *Polyunsaturated Fatty Acids*, PUFA), kao i niski omjer zasićenih:mononezasićenim masnim kiselinama su glavne karakteristike mediteranske prehrane. Dokazano je da MUFA, posebno oleinska kiselina najzastupljenija u djevičanskom maslinovom ulju, pokazuju mnoge pozitivne učinke na lipidni profil, razinu glukoze i inzulinsku osjetljivost. Na isti način, PUFA, uglavnom prisutne u ribljem ulju, ulju nekih sjemenki i orašastim plodovima, imaju jaka protuupalna svojstva (31).

Dvije intervencijske studije su pokazale zaštitne učinke mediteranske prehrane na kardiovaskularne čimbenike rizika kod ispitanika s MetS u Italiji (29) te u Francuskoj (30). Nadalje, blagotvorni učinak mediteranske prehrane na MetS i njegove pojedine komponente potvrđen je i u nedavno objavljenom meta-analizi koja je uključivala 50 studija s ukupnim brojem od oko 1,5 milijuna ispitanika (34).

### **3.2. Metabolički sindrom kao rizični čimbenik za razvoj bolesti**

MetS se snažno povezuje s kardiovaskularnim bolestima i dijabetesom tipa 2, a rizik je 2-5 puta veći i u muškaraca i u žena te je dokazan u različitim populacijama. Podaci iz različitih studija ističu da osobe s nekoliko rizičnih čimbenika udruženih s MetS imaju višestruko povećan rizik za kardiovaskularne bolesti u usporedbi s osobama koje imaju jedan ili niti jedan rizični čimbenik. Na primjer, nedijabetičar, koji ima istovremeno povećan apoB, male guste LDL čestice i hiperinzulinemiju ima 20 puta veći rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti u razdoblju od 5 godina u usporedbi s osobom bez tih metaboličkih poremećaja. Druge su studije pokazale da je rizik povezan s hipertrigliceridemijom u značajnoj mjeri moduliran prisutnošću ili odsutnošću drugih komponenata MetS. Rizik od kardiovaskularnih bolesti raste 13 puta u osoba s umjerenom hipertrigliceridemijom ako istovremeno imaju povišene razine apoB, snižene razine HDL-C i povišene koncentracije inzulina. Ovi podaci jasno ukazuju da MetS, bez obzira na definiciju može predstavljati značajno veći rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Do sada nije otkriven genetički čimbenik povezan sa svim komponentama MetS. Razlog može biti u nedovoljnoj snazi analiza, jer geni koji moduliraju pojedinačne puteve mogu neizravno utjecati na osobine poput razine lipida ili krvni tlak. Neke

osobine poput krvnog tlaka, imaju malo ili nijedan lokus koji je dosegao značajnost na razini genoma, dok za druge komponente identificirani lokusi objašnjavaju manje od 10% varijabilnosti te osobine. Kako većina sastavnica MetS ima nasljednost od približno 30%, do sad otkriveni geni objašnjavaju samo mali dio genetičke komponente. Većinu preostalih gena bit će teško identificirati zbog njihovog skromnog utjecaja na pojedine sastavnice MetS, složenosti njihovih interakcija te zbog prisustva rijetkih varijanti gena.

### **3.3. Genetička osnova za preferenciju određene hrane**

Iako se prosječan odgovor na prehrambene intervencije može predvidjeti za određene skupine pojedinaca, specifičan odgovor svakog pojedinca u skupini značajno varira. Poznato je da brojne genetičke varijacije utječu na toleranciju hrane i potrebu za određenim hranjivim tvarima, što je dovelo do razvoja nove discipline - prehrambene genomike i povećalo mogućnost personaliziranog pristupa temeljenog na genotipu pojedinca s ciljem da se osigura optimalna prevencija i liječenje bolesti povezanih s prehranom (35). Prehrambena genomika je relativno mlada znanost koja se brzo razvija i kombinira molekularnu biologiju, genetiku i nutricionizam.

#### **3.3.1. Kratka povijest znanosti o prehrani**

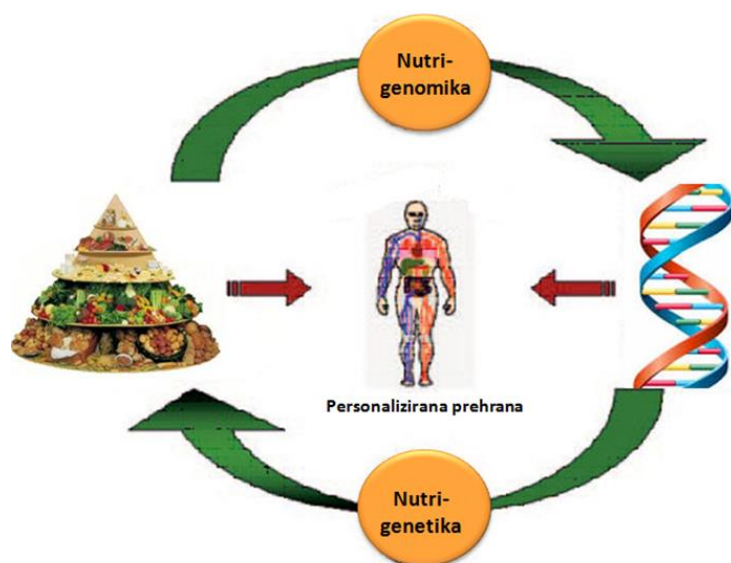
Počeci prehrambene genomike sežu još u doba prije Krista, kada je Lukrecije svojom rečenicom „Što je nekome hrana, drugome je otrov“ ukazao na interindividualne razlike u odgovoru na prehrambene čimbenike i njihove učinke na ljudsko zdravlje. U novije vrijeme, jedno od prvih izvješća koja opisuju interakciju između gena i prehrane potječe iz 1945. godine. Sam pojam nutrigenomika se pojavljuje mnogo kasnije, 1975. godine u knjizi dr. R.O. Brennana „Nutrigenetics: New Concepts for Relieving Hypoglycemia“ (36). Međutim, tek 1980. godine razvojem tehničkih kapaciteta za ispitivanje specifičnih gena i identificiranje njihovih varijantnih oblika stvoren je temelj za nutrigenomička istraživanja. Jedna od prvih referenci u znanstvenoj literaturi koja spominje pojam prehrambena genomika je iz 1999. godine (37). Danas pretraživanje PubMed baze podataka pomoću ključne riječi „nutrigenomics“ rezultira s 1229 radova, počevši od 2001. Dovođenjem Projekta Humanog Genoma 2003. godine te napretkom metoda molekularne biologije i biotehnologije uz

sofisticirane statističke i računarske metode, stvoreni su uvjeti za opsežne studije, u kojima se ispituje povezanost velikog broja genskih varijanti s različitim fenotipskim osobinama.

Primjena moderne nutrigenomike započela je sa komercijalizacijom dodataka u prehrani. Uz to, neki laboratoriji širom Sjedinjenih američkih država započeli su s marketinškom kampanjom genotipizacije, odnosno prodajom DNA testova (tzv. „Direct-to-Consumer“ testovi) i naknadnim savjetovanjem za prehranu. Ove usluge su dostupne osobama širom svijeta putem Interneta ili maloprodaje i pokazalo se da postoji rastuća potražnja za personaliziranim prehranbenim savjetima. Veliki problem predstavlja to što se ti genski testovi nude bez intervencije liječnika te mnogi od njih nisu prošli proces validacije niti su odobreni od strane Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) ili drugih regulatornih tijela.

## 4. Nutrigenomika i nutrigenetika

U prehrabenoj genomici se koriste dva pojma: nutrigenomika i nutrigenetika, koji s različitim pristupima pokušavaju razjasniti interakciju između prehrane i gena, ali imaju zajednički krajnji cilj - optimizirati zdravlje kroz personalizaciju prehrane (Slika 2). Nutrigenomika ispituje učinke nutritivnih čimbenika na ekspresiju i regulaciju gena. Nutrigenetika s druge strane se odnosi na utjecaj genetičkog ustrojstva pojedinca na individualni odgovor na razne prehrabene hranjive tvari (38).



Slika 2. Nutrigenomika i nutrigenetika (preuzeto od Mutch i sur.) (39)

Nutrigenetika se uglavnom fokusira na potencijalne učinke polimorfizama jednog nukleotida SNP, varijacije u DNA sekvenci koje čine 90% svih ljudskih genetičkih varijacija. Prehrabeni čimbenici mogu različito mijenjati učinak jednog ili više SNP na povećanje ili smanjenje rizika bolesti (40). Prisutnost osjetljivih (engl. *susceptibility*) SNP ne mora nužno dovesti do razvoja bolesti. Treba nadalje uzeti u obzir da određeni SNP može značiti povećanu osjetljivost/sklonost ili zaštitne učinke (41). MetS je fenotipski vrlo složen stoga su nužne genomske studije s velikim brojem ispitanika za relevantno utvrđivanje njegovih genetičkih odrednica. U velikom *Lipgene* projektu koji se provodio u 25 istraživačkih centara u Europi, identificirano je više od 800 relevantnih SNP u 140 ključnih gena, potencijalno uključenih u razvoj MetS (42).

Nutrigenomika je dobar primjer integriranih “omika” jer uključuje discipline kao što su transkriptomika, proteomika i metabolomika, što uključuje razumijevanje i primjenu velikog

broja metodologija i tehnika. Premda su nutrigenomika i nutrigenetika relativno mlade grane genetike, one se primjenjuju zapravo već desetljećima u slučaju nekih rijetkih monogenih bolesti, primjerice fenilketonurije ili galaktozemije, a sada se pokazalo da imaju potencijal osigurati osnovu za personalizirane prehrambene smjernice temeljene na genetičkoj osnovi pojedinca i u slučaju multifaktorijskih poremećaja prije same kliničke manifestacije (43). Genetička osnova multifaktorijskih bolesti se vrlo često ne manifestira u promjeni jednog gena već je posljedica kombinacije velikog broja molekularnih promjena stoga se istraživanja moraju provoditi modernim tehnikama koje omogućavaju istovremenu identifikaciju i do 500 000 SNP po pojedincu.

U opservacijskim studijama, pogreške vezane uz procjenu prehrane mogu ozbiljno ograničiti snagu studije. To može biti posebno značajno u slučajevima kada je uloga interakcije gen-dijeta relativno skromna. Kao alternativni pristup, randomizirane intervencijske studije mogu ponuditi snažnije dokaze o ulozi genskih obilježja na prehrambeni odgovor. U takvim studijama, prehrambeni čimbenici najčešće su precizno definirani i intervencije su detaljno propisane. Osim toga, postupak randomizacije minimizira potencijalne sustavne pogreške koje mogu ozbiljno utjecati na dobivene interakcije gen-dijeta (2).

Nekoliko studija je ispitivalo interakcije između unosa energije i gena koji su uključeni u regulaciju energetske bilance i metabolizam masnog tkiva. Corella i sur. (44) su ispitivali povezanost između funkcionalnog polimorfizma *APOA2* 265T>C i unosa hrane i otkrili da je ukupan unos energije bio statistički viši kod nositelja genotipa CC u odnosu na nositelje alela T. Također, ukupni unos masti i proteina bio je statistički veći kod nositelja genotipa CC. U nedavnoj presječnoj studiji (engl. *cross-sectional study*), kod stanovništva Zapadnog Meksika, varijanta gena *CD36* (rs1761667) je bila povezana s višim unosom masti i višom razinom kolesterola (45). Prado-Lima i sur. (46) su na uzorku od 240 ispitanika pokazali vezu između polimorfizma T102C gena za serotoninški receptor *5-HT2A* i sklonosti određenoj hrani: ispitanici s genotipom 102TT unosili su svojom prehranom više proteina od ispitanika s genotipom CC ili TC.

Neke studije su ispitivale međuovisnost genskih varijanti i unosa ugljikohidrata. Za polimorfizme Ile191Val u genu *TAS1R2* i Thr110Ile u genu *GLUT2* je testirana i dokazana povezanost s varijabilnom konzumacijom šećera u 2 različite populacije (ispitanici s i bez šećerne bolesti tipa 2) (47,48).

Pirastu i sur. (49,50) su proveli GWA studiju, s ciljem otkrivanja genetičke osnove za preferenciju određene vrste hrane. U studiju je bilo uključeno 4066 ispitanika iz raznih dijelova Europe i Središnje Azije kako bi se dodatno potvrdio nalaz. Identificirano je 17 nezavisnih gena vezanih uz sklonost određenim namirnicama, uključujući artičoke, slaninu, kavu, radič, tamnu čokoladu, plavi sir, sladoled, jetra, ulje ili maslac na kruhu, sok od naranče, jogurt, bijelo vino i gljive.

Ustanovljeno je i da već spomenuti gen za FTO (engl. *fat mass and obesity-associated gene*) također utječe na regulaciju apetita i unosa hrane. Prisutnost genskih varijanti u različitim populacijama snažno je povezana sa povećanim rizikom od pretilosti i šećernom bolesti tipa 2 (51,52). Kako bi bolje razumjeli mehanizme podložnosti debljini, znanstvenici su ispitivali razlike u prehranbenim navikama unosa hrane kod djece sa i bez te genske varijante (53). U slučaju neograničenog pristupa hrani, djeca nositelji alela A (varijanta povezana s pretilošću) konzumirala su više kalorija. Važno je bilo i zapažanje da je veći unos energije bio postignut ne zbog povećane količine konzumirane hrane, već zbog odabira kaloričnijih namirnica. Nadalje, kod nositelja osjetljivog alela A zabilježena je znatno veća konzumacija keksa i kolača, a manja konzumacija bezalkoholnih pića (54), te veći unos proteina (55) u odnosu na nositelje TT genotipa. Još jedna studija je izvijestila da je gubitak težine uslijed konzumacije mediteranske prehrane u razdoblju od tri godine bio značajno niži kod nositelja A alela u odnosu na homozigote za alel T (56).

U literaturi postoje kontradiktorna izvješća o ulozi polimorfizma *AT1R* 1166A>C koji se povezuje s različitim fenotipskim osobinama MetS. U našem prethodnom istraživanju je ustanovljena statistički značajna povezanost između tipa prehrane te triglicerida, opsega struka i sistoličkog krvnog tlaka te genotipa *AT1R* 1166A>C kod ispitanika s MetS (57). Mediteranski ili mješoviti tip prehrane bio je povezan s nižim vrijednostima triglicerida (OR=0,57; 95% CI:0,33-0,97) i opsega struka (OR=0,91; 95% CI:0,87-0,95) te s nižim vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka (OR=0,96; 95% CI:0,93-0,98). S nutrigenetičkog stajališta ističemo nalaz prema kojem je, uz kontrolu drugih varijabli, mediteranska ili mješovita prehrana bila učestalija kod nositelja genotipa *AT1R* 1166AC ili CC u odnosu na genotip *AT1R* 1166AA (OR=2,24; 95% CI:1,24-4,05).

U slučaju gena *AT1R* treba imati na umu pleiotropnu ulogu koju renin-angiotenzinski sustav (RAS) ima u ljudskom organizmu. RAS preko AT1R regulira različite hemodinamske procese (homeostazu tekućine, stvaranje aldosterona, bubrežnu funkciju, kontrakciju glatkih mišića

krvnih žila) i nehemodinamske fiziološke odgovore (indukciju citokina, stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva, stimulaciju sinteze kolagena, apoptozu i hipertrofiju). Nehemodinamsko djelovanje angiotenzina II ima središnju ulogu ne samo u etiologiji povišenog krvnog tlaka već i u patofiziologiji hipertrofije i zatajenja srca, zadebljanja krvnih žila i ateroskleroze. U slučaju našeg nalaza ne smije se zanemariti niti uloga koju RAS ima u patofiziologiji debljine. Angiotenzin II inhibira adipogenu diferencijaciju i stoga se pretpostavlja da blokada sustava RAS pospješujući diferencijaciju adipocita može pomoći u preveniranju procesa koji dovode do razvoja debljine i šećerne bolesti.

Analizirajući sve do sada objavljene studije alel 1166C se u više studija drži rizičnim čimbenikom za esencijalnu hipertenziju (58), sistolički krvni tlak, infarkt miokarda, hipertrofiju lijevog ventrikula (bolesti koronarnih arterija), preeklampsiju i moždani udar i povećanu razinu oksidativnog stresa u zatajenju srca (59). Prema navedenim nalazima možemo komentirati da su nosioci rizičnog alela i time genetičke predispozicije za razvoj niza poremećaja koji uključuju i MetS i sve njegove posljedice, razvili prilagodbu odabirom zdravijih namirnica i time stvorili preduvjete za smanjenje rizika od štetnih učinaka zbog genetičkog ustrojstva.

Objavljeni su i drugačiji nalazi u kojima alel 1166C nije rizični, već zaštitni alel. Tako prema drugima (60) koji su u ispitanika s MetS testirali povezanosti s *AT1R*, genotip 1166CC je predstavljao genetičku predispoziciju za povoljne učinke na antropometrijska i metabolička svojstva, a koja su dalje važna u procjeni kardiovaskularnog rizika. U švedskoj studiji (61) genotip 1166AA se navodi kao rizični čimbenik za razvoj moždanog udara.

I drugi autori također opisuju kako varijante gena mogu utjecati/odrediti prehrambene navike odnosno odabir vrste namirnica. Ispitivanjem polimorfizma *PPAR $\gamma$*  Pro12Ala i varijante Glu27Glu u beta 2-adrenergičkom receptoru, ustanovljeno je da su nositelji oba varijantna alela češće uzimali veće količine PUFA te su više gubili na težini (62). U studiji McCaffery i suradnika (63) rizični alel gena *FTO* (rs1421085) se povezuju s učestalijom konzumacijom hrane tijekom dana ( $p=0,001$ ) a učinak je perzistirao i nakon prilagodbe za tjelesnu masu ( $p=0,004$ ). Nadalje, rizične varijante gena *BDNF* su bile povezane s češćim konzumiranjem mliječnih proizvoda, mesa, jaja, orašastih plodova i grahorica ( $p<0,004$ ). Za rizični alel gena *SH2B1* (rs4788099) ustanovljena je povezanost s više obroka mliječnih proizvoda ( $p=0,001$ ), dok je rizični alel gena *TNNI3K* (rs1514176) bio povezan s značajno manjim udjelom energije dobivene iz bjelančevina ( $p=0,002$ ). Autori na kraju zaključuju da različite genske varijante koje se povezuju s debljinom mogu utjecati na odabir i količinu namirnica pojedinaca s

prekomjernom tjelesnom masom ili debelih osoba s T2DM. Osim u *FTO*, nekoliko je drugih polimorfizama locirano u ili blizu gena povezanih s regulacijom apetita (64), a pet gena identificiranih u istraživanjima debljine (*SH2B1*, *KCTD15*, *MTCH2*, *NEGR1* i *BDNF*) povezuju se s razinom makronutrijenata preuzetih iz hrane (65).

U populacijskoj studiji *Malmo Diet and Cancer Study* sa oko 30 000 ispitanika željelo se ustanoviti je li genetička podložnost za razvoj debljine povezana s prehrambenim navikama i može li vrsta namirnica modificirati genetičku podložnost (66). Najprije je ispitana povezanost između 16 SNP povezanih s BMI i pridruženim svojstvima, identificiranim u studijama GWA. Nakon toga je među nedijabetičkim ispitanicima provedena analiza povezanosti između zbira genetičkog rizika koji je uključivao 13 potvrđenih SNP i svakog pojedinačnog SNP i relativnog unosa masti, šećera, bjelančevina, vlakana te ukupnog unosa energije, te analiza interakcija s BMI i pridruženim svojstvima. GRS je snažno bio povezan s povećanim BMI, količinom masti i tjelesnom masom. Viši GRS je bio povezan s nižim ukupnim unosom energije te višim unosom vlakana. Nije uočena značajna interakcija između GRS i vrste hrane s utjecajem na BMI ili sa osobinama povezanim s debljinom. Od pojedinačnih SNP, nakon korekcije za višestruko testiranje, *NEGR1* rs2815752 je bio povezan s vrstom namirnica, dok je *BDNF* rs4923461 u interakciji s unosom bjelančevina utjecao na BMI. U zaključku autori navode da njihova studija nije pružila dokaze o glavnoj ulozi makronutrijenata, vlakana ili ukupnog energetskeg unosa u modifikaciji genetičke podložnosti za razvoj debljine. Autori ipak ističu da broj rizičnih alela kao i pojedinačni genski lokusi povezani s debljinom mogu utjecati na regulaciju unosa hrane i energije te da neki pojedinačni lokusi ipak mogu ući u interakciju s prehranom. Slične zaključke nalazimo i u publiciranim rezultatima studije MONICA/KORA s 12,462 ispitanika (67). Cilj te studije je bio ispitati povezanost genetičkih faktora s BMI te dalje istražiti i mogući utjecaj prehrambenih navika i potrošnje energije te zaključiti može li određeni način života modulirati ustanovljene povezanosti između genskih polimorfizama i BMI. Ispitana je povezanost sedam polimorfizama, ranije identificiranih putem GWAS, u ili blizu gena *NEGR1*, *TMEM18*, *MTCH2*, *FTO*, *MC4R*, *SH2B1* i *KCTD15*. Potvrđena je povezanost varijantnog alela *TMEM18* C>T (rs6548238) s nižim vrijednostima BMI te povezanost polimorfizma *FTO* G>A (rs9935401) i *SH2B1* A>G (rs7498665) s višim vrijednostima BMI. Genetičke varijante povezane s BMI nisu bile u značajnoj korelaciji s životnim navikama (tip prehrane i potrošnja energije), te također nije bilo dokaza o utjecaju životnih navika na povezanost SNP-BMI.



U drugim publiciranim istraživanjima nalazimo dokaze o interakcijama gena i nutrijenata s učinkom na varijabilnost metaboličkih procesa. Te se interakcije najčešće povezuju s modulacijom homeostaze lipida. Neki su primjeri već navedeni ranije u ovoj raspravi: 1. Visok omjer PUFA:SFA može u nositelja alela *PPAR $\gamma$*  Ala12 rezultirati smanjenjem koncentracija kolesterola i triglicerida (68); 2. Dijeta bogata MUFA može mijenjati učinke interakcija između *PPAR $\gamma$*  Pro12Ala i *PPAR $\alpha$*  Leu162Val i utjecati na koncentracije LDL kolesterola u plazmi te na udio malih gustih čestica LDL (69); 3. Visok omjer PUFA:SFA može doprinijeti smanjenju kolesterola i TG u nositelja *PPAR $\gamma$*  Ala12, dok u homozigota za *ADIPOQ* 10066 GG, dijeta bogata MUFA pridonosi povećanju adiponektina u starijoj dobi (68); 4. Niski omjer PUFA/SFA u nositelja alela Ala12 pridonosi višem BMI u odnosu na homozigotne nositelje alela Pro12, dok je u slučaju visokog dijetalnog omjera nalaz suprotan (70); 5. Prehrana bogata mastima može mijenjati učinke polimorfizma *PPAR $\gamma$*  Pro12Ala na inzulinsku osjetljivost i BMI (71,72). Mediteranska prehrana može poništiti negativne učinke alela *IL6* -174C na razvoj debljine (73).

Pregledom studija koje su se bavile interakcijom polimorfizama *IL6* i masnih kiselina iz hrane te njihovih odnosa s debljinom i serumskim lipidima može se zaključiti da dijetetske masne kiseline, naročito zasićene masne kiseline te omega-3 i omega-6 polinezasićene masne kiseline, utječu na ekspresiju gena *IL6* te mijenjaju stvaranje IL 6. Osim toga, polimorfne varijante gena također mogu promijeniti gensku ekspresiju te koncentracije citokina u plazmi, a povezuju se i s debljinom te serumskim koncentracijama lipida. Također su ustanovljene interakcije između dijetetskih masnih kiselina i polimorfizama *IL6* s utjecajem na debljinu i serumске lipide, pri čemu i količina i kvaliteta dijetetskih masnih kiselina može modulirati utjecaj polimorfizama *IL6* na debljinu i profil serumskih lipida i tako modulirati odnose genotipa i fenotipa (74,75).

U literaturi nalazimo i primjere interakcija nutrijenata i gena RAS s učinkom na ljudsko zdravlje. Primjer interakcije je i već spomenuta studija u populaciji korejske djece u kojoj je pokazana negativna korelacija između alela *ACE* D i debljine uz visok unos soli u skupini djevojčica (76).

Prema izvješćima u dostupnoj literaturi vrlo malo statistički značajnih rezultata koji ukazuju na varijabilna međudjelovanja gena i prehrane s učinkom na različite biokemijske i kliničke parametre je potvrđeno u replikacijskim studijama. Stoga su nužna daljnja istraživanja.

U Tablici 2. prikazani su rezultati nekih opservacijskih i intervencijskih studija o interakcijama gena i prehrane.

Tablica 2. Odabrane opservacijske i intervencijske studije o interakcijama gen-prehrana u ispitanika sa MetS

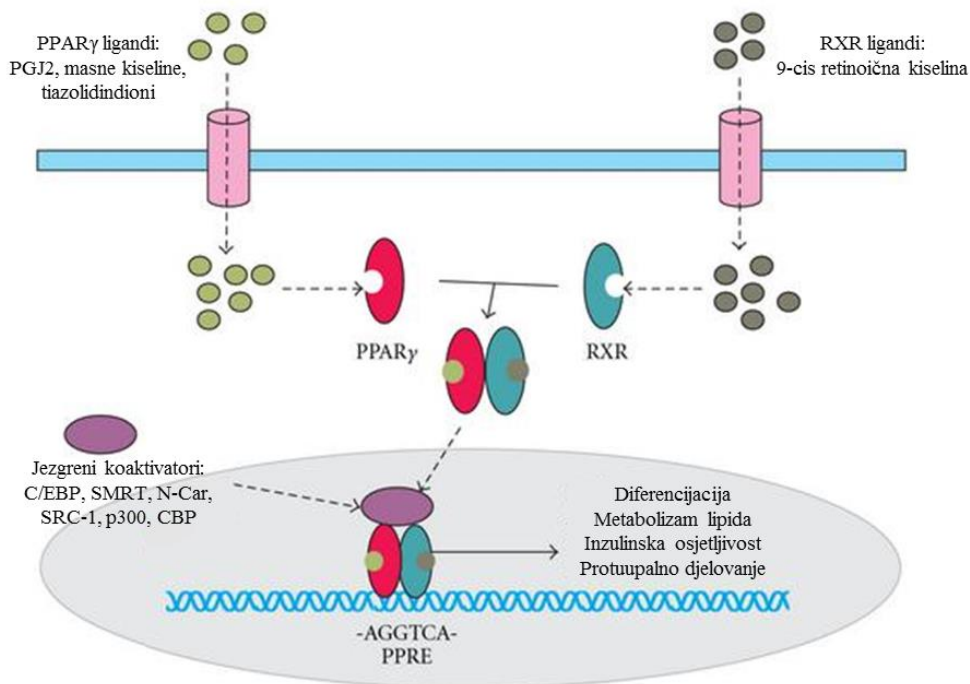
Studija	Dizajn / trajanje	Prehrambeni čimbenik	Genetički čimbenik	Ishod
Perez-Martinez P i sur. 2011 (77)	379 MetS bolesnika	Omega-3 PUFA	Glukokinaza regulatorni protein GCKR rs1260326	Nositelji C/C genotipa sa razinom n-3 PUFA iznad medijana pokazuju niže koncentracije inzulina u plazmi, C peptida, HOMA-IR i CRP, u odnosu na nositelje T alela.
Kim Y i sur. 2013 (78)	280 MetS bolesnika i 269 kontrola	Ugljikohidrati	LPL PvuII i HindIII polimorfizam	Nositelji P2H2 genotipa u najvišoj tercili unosa ugljikohidrata imaju povećane izgled visokog WC i visoki SBP.
Hosseini-Esfahani F i sur. 2015 (79)	414 MetS bolesnika i 414 kontrola	Tri prehrambena obrasca: zdravi način prehrane, Zapadni način prehrane, masno-slatki prehrambeni obrazac	APOA1/APOC3 SNP: rs5128, rs670, rs5069	Zapadnjački način prehrane i masno-slatki prehrambeni obrazac (engl. <i>fat-sweet dietary pattern</i> ) su povezani sa APOA1 i APOC3 SNP i povećanim rizikom od razvoja MetS.
Takkunen MJ i sur. 2015 (80)	962 muškarca sa MetS	PUFA	FADS1 polimorfizam rs174550	FADS1 varijanta može modulirati odnos između unosa masnih kiselina i cirkulirajućih razina dugolančanih omega-3 masnih kiselina.
Phillips CM i sur. 2012 (81)	MetS ispitanici i kontrole (n=1754)	Zasićene masne kiseline (SFA)	Transkripcijski faktor TCF7L2 polimorfizam rs7903146	Visoki unos prehrambenih SFA povećava rizik za MetS i povezan je s većom inzulinskom osjetljivošću kod nositelja T alela u odnosu na CC homozigote, a posebno nositelja T alela s najnižim unosom SFA.
Di Renzo L i sur. 2014 (82)	44 žena sa MetS / 12 tjedana	Niskokalorična uravnotežena prehrana	MTHFR C677T polimorfizam	Najveći broj ispitanika koji su reagirali na intervenciju su nositelji T alela.
Garcia-Rios A i sur. 2014 (83)	475 MetS bolesnika / jedna godina	Mediterranska prehrana (35% masnoće, 22% MUFA) vs. dijeta s manje masnoća (28% masnoće, 12% MUFA)	CLOCK SNP: rs1801260, rs3749474, rs4580704	Homozigoti za T alel pokazuju niže koncentracije inzulina u plazmi, nižu otpornost na inzulin i veću osjetljivost na inzulin.
Qi Q i sur. 2013	738 pretilih ispitanika	Četiri dijete za smanjenje tjelesne	IRSI SNP:	Dijete sa visokim udjelom masnoće mogu biti učinkovite u

(84)	/ dvije godine	težine	rs1522813, rs2943641	kontroli MetS u usporedbi s dijetom sa malim udjelom masnoće kod osoba sa A alelom polimorfizma rs1522813.
Delgado-Lista J i sur. 2013 (85)	486 MetS bolesnika / 12 tjedana	4 prehrambene intervencije: visok udio SFA, visok udio MUFA, low-fat PUFA i low-fat-high-n3 PUFA	CCAAT/enhancer-binding protein alpha (CEBPA) SNP rs12691	Prisutnost A alela polimorfizma rs12691 utječe na metabolizam glukoze kod MetS bolesnika.
Gomez-Delgado F i sur. 2014 (86)	507 MetS bolesnika / jedna godina	Mediterranska prehrana	<i>TNF-α</i> SNP: rs1800629, rs1799964	rs1800629 polimorfizam <i>TNF-α</i> gena je u reakciji sa mediteranskom prehranom na način da utječe na metabolizam triglicerida i upalu kod MetS bolesnika.
Jiménez-Morales AI i sur. 2011 (87)	57 MetS bolesnika / tri doručka bazirana na VOO	VOO sa različitim količinama fenolnih sastojaka	<i>NOS3</i> Glu298Asp polimorfizam	Koncentracije fenola u VOO u reakciji su sa <i>NOS3</i> Glu298Asp polimorfizmom te utječu na poboljšanje disfunkcije endotela kod nositelja TT genotipa.

MUFA-monounsaturated fatty acids; SFA-saturated fatty acid; PUFA-polyunsaturated fatty acid; WC-waist circumference; SBP-systolic blood pressure; VOO-virgin olive oil;

#### 4.1. Utjecaj nutrijenata na regulaciju genske ekspresije

Glavni čimbenici putem kojih hranjive tvari utječu na ekspresiju gena su transkripcijski faktori. Među najvažnije skupine „senzora na hranu“ pripada super-obitelj jezgrenih receptora. Brojni receptori ove super-obitelji vežu hranjive tvari i njihove metabolite. Primjerice, transkripcijski faktori, receptori za aktivator proliferacije peroksisoma (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR) nakon aktivacije s odgovarajućim ligandima (npr. MUFA i PUFA) stimuliraju transkripciju na način da se vežu na odzivne elemente u promotoru ciljnih gena zajedno sa svojim heterodimernim parom (Slika 3). Tijekom vezanja liganda, jezgreni receptori prolaze promjenu konformacije koja, uz cijeli niz koaktivatora i korepresora, stvara preduvjet za aktivaciju ciljnih gena (88).



Slika 3. Mehanizam djelovanja PPAR $\gamma$  receptora (preuzeto uz modifikacije od Wagner i sur.) (89)

Do danas su identificirana tri izooblika PPAR ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), a jedan od njih - PPAR $\gamma$ , je poznat po svojoj uključenosti u regulaciju otpornosti na inzulin i krvni tlak te je ključni transkripcijski regulator adipogeneze. Među brojne ciljne gene PPAR $\gamma$ , a koji mogu imati ulogu u razvoju MetS ubrajamo *LPL*, *IL6*, *ACE*, *AT1R* i *APOE*. *In vivo* ligandi PPAR $\gamma$  uključuju različite nezasićene masne kiseline i stoga se pretpostavlja da PPAR $\gamma$  može biti medijator fizioloških odgovora na lipide.

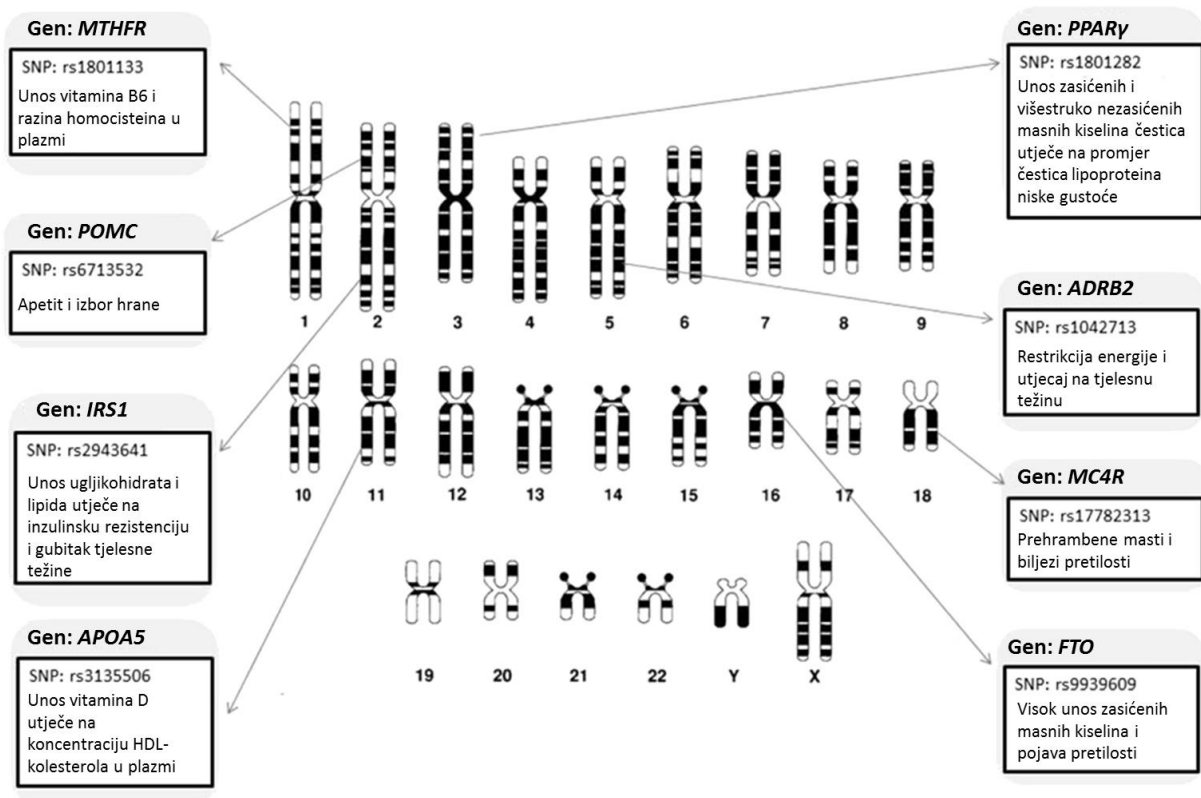
Mnoge ranije objavljene nutrigenetičke studije su se fokusirale na gene koji utječu na regulaciju PPAR $\gamma$  i drugih jezgrenih receptora. Polimorfizmi u promotorskim regijama ovih gena mogu narušiti, ili u najmanju ruku promijeniti, komunikaciju s tim transkripcijskim faktorima što dovodi do značajnih posljedica u odgovoru na prehrambene čimbenike, tj. njihove ligande (npr. PUFA). Također, polimorfizmi unutar samih faktora transkripcije imaju značajan utjecaj na način kako će svatko od nas reagirati na hranjive tvari (90). Između različitih varijanata PPAR $\gamma$  najučestaliji i najviše istraživani je polimorfizam Pro12Ala (rs1801282). U nekim studijama nositelji alela Ala su bolje reagirali na intervenciju promicanja zdravog načina života (91), dok su druge studije zabilježile povezanost ovog polimorfizma sa otpornošću na gubitak težine (92) ili bez učinka na odgovor prema intervenciji smanjenja težine (93). Utvrđeno je i da unos MUFA nije povezan s BMI kod žena koje su bile homozigotni nositelji alela divljeg tipa, dok je obrnuta korelacija s BMI uočena u nositelja varijante 12Ala (94). U španjolskoj populaciji uzimanje MUFA, uglavnom iz maslinovog ulja, rezultiralo je varijabilnostima homeostatskog modela procjene inzulinske rezistencije (HOMA-IR). Rezultati studije ukazuju na postojanje interakcije između polimorfizma Pro12Ala gena PPAR $\gamma$ 2 i prehrambenih MUFA, na način da pretile osobe s alelom Ala12 imaju veće HOMA-IR vrijednosti, osobito ako je njihov unos MUFA nizak (95). U studiji provedenoj među talijanskom normolipidemičnom pretilom djecom, autori su dokazali povezanost polimorfizma Pro12Ala s većom osjetljivošću na inzulin te s većim udjelom dugolančanih PUFA u fosfolipidima (96).

## **4.2. Nutrigenetika/nutrigenomika i javno zdravstvo**

Premda je nužno nastaviti istraživanja i potvrditi rezultate objavljenih studija, u svjetlu dosadašnjih dokaza o ulozi interakcija gen-prehrana u razvoju MetS, moguće je i s ovom razinom dokaza razmotriti važnost ovih interakcija za javnozdravstvenu praksu. Poznato je da promjena načina života i/ili prehrane ima veliku ulogu u prevenciji pretilosti, šećerne bolesti tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti.

Kako je genetički ustroj određene populacije relativno konstantan kroz mnoge generacije, modifikacije prehrambenih navika i stila života ostaju glavni pristup javnozdravstvenoj praksi za sprječavanje pretilosti i s njom povezanih bolesti. Genetička varijabilnost je važna ne samo u određivanju osjetljivosti pojedinca na bolest, već također može utjecati na odgovor pojedinca prema modifikaciji prehrane. Nove spoznaje o interakcijama gen-prehrana mogu pružiti

snažno znanstveno obrazloženje za modificiranje prehrane/stila života na personalizirani način, koji se razlikuje od tradicionalnog pristupa „jedna veličina odgovara svima“. Podaci prikupljeni o interaktivnoj ulozi gena i prehrane bi mogli olakšati javnozdravstvenim stručnjacima identificirati podskupine u kojih se očekuje značajno različiti odgovor na određeni tip preporučene dijete. Najveći doprinos u ovom kontekstu bi mogao predstavljati razvoj učinkovitijih genetički ciljanih smjernica zdrave prehrane za određene subpopulacije (2). Međutim, istodobno se nameću i etičke dileme. Ključno pitanje u kontekstu javnog zdravstva bi moglo biti hoće li primjena nutrigenetike/nutrigenomike poboljšati zdravlje svih ljudi ili će samo proširiti jaz između bogatih i siromašnih (97). Trenutno, biotehnoške kompanije koje prodaju nutrigenomičke proizvode/testove javnosti usredotočuju se na pojedinca, a njihov doprinos javnom zdravstvu se još ne može procijeniti (Slika 4). Što je još važnije, nema jasnih dokaza kolika je korist od usluga genetičkih testiranja koje se nude za potrošače odnosno u konačnici za ljudsko zdravlje u cjelini.



Slika 4. Neki primjeri povezanosti gena i nutrijenata koji se ispituju u nutrigenetičkim testovima (prema San-Crisobal i sur.) (98)

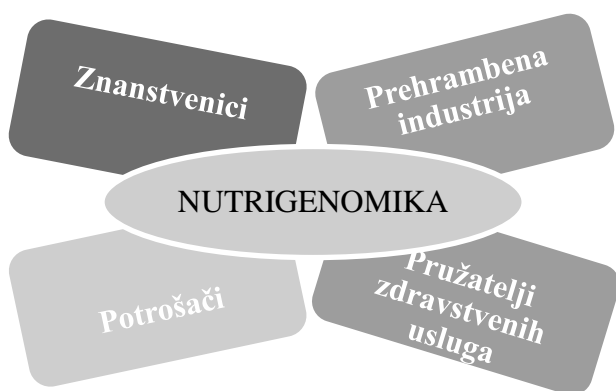
Nutrigenomika i nutrigenetika bi se mogle uključiti u strategiju javnog zdravstva kako bi se smanjila učestalost bolesti povezanih s prehranom, a kroz individualne konzultacije za

postizanje određenih ciljeva (99). Nutrigenomske strategije za poboljšanje postizanja i održavanja optimalne težine uzimaju u obzir genetički ustroj i njegovu interakciju s nutrijentima, s ciljem identificiranja ranjivih pojedinaca koji će imati koristi od raznih personaliziranih prehrambenih preporuka. Personalizirane smjernice za prehranu trenutno su usmjerene samo na liječenje nekih monogenских bolesti u kojima je jedan gen disfunkcionalan (npr. intoleranciju laktoze, fenilketonuriju, obiteljsku hiperkolesterolemiju, galaktozemiju) čija pojava se može spriječiti promjenom konzumacije određenih hranjivih sastojaka.

Glavni izazov za javno zdravstvo će biti učinkovita integracija kompleksnih nutrigenomičkih informacija, posebice za identifikaciju/liječenje kroničnih bolesti koje čine ozbiljan teret stanovništvu, a ujedno i financijski teret za zdravstveni sustav. Brojne tehnologije su dokazale njihovu kliničku vrijednost, ali da bi se informacije i preporuke ispravno koristile, javnozdravstvene ustanove zahtijevaju educirane djelatnike (100). Veliki izazov je i edukacija potrošača s ciljem bolje informiranosti i njihove svjesnosti o mogućnosti vlastitog odabira.

### 4.3. Dionici u nutrigenomici

Nutrigenomička istraživanja i uključene tehnologije zahtijevaju velike investicije koje se rijetko mogu postići od strane jednog dionika. Nutrigenomičko istraživanje je zajednički napor heterogenih dionika koji moraju kombinirati znanstvena znanja iz različitih disciplina (molekularne biologije, medicine, genomike, nutricionizma i bioinformatike) (Slika 5).



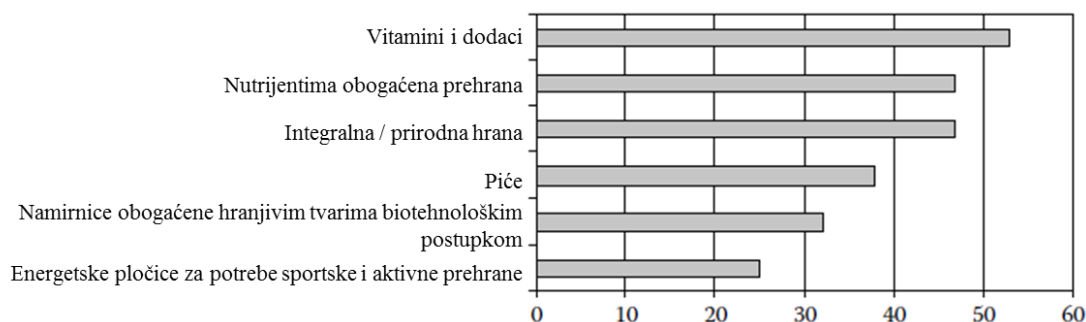
Slika 5. Dionici u nutrigenomici

Najnovije spoznaje o povoljnom utjecaju sastojaka hrane na aktivnost gena potiču komercijalni razvoj nutriceutika i funkcionalne hrane s ciljem modificiranja negativnih

zdravstvenih učinaka individualnog genetičkog profila. Istraživanja koja su u tijeku pomoći će validiranju nutrigenomičkog koncepta za odabrane gene i kontinuirano razvijati nove nutrigenomičke testove (101). Kako će potražnja za ovim novim testovima u budućnost vjerojatno rasti, od iznimne važnosti za potrošače će biti njihova točnost i specifičnost te ispravno tumačenje dobivenih rezultata kako bi se umanjili njihovi mogući štetni učinci.

Novonastala nutrigenomička tehnologija ne samo da privlači pozornost istraživačkih organizacija i poduzeća, već također i bolesnika i potrošačkih udruga koje bi mogle imati koristi od znanstvenih spoznaja i njihove primjene u svakodnevnoj praksi (102).

Povećana potražnja za prehrambenim proizvodima s poboljšanim nutritivnim sastojcima i onima iz ekološkog uzgoja ukazuju na potrebu potrošača za proizvodima za individualnu primjenu, a koji odgovaraju njihovoj etičkoj svijesti kao i njihovim prehrambenim navikama. Ronteltap (103) smatra da je teško uvjeriti potrošače da postoji povezanost ljudskog genoma s nekim prehrambenim proizvodima te da je prihvatljiviji pristup preporuka individualne prehrane. Objavljeno je nekoliko radova koji su ispitivali stavove javnosti prema genetičkom testiranju podložnosti poligenkim bolestima, međutim, prihvaćanje javosti same nutrigenomički temeljene personalizirane prehrane je ispitivano samo u ograničenom broju kvalitativnih istraživanja (104,105). Prema dosadašnjim studijama spremnost populacije da se podvrgnu genetičkom testiranju u svrhu prevencije bolesti kreće se u rasponu od 48% do 85%. Rezultati ankete provedene u SAD-u 2006. godine ( $n=1015$ ) o svijesti javnosti, sklonosti i interesu za nutrigenomiku pokazuju da, premda Amerikanci uviđaju brojne potencijalne prednosti personalizirane prehrane, ipak se uočava različita spremnost u prihvaćanju primjene nutrigenomike i mijenjanju prehrambenih navika (106). Slika 6. pokazuje interes Amerikanaca za pojedine genetički prilagođene proizvode. Najveći interes je pokazan prema individualnim potrebama prilagođenim vitaminima i dodacima prehrani.



Slika 6. Interes za pojedine genetički prilagođene proizvode (preuzeto od Schmidt i sur.) (106)



Pružatelji zdravstvenih usluga posvuda su pod velikim financijskim pritiskom. Potražnja za zdravstvenu skrb raste, te također i troškovi, ali nacionalni proračuni se ne povećavaju proporcionalno. Radikalno rješenje je u prijenosu dijela troškova na pacijente. Značajno je istaknuti da se personalizirana prehrana savršeno uklapa u paradigmu self-care (107).

Prehrambena industrija ima potrebna sredstva za razvoj novih prehrambenih proizvoda, ima sredstva za stavljanje određene hrane na tržište, može subvencionirati genetičke testove te poticati širenje informacija. Pružatelji zdravstvenih usluga trebaju biti osposobljeni za provođenje testiranja u području nutrigenomike što bi u konačnici moglo rezultirati boljom prevencijom bolesti i u konačnici, smanjenjem troškova liječenja. Većina potrošača nije bogata, ali njihova udružena snaga potrošnje može pružiti ekonomski temelj i za provođenje ispitivanja i za razvoj proizvoda.

#### **4.4. Testiranja vezana uz nutrigenomiku**

U području molekularne dijagnostike na tržištu se nude različiti testovi. Za razliku od monogenih poremećaja ili u slučaju interakcije lijeka i genoma, kojima se bavi farmakogenomika, gdje je dobro definirana korelacija genotipa i fenotipa, nude se i testovi s pretenzijom dijagnosticiranja kompleksnih poremećaja koji su često obilježeni ne samo nedostatnim znanjima o odnosima genotipa s fenotipom, već i s vrlo kompleksnim okolišnim utjecajem, kao što su prehrambene navike. Tim testovima generiraju se različiti rizični profili u slučaju uključivanja u procjenu različitih rizičnih markera čak i za istu osobu, što može onemogućiti ispravnu procjenu i kliničku primjenu (108).

Nutrigenomička testiranja odnose se na ispitivanje gena koji su povezani s određenim stanjima/bolestima na koje može utjecati prehrana. Još uvijek postoji skepticizam dijela znanstvene zajednice jer nema dovoljno dokaza o kliničkoj vrijednosti ovih testova (109).

U svijetu postoji već značajan broj privatnih laboratorija koji provode nutrigenomička testiranja više genskih varijanti za koje je pokazano da utječu na različite poremećaje povezane s prehranom. S obzirom da se u znanstvenoj literaturi pojavljuju često i kontradiktorni rezultati neki su znanstvenici proveli meta-analize s ciljem bolje procjene koje genomske varijante mogu poslužiti kao pouzdani prognostički biomarkeri patoloških stanja povezanih i s dijetetskim navikama. Tako je najnovija meta-analiza koju je proveo Pavlidis sa

suradnicima identificirala 38 gena koji se analiziraju u komercijalno dostupnim testovima (110). U Tablici 3 su prikazani geni i bolesti/stanja vezana uz prehranu za koja se provode analize. Meta-analizom se željelo ustanoviti: (a) postoji li povezanost gena s različitim nutrijentima/hranom povezanim patološkim stanjima/bolestima; (b) postoje li solidne, na kliničkim dokazima temeljene preporuke i smjernice o uporabi nutrigenomičkih testova; (c) postoje li znanstveni rezultati koji su procijenili odnose između pojedinih gena ili skupine gena i različitih bolesti povezanih s nutrijentima/hranom; (d) postoji li znanstvena literatura koju bi mogli koristiti zdravstveni profesionalci za primjenu nutrigenomičkih testova u terapijske svrhe, a koja se temelji na do sada prikupljenim rezultatima. Autori zaključuju da još uvijek nema dovoljno kliničkih dokaza o povezanosti između genetičkog nasljeđa, dijetetskih navika i s njima povezanim patoloških stanja ili bolesti. Također se ističe potreba za daljnjim istraživanjima te neovisnom evaluacijom dobivenih rezultata.

Tablica 3. Kriteriji za pretraživanje povezanosti između pojedinih gena i bolesti/patoloških stanja

Gen	Bolest / patološko stanje
<i>APOA1, APOA5</i>	kardiovaskularne bolesti, koronarna bolest srca, bolest koronarnih arterija
<i>APOB, APOC3</i>	hiperkolesterolemija
<i>CETP</i>	kardiovaskularne bolesti, koronarna srčana bolesti, bolest koronarnih arterija, hiperkolesterolemija, dijabetes
<i>GJA4 (CX37)</i>	ateroskleroza, hipertenzija, moždani udar, bolest koronarnih arterija
<i>HMGCR</i>	jetrena bolest, bezalkoholna bolest masne jetre
<i>LIPC</i>	jetrena bolest, hiperkolesterolemija, metabolizam masnih kiselina
<i>LPL</i>	dislipidemija, kardiovaskularne bolesti, metabolički sindrom
<i>PONI</i>	ateroskleroza, šećerna bolest, metabolički sindrom
<i>CAT</i>	šećerna bolest, bolesti jetre, bolesti bubrega
<i>GPX1</i>	razne vrste karcinoma probavnog trakta
<i>GSTM1</i>	razne vrste karcinoma probavnog trakta, različite bolesti probavnog sustava, koronarna arterijska bolest
<i>GSTP1</i>	razne vrste karcinoma probavnog trakta, različite bolesti probavnog sustava, koronarna arterijska bolest
<i>GSTT1</i>	bezalkoholna bolest masne jetre, razne vrste karcinoma probavnog sustava, različite bolesti probavnog sustava, koronarna arterijska bolest
<i>MNSOD</i>	razne vrste karcinoma probavnog sustava, razne bolesti probavnog sustava, koronarna arterijska bolest
<i>SELS</i>	šećerna bolest, različite bolesti probavnog sustava, razne vrste karcinoma probavnog

	sustava, metabolički rizični čimbenici
<b>SOD2, SOD3</b>	bolest koronarnih arterija, kronična opstruktivna bolest pluća
<b>EPHX1</b>	kronična opstruktivna bolest pluća, različite vrste karcinoma probavnog sustava, kardiovaskularne bolesti, moždani udar
<b>UCP2</b>	šećerna bolest, debljina, abdominalna debljina, hiperinzulinemija
<b>AGT2</b>	bolest koronarnih arterija, kronična bubrežna bolest
<b>CBS</b>	celijakija, hiperhomocisteinemija, metabolizam homocisteina
<b>COMT</b>	Parkinsonova bolest, shizofrenija
<b>MTHFR</b>	metabolizam homocisteina, bolest koronarnih arterija, kardiovaskularne bolesti, koronarna srčana bolest
<b>MTR</b>	bolest koronarnih arterija, reumatoidni artritis,
<b>MTRR</b>	metabolizam homocisteina, bolest koronarnih arterija, kardiovaskularne bolesti, koronarna srčana bolest, reumatoidni artritis, metabolizam folata i kolina
<b>CRP</b>	indeks tjelesne mase, debljina, atrijska fibrilacija, bolest koronarnih arterija, šećerna bolest, upala/upalni odgovor
<b>IL-6</b>	koronarna srčana bolest, upala/upalni odgovor
<b>TNF</b>	upala/upalni odgovor, bolest koronarnih arterija, ponovni porast tjelesne mase, akutni pankreatitis, karcinom želuca i drugi karcinomi probavnog sustava
<b>ADRB2</b>	hipertenzija, akutni koronarni sindrom, debljina, kardiovaskularne bolesti, metabolički sindrom
<b>ADRA2A</b>	ishemijski moždani udar, šećerna bolest, kardiovaskularne bolesti, debljina, metabolički sindrom
<b>ADRB1</b>	koronarna srčana bolest, dijabetes, debljina, hipertenzija, metabolički sindrom
<b>ADRA1B</b>	koronarna srčana bolest, dijabetes, debljina, hipertenzija, metabolički sindrom
<b>ADRB3</b>	koronarna srčana bolest, dijabetes, debljina, hipertenzija, metabolički sindrom
<b>ADRA1A</b>	koronarna srčana bolest, dijabetes, debljina, hipertenzija, metabolički sindrom

#### 4.5. Etička pitanja

S obzirom da su usluge nutrigenomičkog testiranja nove, a dobiveni rezultati kompleksni, nameću se mnoga etička, zakonodavna i društvena pitanja. Mnoga od njih su zapravo ista kao i ona vezana uz ostala genomička istraživanja. Sama genotipizacija je zbog visoke cijene velikom dijelu stanovništva nedostupna, a važno pitanje je i sigurnost prikupljanja i obrade informacija te istovremeno osiguranje zaštite privatnosti svakog pojedinca. Europska nutrigenomička organizacija (NuGO) je razvila smjernice dizajnirane s ciljem pomaganja istraživačima u provođenju nutrigenomičkih istraživanja na ljudima (111).

#### **4.5.1. Autonomija**

Treba poštivati autonomnost osoba u donošenju odluka uz preuzimanje odgovornosti za te odluke i uz uvažavanje autonomnosti drugih. Principi autonomnosti snažno podupiru individualno pravo na obaviještenost i pristanak prije genetičkoga testiranja ili probiranja. U nekim zemljama zakonski je određeno da se traži potpisani pristanak. Pacijent mora dobiti puno i iskreno objašnjenje prije bilo kakve procedure. Ono treba sadržavati sve detalje o rizicima, komplikacijama i mogućim ishodima postupka. Tek nakon unaprijed dobivenih informacija obaviješteni ispitanik može procijeniti koje su koristi i rizici genetičkoga testiranja te može dati svoj pristanak (112). Samo pod takvim uvjetima možemo govoriti o poštovanju autonomije bolesnika.

#### **4.5.2. Povjerljivost i diskriminacija**

Bolesnik ima pravo na potpunu zaštitu/povjerljivost svojih genetičkih informacija. Ljudski genetički podaci ne smiju se otkriti ili učiniti dostupnim trećim osobama, naročito ne poslodavcima, osiguravajućim društvima, obrazovnim institucijama. Neovlaštena uporaba ili odavanje informacija mogu dovesti do diskriminacije. Zdravstvena i životna osiguranja mogu pokušati iskoristiti rezultate genetičkih testiranja za ograničavanje ili uskraćivanje polica osiguranja. Poslodavci mogu uskratiti posao ili promaknuće na osnovi genetičkih nalaza. Upravo zbog toga, bolesniku treba pružiti priliku da odluči hoće li se testirati ili ne, a da bi on mogao donijeti ispravnu odluku, mora biti obaviješten o cijelom postupku testiranja.

Genetička informacija je jedinstvena te zahtijeva zaštitu. Ona se razlikuje od ostalih zdravstvenih podataka jer: 1. ostaje uglavnom trajna za cijelog života; 2. genetički je otisak prepoznatljiv; 3. genetička se svojstva nasljeđuju i genetička informacija može otkriti podatke o članovima obitelji i budućem potomstvu; i 4. genetička informacija može otkriti i neke predispozicije i značajke osobnosti.

#### **4.5.3. Uporaba pohranjenih uzoraka i podataka**

Mnoga etička povjerenstva susreću se s pitanjima je li potrebno tražiti suglasnost pacijenata za korištenje njihovih pohranjenih bioloških uzoraka i njihovih medicinskih podataka dobivenih tijekom dijagnostičkih ili terapijskih zahvata (113). Uporaba pohranjenih uzoraka i podataka je česta, iako potpisani pristanak ispitanika, koji je vrijedio za originalno prikupljanje i analizu uzoraka, ne vrijedi i za sekundarne uporabe u drugim istraživanjima. Upravo zbog toga vrlo su bitni točno definirani zakonski propisi koji se odnose na korištenje općeg pristanka o sudjelovanju, a koji bi se primijenio za različite namjere.

## 5. Rasprava

---

Nutrigenomika/nutrigenetika u posljednje vrijeme dobiva sve više pozornosti zbog svog potencijala za prevenciju ili liječenje kroničnih bolesti. Cilj je razviti racionalne metode za optimiziranje prehrane s obzirom na genotip pojedinca. Napredak različitih –omik disciplina u genomici, transkriptomici, proteomici, metabolomici i epigenomici omogućio je brže i sveobuhvatnije razumijevanje procesa kojima bioaktivni sastojci hrane mogu utjecati na ljudsko zdravlje.

Pojedina obilježja MetS su visoko nasljedna - učestala su među srođnicima ovisno o stupnju srodnosti. Studije koje su koristile GWA pokazuju da ta obilježja nastaju kao rezultat kombinacije čestih i rijetkih genetičkih varijanti od kojih svaka doprinosi malim rizikom. Za gene koji imaju utjecaj na više fenotipskih osobina kažemo da imaju pleiotropne učinke. Takovi geni smatraju se vrlo poželjnim ciljevima u liječenju, a doprinose i boljoj karakterizaciji različitih zajedničkih metaboličkih puteva. Postoje primjeri gdje pojedinačni geni posjeduju pleiotropne učinke na različite fenotipske osobine MetS.

U mnogim primjerima studija koje opisuju interakciju gena i nutrijenata nailazimo na oprečne rezultate. Više je čimbenika koji mogu utjecati na divergentnost rezultata u provedenim studijama. Prvo, postoji velika različitost u genetičkom nasljeđu između etničkih skupina i pojedinaca koja se očituje u velikoj varijabilnosti učestalosti polimorfizama gena s utjecajem na metabolizam, a time i bioraspoloživost nutrijenata. Osim toga, postoje značajne razlike u mogućnosti izbora i dostupnosti hrane/nutrijenata, a koje su ovisne o kulturološkim, ekonomskim i geografskim odrednicama te razlikama u percepciji okusa hrane. Treće, poremećena prehrana, bilo da se radi o nedostatku ili prekomjernom uzimanju hrane sama po sebi može utjecati na ekspresiju gena i nestabilnost genoma, što može rezultirati mutacijama u genu ili promjenama na razini kromosoma koje u konačnici dovode, u različitim razdobljima ljudskog života, do razvoja nepovoljnih štetnih fenotipova. Četvrto, kao što je već pokazano u ranijim istraživanjima autora interakcije s drugim genima mogu značajno mijenjati utjecaj prehrane (28).

Do sada opisani primjeri nutrigenetičkih studija u literaturi rezultat su uglavnom opservacijskih studija i nisu uvijek potvrđeni u intervencijskim studijama. Zbog toga su nužna još mnoga istraživanja kako bi se identificirali poželjni ciljevi dijetetičkih intervencija te na osnovi genetičkih čimbenika donijele personalizirane preporuke i smjernice. U tijeku je niz

istraživanja na međunarodnoj razini s velikim brojem sudionika koja će zasigurno doprinijeti novim spoznajama o ovoj problematici.

Personalizirana prehrana nameće potrebu udruživanja detaljnih informacija o određenoj populaciji i individualnom genomu, što nije uvijek izgledno. Razvitak personaliziranih dijetetičkih preporuka oslanja se na nove 'omik' tehnologije koje su se pojavile u novije vrijeme. Metabolomika, lipidomika i proteomika nam omogućuju procijeniti zdravlje prema molekularnim i staničnim procesima koji su dio procesa razvoja bolesti i koji nam trebaju olakšati pronalazak biomarkera za identifikaciju i liječenje bolesti. S daljnjim napretkom istraživanja nutrigenetika i nutrigenomika će zauzeti važnu ulogu u biomedicini s ciljem promoviranja zdravlja, bolje skrbi, prevencije bolesti i produljenja života.

Opsežna istraživanja interakcija gena i gena te gena i prehrane, uz razumijevanje uloge etničke različitosti kao značajnog dodatnog čimbenika u ovim odnosima, može doprinijeti boljem razumijevanju interindividualne varijabilnosti različitih fenotipova koji doprinose razvoju MetS.

GWAS predstavlja veliki napredak u identifikaciji genetičkih lokusa s utjecajem na debljinu i komponente MetS. Velika prednost istraživanja metodama GWAS je u tome da su neovisna o hipotezi. Mnoga su se otkrića desila mimo predviđanja, poput velikog broja lokusa s malim učincima na BMI. Sve je to doprinijelo snažnoj preobrazbi područja koje istražuje genetiku debljine i s njom povezanim poremećajima. Saznanja o tome kako pojedine genetičke varijante utječu na rizik razvoja debljine korisna su na višestruke načine, unaprjeđuju naša saznanja o biološkim procesima, ukazuju na potencijalna ciljna mjesta djelovanja određenih lijekova, te doprinose predviđanju i stratifikaciji rizika. Alelna heterogenost u slučajevima kada različite mutacije na istom lokusu ukazuju na bolest može biti pravilo, ne iznimka. Trebamo također očekivati raznolikost među populacijama. Spoznali smo da su stotine genskih lokusa uključene u oblikovanje složenih osobina i mogu uključivati česte i rijetke varijante pri čemu je doprinos svakog identificiranog lokusa nekoj osobini obično vrlo malen.

S obzirom da nutrigenomika obuhvaća široko područje koje uključuje gene/mutacije/stanja/bolesti/hranu/hranjive tvari itd, upitno je mogu li se preliminarni i još uvijek divergentni rezultati istraživanja koristiti u svrhu testiranja javnosti. Ovo stajalište također zastupa *American Academy of Nutrition and Dietetics* (114), te se ističe upitnost primjene testova u ovoj ranoj fazi bez dodatnih potvrdnih istraživanja. Autori dalje obrazlažu da određene mutacije samo djelomično predviđaju rizik razvoja bolesti, a dodatan problem je i nedovoljna educiranost stručnih profesionalaca za interpretaciju rezultata. Potrebna su još mnoga

sveobuhvatna dobro dizajnirana istraživanja koja će polučiti konačne rezultate znanstveno i klinički potvrđene koji će se tada moći primijeniti u svakodnevnom životu i budućem razdoblju personalizirane medicine i prehrane. To će svakako predstavljati veliki znanstveni napredak primjene u klinici, ako budemo mogli provoditi liječenje pojedinog bolesnika na temelju njegovih gena i mutacija uključujući i spoznaje o značenju njihovih interakcija s nutrijentima i prehranbenim navikama.

Prema dostupnim rezultatima može se zaključiti da postoji velik broj oprečnih rezultata u studijama koje su istraživale povezanosti genomskih varijanti s prehranom i s dijetetskim navikama povezanim poremećajima. Meta-analize su identificirale 38 relevantnih gena za koje je pokazana slaba povezanost u malom broju studija na relativno malom broju ispitanika. Postoji i podijeljenost znanstvene zajednice o primjeni nutrigenomičkih testova u komercijalne svrhe. Premda postoje saznanja iz područja nutrigenomike, napredak je otežan iz više razloga: kompleksnosti fenotipova, složenosti procjene unosa prehranbenih sastojaka, različite genetske pozadine ispitanika i ograničenja zbog niske statističke snage studija. Stoga većina istraživača ipak drži da se testiranja još uvijek ne mogu primjenjivati rutinski, jer još uvijek nedostaju uvjerljivi znanstveni dokazi o povezanosti genetičkog ustrojstva pojedinca i s nutrijentima povezanim patološkim poremećajima i fenotipovima. Potiču se daljnja istraživanja koja u budućnosti mogu omogućiti pacijentima tretman prema njihovim genomskim osobinama i njihovim interakcijama s hranjivim tvarima i vrstom prehrane. U tom kontekstu, udruživanje podataka iz područja metabolomike i posebno, nutri-metabolomike uz druge –omike svakako će odigrati važnu ulogu (115,116).

### **Limitirajući čimbenici u mnogim studijama**

Veličina ispitivanog uzorka može biti limitirajući čimbenik u mnogim studijama. Drugi limitirajući čimbenik može biti to što često nisu uzeti u obzir svi okolišni čimbenici poput tjelesne aktivnosti ispitanika, koja može biti važan modulirajući čimbenik u interakcijama gena te gena i prehrane.

Stoga je izuzetno važno rezultate preliminarnih studija potvrditi u replikacijskim studijama kako u našoj tako i u drugim populacijama te da one budu pravilno dizajnirane s dovoljnom statističkom snagom uključujući sve relevantne podatke u statističke analize. To se može postići samo kroz timski rad i suradnju stručnjaka u različitim područjima, uključujući prehranbene profesionalce.

Ipak, i na temelju dosadašnjih rezultata u području nutrigenetike/nutrigenomike možemo zaključiti da uloga nasljeđa u kombinaciji s različitim vanjskim čimbenicima poput prehrane može biti od kliničkog značaja. Stoga je u prevenciji zdravlja svakako važno u budućnosti naći mjesto i dodatno valorizirati ulogu najnovijih znanstvenih spoznaja. Testovi koji uključuju i genetička testiranja u svrhu personalizacije preporuka i smjernica za zdrave životne navike u kojima prehrana ima značajno mjesto svakako će zaživjeti u bliskoj budućnosti. Pri tome je nužno voditi se znanstvenim, stručnim, ali i etičkim principima.



## 6. Zaključak

---

Nema sumnji oko znanstvene vrijednosti postignuća u području nutrigenetike/nutrigenomike. Nisu upitna saznanja o interakcijama genoma i prehrane. Ona se moraju temeljiti na neovisnim dokazima (engl. *evidence based*). Za održivi razvoj nutrigenomike kao postgenomske discipline i specijalnosti, te posebno zbog sigurnosti javnog zdravlja i nadasve načela etičkih principa potrebno je da akademske zajednice i industrija također stoje iza principa odgovornih inovacija temeljenih na dokazima. Treba nadalje podupirati sakupljanje i evaluaciju podataka koju će provoditi neovisne istraživačke skupine, bez sukoba interesa, što će u konačnici rezultirati većom uvjerljivošću dokaza te će definirati i daljnja istraživanja i ciljeve za sljedeću generaciju nutrigenomike. Također je nužno poticati multi-omik strategije u boljem savladavanju i tumačenju kompleksnih podataka s konačnim ciljem svrsishodnih inovacija, tj. testiranja u svrhu personalizirane prehrane.

Personalizirana prehrana ima budućnost i potrebu integracije u različite na znanosti temeljene dijetetičke smjernice i preporuke. Ima potencijal koristiti javnom zdravstvu, na način da motivira pojedinca da se uključi i promijeni svoje prehrambene navike.

## 7. Literatura

---

1. Kralj V, Sekulić K, Škerija M. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj. Kralj V, editor. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske; 2011.
2. Qi L. Gene-Diet Interactions in Complex Disease: Current Findings and Relevance for Public Health. *Curr Nutr Rep.* 2012;1(4):222–7.
3. Phillips C. Nutrigenetics and Metabolic Disease: Current Status and Implications for Personalised Nutrition. *Nutrients.* 2013;5(1):32–57.
4. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:943162.
5. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(4):629–36.
6. Gurka MJ, Lilly CL, Oliver MN, Deboer MD. An examination of sex and racial/ethnic differences in the metabolic syndrome among adults: A confirmatory factor analysis and a resulting continuous severity score. *Metabolism.* 2014;63(2):218–25.
7. Prasad DS, Kabir Z, Dash AK, Das BC. Prevalence and risk factors for metabolic syndrome in Asian Indians: A community study from urban Eastern India. *J Cardiovasc Dis Res.* 2012;3(3):204–11.
8. Qi L. Personalized nutrition and obesity. *Ann Med.* 2014;46(5):247–52.
9. Monda KL, North KE, Hunt SC, Rao DC, Province MA, Kraja AT. The genetics of obesity and the metabolic syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2010;10(2):86–108.
10. Lusk AJ, Attie AD, Reue K. Metabolic syndrome: from epidemiology to systems biology. *Nat Rev Genet.* 2008;9(11):819–30.
11. Yu W, Clyne M, Khoury MJ, Gwinn M. Phenopedia and Genopedia: disease-centered and gene-centered views of the evolving knowledge of human genetic associations. *Bioinformatics.* 2010;26(1):145–6.
12. Vattikuti S, Guo J, Chow CC. Heritability and genetic correlations explained by common SNPs for metabolic syndrome traits. *PLoS Genet.* 2012;8(3):e1002637.
13. Sjögren M, Lyssenko V, Jonsson A, Berglund G, Nilsson P, Groop L, et al. The search for putative unifying genetic factors for components of the metabolic syndrome. *Diabetologia.* 2008;51(12):2242–51.

14. Fall T, Ingelsson E. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;382(1):740–57.
15. Newton R. Anti-inflammatory glucocorticoids: changing concepts. *Eur J Pharmacol.* 2014;724:231–6.
16. Peters KE, Beilby J, Cadby G, Warrington NM, Bruce DG, Davis WA, et al. A comprehensive investigation of variants in genes encoding adiponectin (ADIPOQ) and its receptors (ADIPOR1/R2), and their association with serum adiponectin, type 2 diabetes, insulin resistance and the metabolic syndrome. *BMC Med Genet.* 2013;14:15.
17. Karmelić I, Lovrić J, Božina T, Ljubić H, Vogrinc Ž, Božina N, et al. Adiponectin Level and Gene Variability Are Obesity and Metabolic Syndrome Markers in a Young Population. *Arch Med Res.* 2012;43(2):145–53.
18. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007;316(5826):889–94.
19. Jacobsson JA, Schiöth HB, Fredriksson R. The impact of intronic single nucleotide polymorphisms and ethnic diversity for studies on the obesity gene FTO. *Obes Rev.* 2012;13(12):1096–109.
20. Sällman Almén M, Rask-Andersen M, Jacobsson JA, Ameer A, Kalnina I, Moschonis G, et al. Determination of the obesity-associated gene variants within the entire FTO gene by ultra-deep targeted sequencing in obese and lean children. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(3):424–31.
21. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(4):529–644.
22. Kraja AT, Vaidya D, Pankow JS, Goodarzi MO, Assimes TL, Kullo IJ, et al. A bivariate genome-wide approach to metabolic syndrome: STAMPEED consortium. *Diabetes.* 2011;60(4):1329–39.
23. Kristiansson K, Perola M, Tikkanen E, Kettunen J, Surakka I, Havulinna AS, et al. Genome-wide screen for metabolic syndrome susceptibility Loci reveals strong lipid gene contribution but no evidence for common genetic basis for clustering of metabolic syndrome traits. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5(2):242–9.
24. Gong J, Schumacher F, Lim U, Hindorff LA, Haessler J, Buyske S, et al. Fine Mapping and Identification of BMI Loci in African Americans. *Am J Hum Genet.*

- 2013;93(4):661–71.
25. McMurray F, Church CD, Larder R, Nicholson G, Wells S, Teboul L, et al. Adult onset global loss of the *fto* gene alters body composition and metabolism in the mouse. *PLoS Genet*. 2013;9(1):e1003166.
  26. Butler AA. The melanocortin system and energy balance. *Peptides*. 2006;27(2):281–90.
  27. Hinney A, Volckmar A-L, Knoll N. Melanocortin-4 receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013;114:147–91.
  28. Bozina T, Sertic J, Lovric J, Jelakovic B, Simic I, Reiner Z. Interaction of genetic risk factors confers increased risk for metabolic syndrome: the role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014;18(1):32–40.
  29. Feldeisen SE, Tucker KL. Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32(1):46–60.
  30. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr*. 2014;5(3):330S – 6S.
  31. Martínez-González MÁ, Martín-Calvo N. The major European dietary patterns and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(3):265–71.
  32. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292(12):1440–6.
  33. Vincent-Baudry S, Defoort C, Gerber M, Bernard M-C, Verger P, Helal O, et al. The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(5):964–71.
  34. Kastorini C-M, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The Effect of Mediterranean Diet on Metabolic Syndrome and its Components. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1299–313.
  35. Stover PJ. Influence of human genetic variation on nutritional requirements. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(2):436S – 442S.
  36. Brennan RO. *Nutrigenetics: New Concepts for Relieving Hypoglycemia*. New York: Signet; 1975. 258 p.
  37. DellaPenna D. Nutritional genomics: manipulating plant micronutrients to improve

- human health. *Science*. 1999;285(5426):375–9.
38. Gaboon NEA. Nutritional genomics and personalized diet. *Egypt J Med Hum Genet*. 2011;12(1):1–7.
  39. Mutch DM, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J*. 2005;19(12):1602–16.
  40. Mead MN. Nutrigenomics: the genome--food interface. *Environ Health Perspect*. 2007;115(12):A582–9.
  41. Senekal M. Genotype-based personalised nutrition for obesity prevention and treatment: Are we there yet? *South African J Clin Nutr*. 2012;25(1):9–14.
  42. Lairon D, Defoort C, Martin J-C, Amiot-Carlin M-J, Gastaldi M, Planells R. Nutrigenetics: links between genetic background and response to Mediterranean-type diets. *Public Health Nutr*. 2009;12(9A):1601.
  43. Ordovas JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15(2):101–8.
  44. Corella D, Arnett DK, Tsai MY, Kabagambe EK, Peacock JM, Hixson JE, et al. The -256T/C Polymorphism in the Apolipoprotein A-II Gene Promoter Is Associated with Body Mass Index and Food Intake in the Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network Study. *Clin Chem*. 2007;53(6):1144–52.
  45. Ramos-Lopez O, Panduro A, Martinez-Lopez E, Fierro N, Ojeda-Granados C, Sepulveda-Villegas M, et al. Genetic Variant in the CD36 Gene (rs1761667) is Associated with Higher Fat Intake and High Serum Cholesterol among the Population of West Mexico. *J Nutr Food Sci*. 2015;05(02):1–5.
  46. Prado-Lima PS, Cruz IBM, Schwanke CHA, Netto CA, Licinio J. Human food preferences are associated with a 5-HT(2A) serotonergic receptor polymorphism. *Mol Psychiatry*. 2006;11(10):889–91.
  47. Eny KM, Wolever TMS, Fontaine-Bisson B, El-Sohemy A. Genetic variant in the glucose transporter type 2 is associated with higher intakes of sugars in two distinct populations. *Physiol Genomics*. 2008;33(3):355–60.
  48. Eny KM, Wolever TM, Corey PN, El-Sohemy A. Genetic variation in TAS1R2 (Ile191Val) is associated with consumption of sugars in overweight and obese individuals in 2 distinct populations. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(6):1501–10.
  49. Pirastu N, Kooyman M, Traglia M, Robino A, Willems SM, Pistis G, et al. Genome-wide association analysis on five isolated populations identifies variants of the HLA-

- DOA gene associated with white wine liking. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(12):1717–22.
50. Pirastu N, Kooyman M, Traglia M, Robino A, Willems SM, Pistis G, et al. Association analysis of bitter receptor genes in five isolated populations identifies a significant correlation between TAS2R43 variants and coffee liking. *PLoS One.* 2014;9(3):e92065.
  51. Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Körner A, Jacobson P, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet.* 2007;39(6):724–6.
  52. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JRB, et al. Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science* (80- ). 2007;316(5826):889–94.
  53. Cecil JE, Tavendale R, Watt P, Hetherington MM, Palmer CNA. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med.* 2008;359(24):2558–66.
  54. Brunkwall L, Ericson U, Hellstrand S, Gullberg B, Orho-Melander M, Sonestedt E. Genetic variation in the fat mass and obesity-associated gene (FTO) in association with food preferences in healthy adults. *Food Nutr Res.* 2013;1(57).
  55. Sonestedt E, Gullberg B, Ericson U, Wirfält E, Hedblad B, Orho-Melander M. Association between fat intake, physical activity and mortality depending on genetic variation in FTO. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(8):1041–9.
  56. Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M, Fernandez-Crehuet J, Marti A. A 3-year intervention with a Mediterranean diet modified the association between the rs9939609 gene variant in FTO and body weight changes. *Int J Obes.* 2010;34(2):266–72.
  57. Božina T. Utjecaj interakcija gena i okolišnih čimbenika na pojavnost metaboličkoga sindroma. [Zagreb]: School of Medicine University of Zagreb; 2014.
  58. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, Féry I, Charru A, Clauser E, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension.* 1994;24(1):63–9.
  59. Cameron VA, Mocatta TJ, Pilbrow AP, Frampton CM, Troughton RW, Richards AM, et al. Angiotensin type-1 receptor A1166C gene polymorphism correlates with oxidative stress levels in human heart failure. *Hypertension.* 2006;47(6):1155–61.
  60. Abdollahi MR. Angiotensin II type I receptor gene polymorphism: anthropometric and

- metabolic syndrome traits. *J Med Genet.* 2005;42(5):396–401.
61. Möllsten A, Stegmayr B, Wiklund P-G. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system confer increased risk of stroke independently of blood pressure: a nested case-control study. *J Hypertens.* 2008;26(7):1367–72.
  62. Rosado EL, Bressan J, Hernández JAM, Martins MF, Cecon PR. [Effect of diet and PPARgamma2 and beta2-adrenergic receptor genes on energy metabolism and body composition in obese women]. *Nutr Hosp.* 2006;21(3):317–31.
  63. McCaffery JM, Papandonatos GD, Peter I, Huggins GS, Raynor HA, Delahanty LM, et al. Obesity susceptibility loci and dietary intake in the Look AHEAD Trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1477–86.
  64. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJF, Li S, Lindgren CM, Heid IM, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet.* 2009;41(1):25–34.
  65. Bauer F, Elbers CC, Adan RA, Loos RJ, Onland-Moret NC, Grobbee DE, et al. Obesity genes identified in genome-wide association studies are associated with adiposity measures and potentially with nutrient-specific food preference. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(4):951–9.
  66. Rukh G, Sonestedt E, Melander O, Hedblad B, Wirfält E, Ericson U, et al. Genetic susceptibility to obesity and diet intakes: association and interaction analyses in the Malmö Diet and Cancer Study. *Genes Nutr.* 2013;8(6):535–47.
  67. Holzapfel C, Grallert H, Huth C, Wahl S, Fischer B, Döring A, et al. Genes and lifestyle factors in obesity: results from 12,462 subjects from MONICA/KORA. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(10):1538–45.
  68. AlSaleh A, Sanders TAB, O'Dell SD. Effect of interaction between PPARG, PPARA and ADIPOQ gene variants and dietary fatty acids on plasma lipid profile and adiponectin concentration in a large intervention study. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(1):141–53.
  69. AlSaleh A, Frost GS, Griffin BA, Lovegrove JA, Jebb SA, Sanders TAB, et al. PPAR $\gamma$ 2 gene Pro12Ala and PPAR $\alpha$  gene Leu162Val single nucleotide polymorphisms interact with dietary intake of fat in determination of plasma lipid concentrations. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2011;4(6):354–66.
  70. Luan J, Browne PO, Harding AH, Halsall DJ, O'Rahilly S, Chatterjee VK, et al. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. *Diabetes.*

- 2001;50(3):686–9.
71. Helwig U, Rubin D, Kiosz J, Schreiber S, Fölsch UR, Nothnagel M, et al. The minor allele of the PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala polymorphism is associated with lower postprandial TAG and insulin levels in non-obese healthy men. *Br J Nutr.* 2007;97(05):847.
  72. Lindi V, Schwab U, Louheranta A, Laakso M, Vessby B, Hermansen K, et al. Impact of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma2 gene on serum triacylglycerol response to n-3 fatty acid supplementation. *Mol Genet Metab.* 2003;79(1):52–60.
  73. Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Fernández-Crehuet J, Santos JM, Marti A. A Mediterranean diet rich in virgin olive oil may reverse the effects of the -174G/C IL6 gene variant on 3-year body weight change. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54(S1):S75–82.
  74. Joffe YT, Collins M, Goedecke JH. The relationship between dietary fatty acids and inflammatory genes on the obese phenotype and serum lipids. *Nutrients.* 2013;5(5):1672–705.
  75. Curti MLR, Jacob P, Borges MC, Rogero MM, Ferreira SRG. Studies of gene variants related to inflammation, oxidative stress, dyslipidemia, and obesity: implications for a nutrigenetic approach. *J Obes.* 2011;2011:497401.
  76. Yang X, Smith U. Adipose tissue distribution and risk of metabolic disease: does thiazolidinedione-induced adipose tissue redistribution provide a clue to the answer? *Diabetologia.* 2007;50(6):1127–39.
  77. Perez-Martinez P, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Mc Monagle J, Gulseth HL, Ordovas JM, et al. Glucokinase regulatory protein genetic variant interacts with omega-3 PUFA to influence insulin resistance and inflammation in metabolic syndrome. *PLoS One.* 2011;6(6):e20555.
  78. Kim Y, Lee M, Lim Y, Jang Y, Park HK, Lee Y. The gene-diet interaction, LPL PvuII and HindIII and carbohydrate, on the criteria of metabolic syndrome: KMSRI-Seoul Study. *Nutrition.* 2013;29(9):1115–21.
  79. Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P, Daneshpour MS, Mehrabi Y, Hedayati M, Soheiliani-Khorzoghi M, et al. Dietary patterns interact with APOA1/APOC3 polymorphisms to alter the risk of the metabolic syndrome: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Br J Nutr.* 2015;113(4):644–53.
  80. Takkunen MJ, de Mello VD, Schwab US, Kuusisto J, Vaittinen M, Ågren JJ, et al. Gene-diet interaction of a common FADS1 variant with marine polyunsaturated fatty



- acids for fatty acid composition in plasma and erythrocytes among men. *Mol Nutr Food Res.* 2015;60(2):381–9.
81. Phillips CM, Goumidi L, Bertrais S, Field MR, McManus R, Hercberg S, et al. Dietary saturated fat, gender and genetic variation at the TCF7L2 locus predict the development of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem.* 2012;23(3):239–44.
  82. Di Renzo L, Marsella LT, Sarlo F, Soldati L, Gratteri S, Abenavoli L, et al. C677T gene polymorphism of MTHFR and metabolic syndrome: response to dietary intervention. *J Transl Med.* 2014;12:329.
  83. Garcia-Rios A, Gomez-Delgado FJ, Garaulet M, Alcala-Diaz JF, Delgado-Lista FJ, Marin C, et al. Beneficial effect of CLOCK gene polymorphism rs1801260 in combination with low-fat diet on insulin metabolism in the patients with metabolic syndrome. *Chronobiol Int.* 2014;31(3):401–8.
  84. Qi Q, Xu M, Wu H, Liang L, Champagne CM, Bray GA, et al. IRS1 genotype modulates metabolic syndrome reversion in response to 2-year weight-loss diet intervention: the POUNDS LOST trial. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3442–7.
  85. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Phillips CM, Hall W, Gjelstad IMF, et al. A gene variation (rs12691) in the CCAT/enhancer binding protein  $\alpha$  modulates glucose metabolism in metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(5):417–23.
  86. Gomez-Delgado F, Alcala-Diaz JF, Garcia-Rios A, Delgado-Lista J, Ortiz-Morales A, Rangel-Zuñiga O, et al. Polymorphism at the TNF-alpha gene interacts with Mediterranean diet to influence triglyceride metabolism and inflammation status in metabolic syndrome patients: From the CORDIOPREV clinical trial. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(7):1519–27.
  87. Jiménez-Morales AI, Ruano J, Delgado-Lista J, Fernandez JM, Camargo A, López-Segura F, et al. NOS3 Glu298Asp polymorphism interacts with virgin olive oil phenols to determine the postprandial endothelial function in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):E1694–702.
  88. Afman L, Müller M. Nutrigenomics: From Molecular Nutrition to Prevention of Disease. *J Am Diet Assoc.* 2006;106(4):569–76.
  89. Wagner ER, He B-C, Chen L, Zuo G-W, Zhang W, Shi Q, et al. Therapeutic Implications of PPARgamma in Human Osteosarcoma. *PPAR Res.* 2010;2010:956427.
  90. Ordovas JM, Corella D. Nutrition, Genomics, and Cardiovascular Disease Risk. In:

- Kok F, Bouwman L, Desiere F, editors. *Personalized nutrition: Principles and Applications*. Boca Raton: CRC Press; 2008. p. 33–48.
91. Matsuo T, Nakata Y, Katayama Y, Iemitsu M, Maeda S, Okura T, et al. PPAR $\gamma$  genotype accounts for part of individual variation in body weight reduction in response to calorie restriction. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(10):1924–31.
  92. Adamo KB, Dent R, Langefeld CD, Cox M, Williams K, Carrick KM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 and acyl-CoA synthetase 5 polymorphisms influence diet response. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(5):1068–75.
  93. Sesti G, Perego L, Cardellini M, Andreozzi F, Ricasoli C, Vedani P, et al. Impact of common polymorphisms in candidate genes for insulin resistance and obesity on weight loss of morbidly obese subjects after laparoscopic adjustable gastric banding and hypocaloric diet. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5064–9.
  94. Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE, Liu S, Meigs JB, Altshuler DM, et al. Prospective study of the association between the proline to alanine codon 12 polymorphism in the PPAR $\gamma$  gene and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2915–7.
  95. Soriguer F, Morcillo S, Cardona F, Rojo-Martínez G, de la Cruz Almaráz M, Ruiz de Adana MDLS, et al. Pro12Ala polymorphism of the PPAR $\gamma$ 2 gene is associated with type 2 diabetes mellitus and peripheral insulin sensitivity in a population with a high intake of oleic acid. *J Nutr*. 2006;136(9):2325–30.
  96. Scaglioni S, Verduci E, Salvioni M, Biondi ML, Radaelli G, Agostoni C, et al. PPAR- $\gamma$ 2 Pro12Ala Variant, Insulin Resistance and Plasma Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids in Childhood Obesity. *Pediatr Res*. 2006;60(4):485–9.
  97. Brand A. Public health and genetics - A dangerous combination? *Eur J Public Health*. 2005;15(2):114–6.
  98. San-Cristobal R, Milagro FI, Martínez JA. Future challenges and present ethical considerations in the use of personalized nutrition based on genetic advice. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113(11):1447–54.
  99. Chadwick R. Nutrigenomics, individualism and public health. *Proc Nutr Soc*. 2004;63(1):161–6.
  100. Godard B, Hurlimann T. Nutrigenomics for Global Health: Ethical Challenges for Underserved Populations. *Curr Pharmacogenomics Person Med*. 2009;7(3):205–14.
  101. Bašić M, Zrnec D, Butorac A, Jurčević IL, Đikić D, Bačun-družina V. Što je

- nutrigenomika? Hrvat časopis za prehrambenu Tehnol Biotehnol i Nutr. 2011;6(1-2):37–44.
102. Vandeberg R. *Innovation through Collaboration: Interactive learning in nutrigenomics consortia*. [Utrecht]: Utrecht University; 2009.
  103. Ronteltap A, van Trijp JCM, Renes RJ. Consumer acceptance of nutrigenomics-based personalised nutrition. *Br J Nutr*. 2009;101(1):132–44.
  104. Sanderson SC, Wardle J, Jarvis MJ, Humphries SE. Public interest in genetic testing for susceptibility to heart disease and cancer: a population-based survey in the UK. *Prev Med (Baltim)*. 2004;39(3):458–64.
  105. Stewart-Knox BJ, Bunting BP, Gilpin S, Parr HJ, Pinhão S, Strain JJ, et al. Attitudes toward genetic testing and personalised nutrition in a representative sample of European consumers. *Br J Nutr*. 2009;101(7):982–9.
  106. Schmidt DB, White C, Kapsak Reinhardt W, Conway J, Baily E. U.S. Consumer Attitudes toward Personalized Nutrition. In: Kok F, Bouwman L, Desiere F, editors. *Personalized nutrition: Principles and Applications*. Boca Raton: CRC Press; 2008. p. 205–19.
  107. Winkler J. *Imminent Applications of Nutrigenomics: A Stakeholder Analysis*. In: Kok F, Bouwman L, Desiere F, editors. *Personalized nutrition: Principles and Applications*. Boca Raton: CRC Press; 2008. p. 151–67.
  108. Imai K, Kricka LJ, Fortina P. Concordance Study of 3 Direct-to-Consumer Genetic-Testing Services. *Clin Chem*. 2011;57(3):518–21.
  109. Gulisano M. Direct-to-consumer nutrigenomic testing: is it valuable in spite of its limitations? *N C Med J*. 2013;74(6):496–7.
  110. Pavlidis C, Lanara Z, Balasopoulou A, Nebel J-C, Katsila T, Patrinos GP. Meta-Analysis of Genes in Commercially Available Nutrigenomic Tests Denotes Lack of Association with Dietary Intake and Nutrient-Related Pathologies. *OMICS*. 2015;19(9):512–20.
  111. NuGO Bioethics Working Group. *The NuGO Bioethics Guidelines on Human Studies* [Internet]. 2007 [cited 2015 Dec 10]. p. 28. Available from: <http://nugo.dife.de/bot/index.php>
  112. Fulda KG, Lykens K. Ethical issues in predictive genetic testing: a public health perspective. *J Med Ethics*. 2006;32(3):143–7.
  113. Borovečki A, Bradamante V, Simonović D, Babić-Bosanac S. [Ethics of scientific

- research using patients' archived biological material and their medical data]. *Liječnički Vjesn.* 2011;133(3-4):133–9.
114. Camp KM, Trujillo E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutritional Genomics. *J Acad Nutr Diet.* 2014;114(2):299–312.
  115. Montague E, Stanberry L, Higdon R, Janko I, Lee E, Anderson N, et al. MOPED 2.5--an integrated multi-omics resource: multi-omics profiling expression database now includes transcriptomics data. *OMICS.* 2014;18(6):335–43.
  116. Mounayar R, Morzel M, Brignot H, Tremblay-Franco M, Canlet C, Lucchi G, et al. Nutri-metabolomics applied to taste perception phenotype: human subjects with high and low sensitivity to taste of fat differ in salivary response to oleic acid. *OMICS.* 2014;18(11):666–72.

## 8. Sažetak

---

U nastanku metaboličkog sindroma (MetS) čini se da genetičko ustrojstvo ima značajnu ulogu, a zbog njegove povezanosti s kardiovaskularnim bolestima i šećernom bolesti tipa 2, MetS je rastući javnozdravstveni problem. Prehrambene navike predstavljaju značajan rizični čimbenik stoga odgovarajući unos nutrijenata i energije predstavlja temelj u prevenciji i liječenju MetS. Pri tome se naglašava važnost personaliziranog pristupa koji uključuje i genetičku predispoziciju pojedinca. Interakcije između prehrane i gena treba promatrati u dva smjera: utjecaj nutritivnih čimbenika na gensku regulaciju i ekspresiju predmet je istraživanja nutrigenomike. S druge strane, nutrigenetika ispituje na koji način genske varijante predodređuju nutritivne potrebe i preferencije pojedinca u fiziološkim, ali i određenim patofiziološkim uvjetima. Utjecaj prehrane na tijek genetičkih informacija može se dešavati na različitim regulatornim mjestima. Napredak različitih – omik disciplina omogućio je brže i sveobuhvatnije razumijevanje procesa kojima bioaktivni sastojci hrane mogu utjecati na ljudsko zdravlje. U ovom preglednom radu iznešene su najnovije spoznaje o ulozi interakcije gena i nutrijenata u podložnosti prema razvoju MetS, s osvrtom na potencijalni utjecaj tih otkrića na javnozdravstvenu praksu.

## 9. Summary

---

In the development of the metabolic syndrome (MetS) genetic predisposition seems to play a significant role, and for its association with cardiovascular disease and type 2 diabetes, MetS is a growing public health problem. Eating habits are a significant risk factor, therefore, appropriate intake of nutrients and energy is the foundation for the prevention and treatment of MetS. It highlights the importance of a personalized approach that includes individual genetic predispositions. The interaction between diet and genes should be considered in two ways: the impact of nutritional factors in gene regulation and expression is in the scope of nutrigenomics, while, nutrigenetics examined how gene variants predisposing nutritional needs and preferences of individual physiological, but also certain pathophysiological conditions. The impact of nutrition on the course of genetic information may be observed in various regulatory areas. Progress of various -omics disciplines has enabled faster and more comprehensive understanding of the processes by which bioactive ingredients can affect human health. In this article we present the latest findings of the role of the interaction of genes and nutrients in the susceptibility to the development of MetS, with emphasis on the potential impact of these findings to public health practice.

## 10. Životopis

---

Rođena sam 1980. godine u Rijeci. U Delnicama sam završila opću gimnaziju. 2009. godine diplomirala sam na Prehrambeno-biotehnološkom fakultetu u Zagrebu, smjer Biokemijsko inženjerstvo. Doktorirala sam 2014. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme studiranja u više razdoblja od 2006. – 2009. godine boravila sam u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb. U Zavodu za farmakokinetiku i analitičku toksikologiju izradila sam diplomski rad pod naslovom "Validacija HPLC metode za kvantitativno određivanje vitamina A u plazmi".

Od 2009. godine zaposlena sam kao znanstveni novak-asistent na Katedri za medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu na projektu MZOS "Funkcijska genomika i proteomika rizičnih čimbenika ateroskleroze" kojeg je voditelj prof.dr.sc. Jadranka Sertić. Od 2014. godine zaposlena sam kao viši asistent- poslijedoktorand na istoj katedri. Znanstvena istraživanja provodim u Laboratoriju za molekularnu dijagnostiku Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb. Također sam uključena i u dodiplomsku i poslijediplomsku nastavu na Katedri za medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Objavila sam dvanaest znanstvenih radova, od kojih sam prvi autor na dva rada. Osam radova je objavljeno u časopisima koje citira Current Contents. Sudjelovala sam na nekoliko međunarodnih i domaćih znanstvenih skupova. Na 9. Hrvatskom kongresu o aterosklerozi dobila sam prvu nagradu za najbolji poster pod naslovom „Varijabilnost PPAR gama je važan čimbenik u razvoju metaboličkoga sindroma“ i također na 3. Hrvatskom kongresu o hipertenziji s međunarodnim sudjelovanjem za poster „Angiotensin II Type-1 Receptor A1166C Polymorphism and Increased Risk of Early Onset of Ischemic Stroke“.

# 11. Bibliografija

---

## Znanstveni radovi u časopisima

1. Šupe S, Poljaković Z, Božina T, Ljevak J, Macolić Šarinić V, Božina N. Clinical Application of Genotype-guided Dosing of Warfarin in Patients with Acute Stroke. *Arch Med Res* 2015;46(4):265-73.
2. Mitropoulou C, Fragoulakis V, Božina N, Vozikis A, Supe S, Božina T, Poljakovic Z, van Schaik RH, Patrinos GP. Economic evaluation of pharmacogenomic-guided warfarin treatment for elderly Croatian atrial fibrillation patients with ischemic stroke. *Pharmacogenomics* 2015;16(2):137-48.
3. Ivković V, Jelaković M, Laganović M, Pećin I, Vrdoljak A, Karanović S, Fuček M, Božina T, Kos J, Željковиć Vrkić T, Premužić V, Živko M, Jelaković B. Adiponectin is not associated with blood pressure in normotensives and untreated hypertensives with normal kidney function. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(28):e250.
4. Kao AC, Rojnic Kuzman M, Tiwari AK, Zivkovic MV, Chowdhury NI, Medved V, Kekin I, Zai CC, Lieberman JA, Meltzer HY, Božina T, Božina N, Kennedy JL, Sertic J, Müller DJ. Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and antipsychotic-induced weight gain and metabolic disturbances. *J Psychiatr Res* 2014;54:36-42.
5. Božina T, Sertić J, Lovrić J, Jelaković B, Šimić I, Reiner Ž. Interaction of Genetic Risk Factors Confers Increased Risk for Metabolic Syndrome: The Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$ . *Genet Test Mol Biomarkers* 2014;18(1):32-40.
6. Božina T, Šimić I, Lovrić J, Pećin I, Jelaković B, Sertić J, Reiner Ž. Effects of Lipoprotein Lipase and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  Gene Variants on Metabolic Syndrome Traits. *Coll Antropol* 2013;37(3):801-808.
7. Lovrić M, Božina N, Hajnšek S, Kuzman MR, Sporiš D, Lalić Z, Božina T, Granić P. Association between lamotrigine concentrations and *ABCB1* polymorphisms in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit* 2012;34(5):518-525.
8. Božina N, Jovanović N, Podlesek A, Rojnić Kuzman M, Kudumija Slijepčević M, Roguljić A, Dimitrović A, Božina T, Lovrić J, Ljubić H, Medved V. Suicide ideators and attempters with schizophrenia--the role of 5-HTTLPR, rs25531, and 5-HTT VNTR Intron 2 variants. *J Psychiatr Res* 2012;46(6):767-773.



9. Karmelić I, Lovrić J, Božina T, Ljubić H, Vogrinc Ž, Božina N, Sertić J. Adiponectin level and gene variability are obesity and metabolic syndrome markers in a young population. *Arch Med Res* 2012;43(2):145-153.
10. Sertić J, Božina T, Skorić B, Lovrić J, Slaviček J, Šimičević L, Jelaković B, Božina N, Miličić D, Reiner Ž. New trends in laboratory diagnostics: biomarkers of atherosclerosis; preventive and personalized medicine. *Neurol Croat* 2012;61(Suppl 2):137-149.
11. Sertić J, Skorić B, Lovrić J, Božina T, Reiner Ž. Može li određivanje Lp-PLA<sub>2</sub> pomoći u predskazivanju ateroskleroze i kardiocerebrovaskularnih bolesti? *Acta Med Croatica* 2010;64(4):237-245.
12. Sertić J, Juričić Lj, Ljubić H, Božina T, Lovrić J, Markeljević J, Jelaković B, Merkler M, Reiner Ž. Variants of *ESR1*, *APOE*, *LPL* and *IL-6* loci in Young Healthy Subjects: Association With Lipid Status and Obesity. *BMC Res Notes* 2009;2:203.

#### **Sažeci sa znanstvenih skupova**

1. Božina T, Sertić J, Lovrić J, Merkler A, Jelaković B, Reiner Ž. Nutrigenetika i razvoj metaboličkog sindroma: uloga polimorfizma AT1R. 10. Hrvatski kongres o aterosklerozi. *Liječnički vjesnik* 137 (Supplement 1). Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, 2015.
2. Božina T, Sertić J, Šimić I, Jelaković B, Lovrić J, Reiner Ž. Varijabilnost PPAR $\gamma$  je važan čimbenik u razvoju metaboličkog sindroma. 9. Hrvatski kongres o aterosklerozi. *Liječnički vjesnik* 135 (Supplement 2). Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, 2013.
3. Bazina A, Sertić J, Šimičević L, Božina T, Lovrić T, Poljaković Z. Uloga polimorfizma intereleukina-6 kod cerebrovaskularnog infarkta. 9. Hrvatski kongres o aterosklerozi. *Liječnički vjesnik* 135 (Supplement 2). Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, 2013. 56-56.
4. Božina T, Sertić J, Lovrić J, Jelaković B, Jovanović N, Božina N. Contribution of 5-HTTLPR and BDNF gene variants to obesity risk. Abstracts of the 2<sup>nd</sup> European Joint Congress of EFLM and UEMS and 7<sup>th</sup> Congress of the Croatian Society for Medical Biochemistry and Laboratory medicine. U: *Biochemia medica*. Zagreb: Medicinska naklada, 2012. A54-A204.

5. Božina T, Sertić J, Ljubić H, Jelaković B, Božina N, Lovrić J, Karanović S, Reiner Ž. Effects of *PPAR $\gamma$* , *APOE*, *ACE* and *AT1R* Gene Variants on Development of Metabolic Syndrome. Abstracts of the 21<sup>st</sup> International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. U: Clin Chem Lab Med 2011;49 Special Suppl:S1-S874
6. Bazina A, Božina T, Lovrić J, Poljaković Z, Božina N, Sertić J. Genetic interactions in the renin-angiotensin system confer increased risk of stroke. Abstracts of the 78<sup>th</sup> European Atherosclerosis Society Congress. U: Atherosclerosis 2010;Suppl 11(2):S1-S246.
7. Božina T, Ljubić H, Rojnić Kuzman M, Božina N, Sertić J. Association study of *ABCB1* and *5HT2c* genetic polymorphisms and metabolic syndrome in female patients with schizophrenia. Abstracts of the 78<sup>th</sup> European Atherosclerosis Society Congress. U: Atherosclerosis 2010;Suppl 11 (2):S1-S246.

#### **Tekstovi u udžbenicima i priručnicima**

1. Božina T, Lovrić J, Sertić J. Metabolički sindrom i nutrigenomika. U: Sertić J (ur.). Klinička kemija i molekularna dijagnostika u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada, 2015. Str. 87-98.
2. Sertić J, Božina T, Lovrić J, Bazina A. Biokemijski i genski biljezi ateroskleroze. U: Sertić J (ur.). Klinička kemija i molekularna dijagnostika u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada, 2015. Str. 77-86.
3. Sertić J, Marijančević D, Božina T, Pulanić D. Laboratorijska medicina – odabrani primjeri laboratorijskih nalaza. U: Sertić J (ur.). Klinička kemija i molekularna dijagnostika u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada, 2015. Str. 672-698.
4. Lovrić J, Božina T. Statistička analiza povezanosti pretilosti s biokemijskim i genskim biljezima u mladih zdravih ispitanika. U: Sertić J (ur.). Katalog dijagnostičkih laboratorijskih pretraga. Zagreb: Medicinska naklada, 2011. Str. 812-817.
5. Šupe S, Božina T. Farmakogenomika u neurologiji. U: Božina N., Macolić-Šarinić V (ur.). Farmakogenomika i farmakovigilancija-sprječavanje nuspojava u individualizaciji terapije – upute i smjernice. Zagreb: Medicinska naklada, 2013. Str 59-75.