

Received: 08.05.2020
Accepted: 20.11.2020
Published: 02.03.2021

Znaczenie nutrigenomiki w profilaktyce i wspomaganiu leczenia cukrzycy

Nutrigenomics for the prevention and treatment diabetes

Ewa Syta, Barbara Bobrowska-Korczak

Zakład Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie:

Cukrzyca jest przewlekłą chorobą o charakterze metabolicznym, objawiającą się hiperglikemią. Szacuje się, że chorobą dotkniętych jest około 422 mln osób na całym świecie. Duże nadzieje w profilaktyce i wspomaganiu leczenia farmakologicznego cukrzycy wiąże się z nową dyscypliną nauki jaką jest nutrigenomika. Dziedzina ta w oparciu o doniesienia naukowe z fizjologii, bromatologii, genomiki, proteomiki, biochemii, czy epigenetyki poszukuje i wyjaśnia na poziomie molekularnym interakcje genów ze składnikami żywności. W artykule przedstawiono najważniejsze informacje na temat wpływu składników bioaktywnych obecnych w żywności (związków polifenolowych, aminokwasów, witamin, kwasów tłuszczowych) na ekspresję genów związanych z wydzielaniem/działaniem insuliny i metabolizmem glukozy w organizmie. W artykule omówiono najważniejsze funkcje genów docelowych, które wykazują istotny wpływ na patogenezę rozwoju cukrzycy, a także przedstawiono modele eksperymentalne wykorzystywane w badaniach empirycznych. Ponadto przedstawiono znaczenie epigenetyki w rozwoju cukrzycy typu 2 oraz podstawowe informacje z diagnostyki i różnicowania cukrzycy i stanów przedcukrzycowych.

Słowa kluczowe:

nutrigenomika, cukrzyca, dieta, ekspresja genów

Summary:

Diabetes mellitus is a metabolic disease that manifest itself hyperglycemia. It is estimated that about 422 million people worldwide are affected by this disease. Great hopes in the prevention and support of pharmacological treatment of diabetes are associated with a new scientific discipline, which is nutrigenomics. Lowering the reports in the field of physiology, bromatology, genomics, proteomics, biochemistry or epigenetics, this field searches for and explains the interactions of genes with food components at the molecular level. The article presents the most important information on the bioactive effects of food (flavonoids, amino acids, vitamins, fatty acids) on the expression of genes connected with secretion/action of insulin and the metabolism of the glucose in the body. The article discusses the functions of genes that work on the pathogenesis of diabetes development, and presents experimental models in empirical research. In addition, it article presents the importance of epigenetic factor in the development of type 2 diabetes mellitus, as well as basic informations in the field of its diagnosis and differentiation.

Keywords:

nutrigenomics, diabetes, diet, gene expression

GICID 01.3001.0014.7834
DOI: 10.5604/01.3001.0014.7834
Word count: 5 752
Tables: 3
Figures: –
References: 57

Adres autorki:

dr hab. Barbara Bobrowska-Korczak, Zakład Bromatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul Banacha 1, 02-091 Warszawa; e-mail: barbara.bobrowska@wum.edu.pl

Cukrzyca to grupa chorób o charakterze metabolicznym, objawiających się hiperglikemią – stanem, który wynika z defektu działania i/lub wydzielania insuliny. Niedostateczne wydzielanie insuliny lub też zmniejszona odpowiedź tkanek na ten hormon upośledza jego działanie, a to zaburza metabolizm nie tylko węglowodanów, ale też białek i lipidów [2, 46]. Cukrzyca jest jedną z najgroźniejszych chorób cywilizacyjnych. Szacuje się, że na cukrzycę choruje około 422 mln osób na całym świecie z czego prawie u 30% choroba nie została jeszcze zdiagnozowana. Cukrzyca jest przyczyną wysokiej śmiertelności, która rocznie wynosi około 1,6 mln osób [47]. Według danych opublikowanych przez GUS w Polsce cukrzycą dotkniętych jest ponad 2 mln osób, a z nich 20% nie jest zdiagnozowanych [17]. Według przewidywań organizacji IOF (International Diabetes Federation) wzrost zachorowań na cukrzycę w 2030 r. osiągnie wartość 522 mln w skali światowej [46].

Cukrzyca jest chorobą o wieloczynnikowej etiologii; większość przypadków można sklasyfikować do dwóch kategorii: typu 1 i typu 2. Główną przyczyną występowania cukrzycy typu 1 (insulinozależnej; IDDM-Insulin Dependent Diabetes Mellitus) jest brak insuliny w ustroju z powodu reakcji immunologicznej i uszkodzenia komórek β wysp Langerhansa trzustki. Komórki te jako jedyne w organizmie są zdolne do wytwarzania hormonu peptydowego jakim jest insulina. Ta postać choroby najczęściej występuje u dzieci i osób młodych. Terapia oparta jest na systematycznym podawaniu preparatów insuliny. Tempo niszczenia komórek trzustki może przebiegać szybko (najczęściej u dzieci) lub powoli (przeważnie u dorosłych). Postać wolno postępująca określana jest mianem LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) – utajonej cukrzycy autoimmunologicznej dorosłych. U znacznej większości chorych z cukrzycą typu 1 występują przeciwciała, które są swoistymi markerami procesu autoimmunologicznego. Są to przeciwciała przeciwwyspowe, przeciwinulinowe lub przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty-GAD) [22, 27]. Cukrzyca typu 2 określana mianem cukrzycy insulinozależnej (NIDDM – Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus) jest uwarunkowana wieloczynnikowo, tzn. ma podłoże wielogenowe, ale istotnymi czynnikami przyczyniającymi się do jej rozwoju są również czynniki środowiskowe m.in. niewłaściwa dieta, występowanie otyłości oraz brak aktywności fizycznej. Do stanów hiperglikemii mogą się przyczyniać choroby współistniejące i niektóre leki, wśród nich wyróżnia się:

- choroby o podłożu genetycznym (mukowiscydoza, zespół Turnera, zespół Padera-Willego, zespół Downa, płasawica Huntingtona, porfirie),
- zakażenia, np. wirusem cytomegalii,
- endokrynopatie np. choroba Cushinga, akromegalia, nadczynność tarczycy,
- leki lub inne ksenobiotyki np. hormon tarczycy, interferon czy aspartam [10].

Różnicowanie cech cukrzycy typu 1 i 2 przedstawiono w tabeli 1.

Charakterystycznymi somatycznymi objawami cukrzycy są: zwiększone pragnienie (polidypsja), wilczy głód (polifagia), wielomocz (poliuria), ketonemia, ketonuria, zaburzenia widzenia, utrata masy ciała, osłabienie, senność, zmiany ropne na skórze, stany zapalne narządów moczowo-płciowych [10].

Proces diagnostyczny cukrzycy polega na oznaczaniu stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej oraz występowaniu charakterystycznych objawów klinicznych (tabela 2).

W diagnostyce cukrzycy wykonuje się również oznaczenie stężenia hemoglobiny glikowanej HbA1C. W przeciwieństwie do badania stężenia glukozy we krwi, biomarkera glikemii w określonym momencie, parametr ten jest retrospektywnym wskaźnikiem średniej wartości glikemii w ostatnich 3 miesiącach. Prawidłowy poziom HbA1C u osoby zdrowej to około 5% całkowitej hemoglobiny. Hemoglobina glikowana powstaje w wyniku przyłączenia cząsteczek glukozy do N-końcowej grupy aminowej łańcucha beta-globiny [53].

Leczenie chorych z cukrzycą ściśle jest skorelowane z jej typem. Podstawową terapią chorych na cukrzycę typu 1 jest insulinoterapia (iniekcje hormonu). Wśród głównych klas doustnych leków przeciwcukrzycowych stosowanych w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 wyróżnia się: biganidy, pochodne sulfonamidowe, inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (dipeptydyl peptidase-4; DPP-4), inhibitory α -glukozydazy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), leki z grupy analogów receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP1), pochodne tiazolidynodionu [14].

Jednym z najsilniejszych czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy jest stan przedcukrzycowy. Stanem przedcukrzycowym określa się zaburzenia metaboliczne pod postacią nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG – impaired fasting glucose) (stężenie glukozy we krwi mieści się w zakresie 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l)) lub nieprawidłowej tolerancji glukozy (IGT – impaired glucose tolerance). Obecność stanu przedcukrzycowego zwiększa ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) rekomenduje pacjentom ze stanem przedcukrzycowym redukcję masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej.

Obecnie duże nadzieje w walce zarówno ze stanem przedcukrzycowym, jak i cukrzycą wiąże się z nową dziedziną nauki jaką jest nutrigenomika. W oparciu o zagadnienia z genomiki, biochemii, fizjologii człowieka, bromatologii czy proteomiki wyjaśnia się zachodzące na poziomie molekularnym interakcje genów i składników żywności [37].

Table 1. Różnicowanie cech cukrzycy typu 1 i 2

Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2
reakcja zapalna wysp trzustkowych	brak <i>insulitis</i>
zniszczenie aktywności komórek beta wysp trzustki	zachowana aktywność komórek beta wysp trzustki
obecność przeciwciał przeciwwyspowych	brak przeciwciał przeciwwyspowych
nie dziedziczona bezpośrednio	uwarunkowana genetycznie
skorelowana z układem HLA (HLA – DR, HLA - DQ)	brak korelacji z układem HLA
występuje u osób młodych	występuje u osób w średnim wieku i starszym
nagły początek choroby	powolny początek choroby
całkowity niedobór insuliny	względny niedobór insuliny
niedowaga lub prawidłowa masa ciała	nadwaga
<10% przypadków cukrzycy na świecie	>90% przypadków cukrzycy na świecie

Table 2. Zasady rozpoznawania cukrzycy i stanów przedcukrzycowych wg zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [53]

Glikemia na czczo – oznaczana w próbce krwi pobranej 8-14 godzin od ostatniego posiłku	Glikemia przygodna – oznaczana w próbce krwi o dowolnej porze dnia	Glikemia w 120 minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT) wg WHO
70–99 mg/dl (3,9–5,5 mmol/l) – prawidłowa glikemia na czczo 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) – nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG) ≥126 mg/dl (7,0 mmol/l) – cukrzyca	≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) – cukrzyca	<140 mg/dl (7,8 mmol/l) – prawidłowa tolerancja glukozy (NGT) 140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l) – nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT) ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) – cukrzyca

Celem nutrigenomiki jest analiza molekularnych mechanizmów wpływu żywności na organizm. Dieta to istotny czynnik środowiskowy, który w połączeniu z czynnikiem genetycznym może się stać ważną składową profilaktyki i terapii pacjentów. Mimo iż patogeneza cukrzycy nie jest dokładnie poznana, to dowiedziono, iż żywność funkcjonalna i odpowiedni dobór diety są pomocne w zapobieganiu i opóźnianiu cukrzycy oraz jej powikłań, a także mogą wspomóc terapię farmakologiczną.

Celem niniejszego przeglądu jest dostarczenie wiedzy na temat roli interakcji genów i składników odżywczych w patogenezie, zapobieganiu i leczeniu cukrzycy. Przewlekłe choroby niezakaźne, takie jak choroba niedokrwienna serca, wysokie ciśnienie krwi, rak oraz cukrzyca odpowiadają prawie za 60% globalnej śmiertelności. Ryzyko wystąpienia tych chorób u krewnych jest znacznie wyższe w porównaniu do ogólnej populacji. Na podstawie badań GWAS (Genome Wide Association Studies) zidentyfikowano ponad 100 genów oraz ponad 160 polimorfizmów SNP (single nucleotide polymorphism), które mogą się wiązać z występowaniem podwyższonego ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 2 [20, 40, 53]. Polimorfizmy pojedynczego nukleotydu SNP są najczęstszym rodzajem różnic genetycznych rozproszonych w obrębie ludzkiego genomu. W przypadku cukrzycy typu 2 SNP nie powodują bezpośrednio

choroby, lecz mogą mieć wpływ na ryzyko jej rozwoju [13, 37]. Skłonność do zachorowania na cukrzycę typu 1 powiązano w badaniach GWAS z występowaniem 40 niezależnych polimorfizmów SNP, jednak nie w pełni wyjaśniają one dziedziczność oszacowaną na podstawie badań rodzinnych [54]. Badania genomu bliźniaków wykazały, że u bliźniąt dwuzygotycznych cukrzyca typu 1 występuje u 10% przypadków, podczas gdy u bliźniąt jednozygotycznych współczynnik ten wynosi 50%. Zatem jest to dowód na to, że dieta i inne czynniki środowiskowe mają istotny wpływ na występowanie i rozwój cukrzycy typu 1 [57]. Dowiedziono, iż dieta ma wpływ na mikroflorę jelitową i ekspresję genów jako czynników zaangażowanych w reakcje immunologiczne. Zaobserwowano, że podatne na cukrzycę szczury BioBreeding (BBdp), będące na diecie zbożowej, wykazywały wzrost ekspresji genów interferonu gamma (Ifng), jak i interleukiny-15 (IL-15) oraz spadek ekspresji genu P3 (Foxp3) [29]. Zarówno Ifng, jak i IL-15 są prozapalnymi cytokinami, które predysponują myszy do wystąpienia cukrzycy, podczas gdy Foxp3 jest głównym czynnikiem transkrypcyjnym, który odgrywa główną rolę w hamowaniu procesów autoimmunologicznych [36]. Szczurom BBdp będącym na diecie zbożowej (umożliwiającej wzrost mikroflory jelitowej) wzrastała ekspresja genu białkowej kinazy tyrozynowej (Lck), który koduje białko swoiste dla limfocytów zaangażowanych w inicjację aktywności komórek T [38].

Table 3. Wpływ składników bioaktywnych obecnych w żywności na ekspresję genów istotnych w rozwoju cukrzycy

Składnik bioaktywny	Geny docelowe	Funkcja	Model eksperymentalny
FLAWONOIDY			
galusan epigallokatechiny (EGCG)	↑ <i>Irs2</i> (substrat receptora insuliny 2), ↑ <i>Akt</i> (kinaza serynowo-treoninowa), ↑ <i>Foxo1</i> (białko widelkowe 01), ↑ <i>Pdx1</i> (czynniki promotoru insuliny)	wzrost wydzielania insuliny	linia komórkowa RIN m5F (komórki trzustkowe szczura)
	↑ <i>Bcl-2</i> (B-cell lymphoma 2)	spadek apoptozy	
genisteina	↑ <i>Ccnd1</i> (cyklina D1)	spadek hiperglikemii, wzrost tolerancji glukozy, wzrost poziomu insuliny w osoczu	mysz z cukrzycą indukowaną przez streptozotocynę (STZ)
	↑ <i>PKB</i> (kinaza białkowa B), ↑ <i>Ptpn11</i> (niereceptorowa fosfataza białkowo-tyrozynowa typu 11)	wzrost metabolizmu glukozy	linia komórkowa mysich mioblastów C2C12
kwercetyna	↓ <i>Cdkn1a</i> (inhibitor kinazy zależnej od cykliny)	spadek hiperglikemii, wzrost proliferacji komórek trzustki, wzrost poziomu insuliny w osoczu	mysz z cukrzycą indukowaną przez streptozotocynę (STZ)
antocyjany	↑ <i>Glut4</i> (transporter glukozy typu 4), ↑ <i>Ppara</i> (receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów)	spadek hiperglikemii, wzrost wrażliwości na insulinę	mysz z cukrzycą typu 2
resweratrol	↑ <i>Glut4</i> , ↑ <i>NF-κB</i> (jądrowy czynnik transkrypcyjny kappa B), ↓ <i>Il-6</i> (interleukina-6), ↓ <i>Il-8</i> (interleukina-8), ↓ <i>MCP-1</i> (białko chemotaktyczne monocytów), ↑ <i>BDNF</i> (neurofilowy czynnik pochodzenia mózgowego)	wzrost wrażliwości na insulinę	szczur z cukrzycą indukowaną przez streptozotocynę (STZ)
	(neurofilowy czynnik pochodzenia mózgowego)		
kurkumina	↓ <i>NF-κB</i> , ↓ <i>Wnt/β-katenina</i>	spadek insulinooporności, zapobiega apoptozie komórek β trzustki	mysz
WITAMINY			
witamina D	↓ geny cytokin wyspowych i chemokin	spadek stanów zapalnych wysepek Langenhansa	nieotyłe mysz z cukrzycą (NOD mice)
nikotynamid	↓ <i>MafA</i> (czynnik transkrypcyjny MafA), ↓ <i>PDX-1</i>	wzrost syntezy insuliny	wysepk trzustkowe
ryboflawina	↑ <i>IL-6</i>	Spadek zapalenia wywołanego przez cytokiny	trzustkowa linia komórek β myszy (NIT-1)
biotyna	↑ <i>Foxa2</i> (czynnik jądrowy Foxa2), ↑ <i>Pdx-1</i> , ↑ <i>Hnf-4a</i> (czynnik hepatocytowy), ↑ <i>Ins</i> (insulina), ↑ <i>Gk</i> (glukokinaza), ↑ <i>Cacna1d</i> (podjednostka kanału alfa zależna od napięcia wapniowego), ↑ <i>Acac</i> (karboksylaza acetylo-CoA)	wzrost wydzielania insuliny	mysz
AMINOKWASY			
L – glutamina	↑ <i>Pdx1</i> , ↑ <i>kalcyneryna</i>	wzrost sekrecji insuliny	klonalne komórki BRIN-BD11 wydzielające insulinę
leucyna	↑ <i>mTor</i> (ssaczy cel rapamycyny; mammalian target of rapamycin kinase)	wzrost i proliferacja komórek	wysepk trzustkowe
tauryna	↑ <i>Pdx1</i> (czynniki promotoru insuliny), ↑ <i>Sur-1</i> (receptory sulfonilomocznika), ↑ <i>Gk</i> (glukokinaza), ↑ <i>Glut-2</i> (transporter glukozy 2), ↑ <i>Ins</i>	wzrost sekrecji i syntezy insuliny	mysz, wysepk trzustkowe

Składnik bioaktywny	Geny docelowe	Funkcja	Model eksperymentalny
TŁUSZCZE			
kwas liponowy	↑ <i>Frk</i> (fruktokinaza), ↑ <i>Gk</i> , ↑ <i>G6pc2</i> (glukoza-6-fosfataza), ↑ <i>Phox</i> (neutrofilowy czynnik cytozolowy)	ochrona przed cukrzycą typu 2	szczury rasy Wistar karmione fruktozą
dieta wysoko tłuszczowa	↓ <i>Gpx1</i> (peroksydaza glutationowa)	spadek potencjału przeciwutleniającego komórek β	szczep myszy C57BL/6J
palmitynian	↓ <i>Ins</i> ↓ <i>Pdx-1</i> (czynnik 1 promotora insuliny), ↓ <i>Mafa</i>	spadek wydzielania insuliny	wysepkki trzustkowe
INNE ZWIĄZKI BIOAKTYWNE			
berberyna	↑ <i>Cyp7a1</i> (alfa hydroksylaza cholesterolu), ↑ <i>Igfbp1</i> , ↑ <i>geny cyklu komórkowego</i> , ↑ <i>geny metabolizmu NADPH</i>	spadek glukozy na czczo, spadek insulinooporności	szczury z cukrzycą
kwas oleanowy	↑ <i>geny enzymów antyoksydacyjnych</i> , ↓ <i>NF-κB</i>	wzrost przeżywalności komórek β	wysepkki trzustkowe

Ponadto szczury na diecie zbożowej miały zwiększoną ekspresję genu peptydu przeciwbakteryjnego – katelicydyny (CAMP), który ma wpływ na mikroflorę jelitową. Dostępność technik analitycznych umożliwia prowadzenie badań z zakresu interakcji genów ze składnikami żywności, które wpływają na występowanie cukrzycy. Zatem identyfikacja i analiza interakcji składników odżywczych i ich wpływu na ekspresję genów są niezbędne do zrozumienia etiopatogenezy cukrzycy. Składniki bioaktywne obecne w żywności mogą wpływać na ekspresję genów na wiele sposobów. Mogą działać bezpośrednio jako ligandy czynników transkrypcyjnych, a także mogą być metabolizowane różnymi sposobami, modyfikując w ten sposób stężenie substratów lub związków pośrednich, które wpływają na ekspresję genów poprzez zmianę szlaków sygnalizacji komórkowej. Modyfikacje te mogą zachodzić w mięśniach, wątrobie, komórkach β trzustki, tkance tłuszczowej i podwzgórz, regulując w ten sposób homeostazę glukozy.

W tabeli 3 przedstawiono przykłady składników bioaktywnych obecnych w żywności, oddziałujących na ekspresję genów istotnych w rozwoju cukrzycy.

Badania z wykorzystaniem hodowli komórkowych i zwierząt doświadczalnych potwierdzają korzystny wpływ związków polifenolowych na homeostazę glukozy [3]. Flawonole, obecne w owocach, herbatach i kakao, zwłaszcza galusan epigallokatechiny (EGCG), poprawiają funkcję wydzielania insuliny i żywotność komórek β trzustki w warunkach glukotoksyczności. Mechanizm działania EGCG jest związany ze wzrostem ekspresji substratu receptora insuliny (*Irs2*), kinazy białkowej B (*Akt*), białka O1 (*Foxo1*), homeoboksu trzustki (*Polx1*) [4]. Dowiedzono również, że EGCG chroni komórki β trzustki przed prozapalną cytotoxycznością indukowaną przez modulację ekspresji genów komórek β CLL/lymphoma 2 (*Bcl2*) [56]. Galusan epigallokatechiny przez to, że wpływa na modyfikację ekspresji genów zaangażowanych w wiele szlaków sygnałowych, jest uważany za substancję o działaniu prewencyjnym w rozwoju cukrzycy. Genisteina (izoflawon roślinny), poza właściwościami

przeciwnowotworowymi, wpływa na regulację metabolizmu cukrów i lipidów. U myszy z cukrzycą indukowaną przez streptozotocynę (STZ) wykazano, że genisteina obniżała poziom hiperglikemii, ponadto powodowała wzrost tolerancji glukozy i stężenia insuliny w osoczu przez zwiększenie proliferacji komórek β wysp trzustkowych. Wynikało to ze wzrostu ekspresji cykliny D1 (*Ccnd1*) – głównego regulatora cyklu komórkowego koniecznego do wzrostu komórek β trzustki [15]. Badania na liniach komórek mysich mioblastów C2C12 umożliwiły ocenę wpływu genisteiny na transport glukozy i ekspresję wybranych genów związanych ze szlakiem sygnałowym insuliny (PKB, SHPTP2) na poziomie mRNA i białka. Dowiedzono, iż genisteina wpływa na wzór ekspresji mRNA genów związanych ze szlakiem insuliny, jednak nie wpływa na ekspresję kodowanych białek [24]. Jednym z najważniejszych flawonoidów, który może łagodzić objawy i zapobiegać cukrzycy jest kwercetyna. Kobori i wsp. [21] zbadali ekspresję genów wątrobowych u myszy z cukrzycą indukowaną streptozotocyną (STZ) w celu wyjaśnienia mechanizmu ochronnego działania kwercetyny na uszkodzone komórki wątroby. W grupie badawczej myszy z cukrzycą, indukowaną przez STZ, traktowano dietą zawierającą kwercetynę i porównano wzorce ekspresji genów wątrobowych z grupą kontrolną z wykorzystaniem mikromacierzy DNA. Obecność 0,5% kwercetyny w diecie obniżała indukowany przez STZ wzrost stężenia glukozy we krwi i insuliny w osoczu. Analiza ekspresji genów wykazała, że kwercetyna może poprawiać funkcję wątroby i trzustki indukując proliferację komórek przez hamowanie ekspresji genu *Cdkn1a* [21]. Antocyjany to składniki bioaktywne obecne głównie w ciemnych owocach i warzywach np. jagodach, czarnych porzeczkach, bakłażanie czy czerwonej kapuście. Związki te zapobiegają rozwojowi cukrzycy typu 2. Badania ludzi wykazały, że większe spożycie antocyjanów obniża ryzyko wystąpienia cukrzycy. Udowodniono, że substancje te regulują wydzielanie insuliny oraz wychwyt glukozy w tkankach wrażliwych na insulinę [43]. W badaniach na gryzoniach zaobserwowano, że antocyjany regulują metabolizm węglowodanów w organizmie za pośrednictwem

regulacji translokacji transportera glukozy GLUT4, zwiększonej aktywacji PPAR α w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych, a także zwiększonego wydzielania adiponektyny i leptyny. Ponadto związki te zmniejszają stan zapalny w organizmie. Antocyjany zmniejszają oporność komórek na insulinę, a także indukują jej wydzielanie, co może mieć szczególne znaczenie u osób z cukrzycą typu 2 [35]. Liczne badania naukowe potwierdzają działanie przeciw cukrzycowe resweratrolu - antyoksydantu, którego źródłem są m.in.: czerwone wino, wiśnie, czerwone winogrona, jagody, chmiel czy pistacje. Działanie hiperglikemiczne resweratrolu to wynik zwiększonego działania transportera glukozy w błonie cytoplazmatycznej. Badania na szczurach z cukrzycą wywołaną streptozotocyną wykazały, że ekspresja zależnego od insuliny transportera glukozy, GLUT4, zwiększa się po spożyciu resweratrolu. Ponadto resweratrol zwiększa stężenie adiponektyny, co może być jednym z potencjalnych mechanizmów, dzięki którym poprawia się wrażliwość na insulinę [42]. Resweratrol może działać jako cząsteczka przeciwzapalna w cukrzycy i innych przewlekłych chorobach związanych z aktywacją NF- κ B, blokując zależną od NF- κ B ekspresję zapalnych cytokin IL-6, IL-8 i MCP-1. Ponadto resweratrol może zapobiegać skutkom cukrzycy przez zwiększenie neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF), którego poziom jest niski w cukrzycy typu 2 [11]. Ważną substancją w protekcji przeciw cukrzycowej jest kurkumina - substancja bioaktywna obecna w kłączu rośliny *Curcuma longa*. Kurkumina wykazuje wiele działań prozdrowotnych na organizm m.in. przeciwzapalne, przeciwdrobnoustrojowe, przeciwnowotworowe, hepatoprotekcyjne, immunomodulujące oraz hipoglikemiczne. Jak wykazano w badaniach na modelach zwierzęcych ekstrakt z kurkuminy opóźnia rozwój cukrzycy, poprawia funkcje komórek β , zapobiega ich apoptozie, a także zmniejsza insulinoporność. Kurkumina oddziałuje bezpośrednio na adipocyty, komórki trzustki, komórki gwiaździste wątroby, makrofagi oraz komórki mięśniowe. Zmniejsza ilość prozapalnych cytokin, takich jak czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α) czy leptyna. Hamuje czynniki transkrypcyjne: NF- κ B i Wnt/ β -katenina [1]. Zmiany te redukują insulinoporność, hiperglikemię, hiperlipidemię oraz inne objawy związane z otyłością.

Inną grupą składników bioaktywnych o właściwościach przeciw cukrzycowych są witaminy. Dowiedzono, że witamina D poprawia funkcję komórek β trzustki przez normalizację ekspresji cząsteczek zgodności tkankowej (MHC) klasy I. Chroni je także przed apoptozą i stanami zapalnymi. Witamina D modyfikuje ekspresję około 250 genów m.in. tych, które odpowiadają za funkcję komórek trzustkowych [45]. Istotną rolę w protekcji przeciw cukrzycowej odgrywa również nikotynamid. Udowodniono, że witamina ta indukuje różnicowanie komórek macierzystych w kierunku fenotypu komórek β trzustki, a także poprawia biosyntezę insuliny. Ekspozycja komórek beta INS-1 na podwyższony poziom glukozy prowadzi do obniżonej transkrypcji genu insuliny, co wiąże się ze zmniejszonym wiązaniem trzustkowego czynnika homeobox 1 (PDX-1) i ssaczego homologu MafA. Nikotynamid jako inhibitor polimerazy poli (ADP-rybozy) o niskiej sile działania zwiększał ekspresję genu reporterowego ludzkiej insuliny tłumionego przez

podwyższony poziom glukozy [51]. Suplementacja biotyną u myszy zwiększyła ekspresję genu A2 (Foxa2), Pdx1, jądrowego czynnika hepatocytów 4 α (Hnf-4 α), insuliny (Ins), glukokinazy (Gk), kanału wapniowego zależnego od napięcia typu L, podjednostki alfa 1D (Ca α 1d) i karboksylazy acetylo-CoA (Acac). Jest to dowód na to, że biotyna zwiększa wydzielanie insuliny i ekspresję genów sprzyjających funkcji wysp trzustkowych [23].

Inną grupą związków mogących modulować wydzielanie insuliny i przyczyniać się do utrzymania prawidłowej funkcji komórek trzustki są aminokwasy. Związki te mogą wpływać na ekspresję genów i białek w wysepkach trzustkowych. Aminokwasy mogą bezpośrednio modulować wydzielanie insuliny oraz przyczyniać się do utrzymania funkcji komórek β trzustki, co powoduje efektywniejsze wydzielanie insuliny. Suplementacja L-glutaminą przyczynia się do regulacji ekspresji genów związanych z transdukcją sygnału komórek β trzustki oraz ich metabolizmem. Z użyciem klonalnych komórek beta BRIN-BD11 zbadano wpływ L-glutaminy na ekspresję genów i białek wykorzystując analizę mikromacierzy oligonukleotydowych. Zaobserwowano wzrost ekspresji genów zaangażowanych w sygnalizację komórkową, metabolizm i odpowiedź wydzielania insuliny. Inne eksperymenty potwierdziły, że L-glutamina zwiększa aktywność regulowanej przez wapń fosfatazy kalcineuryny i czynnika transkrypcyjnego Pdx1. Obserwacje te wskazują na ważne długoterminowe działanie L-glutaminy w regulacji ekspresji genów komórek beta, przekazywania sygnałów i ich funkcji wydzielniczej [9]. Leucyna jest najskuteczniejszym aminokwasem, który aktywuje kompleks kinazy treoninowo-serynowej (mTor). Ponieważ mTor jest głównym regulatorem wzrostu i proliferacji komórek jego aktywacja jest ważna w warunkach podwyższonego zapotrzebowania na insulinę, takich jak insulinoporność. Aktywacja translacji białek za pośrednictwem leucyny przez mTOR może się przyczynić do poprawy funkcji komórek β trzustki [48]. Tauryna jest niezbędnym dla człowieka aminokwasem, który bierze udział w kontroli homeostazy glukozy. Carnerio i wsp. [5] wykazali, że komórki trzustkowe myszy suplementowanych tauryną charakteryzowały się większą zawartością insuliny, podwyższonym metabolizmem glukozy, obniżonym stężeniem wapnia w cytozolu oraz wzrostem ekspresji genów niezbędnych do stymulowanego glukozą wydzielania insuliny: receptora sulfonilomocznika-1 (Sur-1), Gk, transportera glukozy typu 2 (Glut-2), genu prokonwertazy i Pdx1. Suplementacja tauryną znacznie zwiększała zarówno podstawową, jak i stymulowaną insuliną fosforylację tyrozyny, receptora insuliny w mięśniach szkieletowych i tkankach wątroby. Myszy suplementowane tauryną wykazywały większą tolerancję glukozy ocenianą za pomocą testów IPGTT (dootrzewnowych testów tolerancji glukozy).

Obecność tłuszczu w diecie ma istotny wpływ na ekspresję genów w komórkach β trzustki. Dowiedzono, że dieta wysokotłuszczowa (HFD), bogata w nasycone kwasy tłuszczowe (SFA) zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2. Wykazano korelację między zwiększonym spożyciem SFA, a zmniejszoną wrażliwością na insulinę [16]. W modelach zwierzęcych wzrost stężenia kwasów tłuszczowych

w osoczu jest związany ze wzrostem wewnątrzkomórkowych kwasów tłuszczowych acylo-CoA i diacyloglicerolu. Hamowana jest aktywność insuliny [52]. U myszy C57BL/6J karmionych dietą HFD zaobserwowano obniżoną ekspresję genu peroksydazy glutationowej (Gpx1), biorącej udział w obronie antyoksydacyjnej komórek β . Co ważne gen Gpx1 reguluje ekspresję genu MafA, który jest istotny w regulacji sekrecji insuliny. Zmniejszona ekspresja Gpx1 indukowana przez dietę wysokotłuszczową może być istotnym czynnikiem w patogenezie cukrzycy typu 2 [33].

Potwierdzono potencjalne niezdrowe działanie oleju palmowego, ze względu na dużą zawartość kwasu palmitynowego, w rozwoju cukrzycy typu 2. Przewlekłe narażenie wosp trzustkowych na olej palmowy hamuje indukowaną glukozą ekspresję preproinsuliny, a także ekspresję Pdx1 i MafA, powodując dysfunkcję komórek β [31]. Mechanizm obniżenia ekspresji genu insuliny przez palmitynian obejmuje hamowanie translokacji jądrowej PDX1, a zatem blokowanie ekspresji genu MafA [18]. Na podstawie badań przeprowadzonych na myszach wykazano, że wysoki poziom palmitynianu powoduje zmianę ekspresji genów odpowiedzialnych za metabolizm lipidów, stany zapalne i stres oksydacyjny [26].

Istotne znaczenie w walce ze stresem oksydacyjnym wykazuje kwas liponowy. Związek ten obniża poziom glukozy we krwi i hemoglobinę glikowaną (HbA1C) u pacjentów z cukrzycą typu 2 [45]. Ponadto wykazano, że związek zapobiega zwiększonej ekspresji genów fruktokinaz (Frk), Gk, glukozo-6-fosfatazy (G6pc2) i p22 (Phox). Podawanie fruktozy gwałtownie indukuje stres oksydacyjny, który wywołuje zmiany metaboliczne w wątrobie. Oceniono wpływ przeciwutleniacza, jakim jest kwas liponowy na stres oksydacyjny, indukowany fruktozą. Szczury Wistar w grupie kontrolnej karmiono standardową dietą, a w grupie badawczej taką samą dietą z dodatkiem 10% fruktozy w wodzie do picia oraz wstrzykiwano kwas liponowy (35 mg/kg). Po trzech tygodniach pobrano próbki krwi do pomiaru glukozy, trójglicerydów, insuliny oraz oceny modelu homeostazy – insuliny (HOMA-IR) i wskaźników Matsuda. Szczury karmione fruktozą wykazywały hiperinsulinemię, hipertriglicerydemię, wyższy HOMA-IR i niższe wskaźniki Matsuda w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi. Wszystkim tym zmianom zapobiegało jednoczesne podawanie kwasu liponowego. Kontrola stresu oksydacyjnego może być przydatną strategią w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy typu 2 [7, 41].

W prewencji przeciwcukrzycowej na szczególną uwagę zasługują takie substancje bioaktywne jak kwas oleanowy i berberyna. Kwas oleanowy to związek obecny w ponad 120 roślinach szczególnie obficie w liściu oliwnym. Poprawia odpowiedź na insulinę, zachowuje funkcjonalność komórek β trzustki oraz chroni organizm przed powikłaniami cukrzycy. Związek ten może bezpośrednio modulować enzymy związane z biosyntezą, wydzielaniem i sygnalizacją insuliny. Jego działanie jest związane z aktywacją czynnika transkrypcyjnego Nrf2. W ten sposób kwas oleanowy indukuje ekspresję enzymów przeciwutleniających i genów

odpowiedzi fazy II, blokuje NF- κ B i hamuje szlak polioliowy oraz hiperlipidemię [6]. Berberyna jest czwartorzędową solą amonową grupy protoberberinowej alkaloidów izochinolinowych i jest głównym aktywnym składnikiem *Rhizoma coptidis*. Substancja wykazuje działanie przeciwcukrzycowe przez zmniejszenie hiperglikemii i dyslipidemii w cukrzycy typu 2. U szczurów Zucker z cukrzycą wykazano, że leczenie berberyną zmniejsza zarówno glikemię na czczo jak i insulinooporność. Udowodniono, że berberyna hamuje ekspresję mikroRNA 29-b (miR29-b) oraz stymuluje ekspresję genów zaangażowanych w cykl komórkowy, metabolizm pośredni NADPH. Powyższe doniesienia wskazują, że berberyna może być użytecznym narzędziem do badania regulacji i ekspresji genów w złożonych chorobach [12].

Istotne znaczenie w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy odgrywają modyfikacje w ekspresji genów przez zmiany w metylacji DNA i strukturze chromatyny. Epigenetyczna kontrola regulacji ekspresji genów polega m.in. na indukowaniu zmian w strukturze chromatyny bez zmian w sekwencji DNA. Zmiany na poziomie chromatyny mogą aktywować lub wyciszać ekspresję genów. Wyróżnia się trzy główne mechanizmy interakcji epigenetycznych:

- Metylacja DNA – proces, który modyfikuje dostępność genów – reguluje ich ekspresję na poziomie transkrypcji.
- Potranskrypcyjna modyfikacja białek histonowych – proces obejmujący acetylację, metylację, fosforylację oraz ubikwitynację wybranych aminokwasów wchodzących w skład białek histonowych. Procesy te indukują kondensację chromatyny, co prowadzi do zjawiska aktywacji i/lub wyciszenia genów.
- Mechanizmy związane z niekodującym RNA (mikroRNA), które mogą regulować ekspresję genów związanych z syntezą białek – oddziaływanie na poziomie translacyjnym i potranskrypcyjnym.

Badania wykazały, iż w wyniku zmian epigenetycznych może dochodzić do występowania insulinooporności, a także uszkodzenia komórek β trzustki, co powoduje niewystarczające uwalnianie insuliny i cukrzycy typu 2 [39]. Badania eksperymentalne wykazały, że pacjenci z cukrzycą typu 2 mają zmniejszoną masę komórek β . Przyczyną tego zjawiska są czynniki środowiskowe m.in. dieta, co może utrudniać utrzymanie stanu różnicowania komórek β . Kontrola masy komórek β trzustki podczas rozwoju osobniczego oraz w wieku dorosłym jest regulowana przez geny. Gen PAX 4 jest niezbędny do rozwoju dojrzałych komórek β trzustki [34]. W badaniu eksperymentalnym wysepek trzustkowych pacjentów z cukrzycą typu 2 gen PAX4 wykazywał hipermetylację, a zatem był wyciszony. Różnice w metylacji DNA wpływają również na procesy uwalniania insuliny. Na przykład hormon inkretyny – peptyd glukagonopodobny-1 (GLP-1) zwiększa uwalnianie insuliny. W izolowanych wysepkach trzustkowych pacjentów z cukrzycą typu 2 występuje hipermetylacja genu GLP1R – zahamowanie jego ekspresji [19]. Innym genem odpowiedzialnym za utrzymanie fenotypu komórek β trzustki jest gen Pdx1. Zakłócenie funkcji endogennej Pdx-1 przy wysokich stę-

zeniach glukozy powoduje obniżenie acetylacji histonu H4 i ekspresję genu insuliny [28]. mikroRNA regulują procesy związane z sygnalizacją insuliny oraz procesy zapalne. Ich wpływ w rozwoju insulinooporności i inicjacji cukrzycy typu 2 był badany w różnych tkankach metabolicznych – wątrobie, tkance tłuszczowej, mięśniach i trzustce. Składniki bioaktywne obecne w diecie mogą wpływać na ekspresję miRNA. Przewlekła hiperglikemia i hiperlipidemia modyfikują ekspresję genów, co prowadzi do dysfunkcji komórek β trzustki i może spowodować ich apoptozę. Nadmiar glukozy i kwasów tłuszczowych prowadzi do stresu oksydacyjnego na szorstkiej siateczce endoplazmatycznej komórek β trzustki, a to powoduje powstanie reaktywnych form tlenu (ROS) [32]. Dowiedziono, że podwyższone poziomy glikozylowanej hemoglobiny (HbA1C) wskazujące na przewlekły, retrospektywny wzrost glukozy we krwi dodatnio korelują ze wzrostem metylacji regionów promotora genów INS i PDX1 w ludzkich wyspach trzustkowych [49, 50]. Otyłość trzewna i podwyższony poziom wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu są czynnikami predysponującymi do cukrzycy typu 2. Przewlekła ekspozycja na lipidy jest szkodliwa dla komórek β trzustki, powodując zmniejszone wytwarzanie insuliny, wadliwe jej wydzielanie, a w efekcie może doprowadzić do ich apoptozy. W odniesieniu do miRNA wykazano na szczurzych wyspach trzustkowych, że przedłużona ekspozycja komórek β na nasycone kwasy tłuszczowe w tym palmitynian, zwiększa poziomy ekspresji miRNA 34a i miRNA 146a. Badano udział w tym zjawisku mikroRNA regulujących ekspresję genów przez specyficzne dla sekwencji hamowanie translacji mRNA. Dowiedziono, że oddziaływanie palmitynianu jest skorelowane ze zmianami

poziomu specyficznych miRNA. Blokowanie aktywności miR34a lub miR146, częściowo chroni komórki traktowane palmitynianem przed apoptozą, ale jest niewystarczające do przywrócenia prawidłowego wydzielania insuliny [25]. Cukrzyca charakteryzuje się również przewlekłymi zaburzeniami naczyniowymi i jest głównym czynnikiem ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Hiperlikemia i cytokiny prozapalne indukują czynnik tkankowy (TF), który sprzyja stanom zakrzepowym w cukrzycy. Zmiany regulacji posttranskrypcyjnej TF za pośrednictwem określonych miRNA, takich jak miR-126, wykazują istotny wpływ w prewencji przeciwcukrzycowej. Śródbłonkowy miR-19a bierze udział w homeostazie naczyniowej i chroni przed rozwojem miażdżycy [44]. Epigenetyka cukrzycy jest źródłem cennych informacji, które można wykorzystać do zapobiegania wystąpieniu choroby i wytypowaniu pacjentów wysokiego ryzyka – głównie predysponowanych do rozwoju cukrzycy typu 2.

PODSUMOWANIE

Patogeneza cukrzycy to wynik złożonych interakcji między uwarunkowaniami genetycznymi, a środowiskiem. Badania z zakresu nutrigenomiki dowodzą, że sposób żywienia i jakość żywności w istotny sposób wpływają na zmiany zarówno na poziomie genomu, jak i epigenomu. Poznanie mechanizmów oddziaływania składników diety, przy uwzględnieniu swoistego wariantu genetycznego, może się przyczynić do opracowania schematów żywieniowych i/lub dietetycznych, użytecznych w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy, zwłaszcza u osób predysponowanych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Aggarwal B.B.: Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. *Annu. Rev. Nutr.*, 2010; 30: 173–199
- [2] American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2014; 37: S81–S90
- [3] Babu P.V., Liu D., Gilbert E.R.: Recent advances in understanding the anti-diabetic actions of dietary flavonoids. *J. Nutr. Biochem.*, 2013; 24: 1777–1789
- [4] Cai E.P., Lin J.K.: Epigallocatechin gallate (EGCG) and rutin suppress the glucotoxicity through activating IRS2 and AMPK signaling in rat pancreatic β cells. *J. Agric. Food Chem.*, 2009; 57: 9817–9827
- [5] Carneiro E.M., Latorraca M.Q., Araujo E., Beltrá M., Oliveras M.J., Navarro M., Berná G., Bedoya F.J., Velloso L.A., Soria B., Martin F.: Taurine supplementation modulates glucose homeostasis and islet function. *J. Nutr. Biochem.*, 2009; 20: 503–511
- [6] Castellano J.M., Guinda A., Delgado T., Rada M., Cayuela J.A.: Biochemical basis of the antidiabetic activity of oleanolic acid and related pentacyclic triterpenes. *Diabetes*, 2013; 62: 1791–1799
- [7] Castro M.C., Francini F., Gagliardino J.J., Massa M.L.: Lipoic acid prevents fructose-induced changes in liver carbohydrate metabolism: Role of oxidative stress. *Biochim. Biophys. Acta*, 2014; 1840: 1145–1151
- [8] Cobianchi L., Fornoni A., Pileggi A., Molano R.D., Sanabria N.Y., Gonzalez-Quintana J., Bocca N., Marzorati S., Zahr E., Hogan A.R., Ricordi C., Inverardi L.: Riboflavin inhibits IL-6 expression and p38 activation in islet cells. *Cell Transplant.*, 2008; 17: 559–566
- [9] Corless M., Kiely A., McClenaghan N.H., Flatt P.R., Newsholme P.: Glutamine regulates expression of key transcription factor, signal transduction, metabolic gene, and protein expression in a clonal pancreatic β -cell line. *J. Endocrinol.*, 2006; 190: 719–727
- [10] Definicja, rozpoznawanie i klasyfikacja cukrzycy Raport Grupy Konsultacyjnej WHO (1999). *Medycyna Praktyczna* 2000/01. <https://www.mp.pl/artykuly/1161,definicja-rozpoznawanie-i-klasyfikacja-cukrzycyraport-grupy-konsultacyjnej-who-1999> (18.04.2020)
- [11] Diaz-Gerevini G.T., Repossi G., Dain A., Tarres M.C., Das U.N., Eynard A.R.: Beneficial action of resveratrol: How and why? *Nutrition*, 2016; 32: 174–178
- [12] Dong H., Wang N., Zhao L., Lu F.: Berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A systemic review and meta-analysis. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2012; 2012: 591654
- [13] Fenech M., El-Sohehy A., Cahill L., Ferguson L.R., French T.A.C., Tai E.S., Milner J., Koh W.P., Xie L., Zucker M., Buckley M., Cosgrove L., Lockett T., Fung K.Y., Head R.: Nutrigenetics and nutrigenomics: Viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*, 2011; 4: 69–89
- [14] Fowler M.J.: Leczenie cukrzycy: Doustne leki przeciwcukrzycowe. *Diabetol. Dopl.*, 2010; 7: 30–33

- [15] Fu Z., Zhang W., Zhen W., Lum H., Nadler J., Bassaganya-Riera J., Jia Z., Wang Y., Misra H., Liu D.: Genistein induces pancreatic β -cell proliferation through activation of multiple signaling pathways and prevents insulin-deficient diabetes in mice. *Endocrinology*, 2010; 151: 3026–3037
- [16] Gijsbers L., Ding E.L., Malik V.S., de Goede J., Geleijnse J.M., Soedamah-Muthu S.S.: Consumption of dairy foods and diabetes incidence: A dose-response meta-analysis of observational studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016; 103: 1111–1124
- [17] GUS. Infografika – Światowy Dzień Walki z Cukrzycą (14 listopada). https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5866/46/3/1/cukrzyca_2018-01.jpg (15.04.2020)
- [18] Hagman D.K., Hays L.B., Parazzoli S.D., Poitout V.: Palmitate inhibits insulin gene expression by altering PDX-1 nuclear localization and reducing MafA expression in isolated rat islets of Langerhans. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 32413–32418
- [19] Hall E., Dayeh T., Kirkpatrick C.L., Wollheim C.B., Dekker Nitert M., Ling C.: DNA methylation of the glucagon-like peptide 1 receptor (GLP1R) in human pancreatic islets. *BMC Med. Genet.*, 2013; 14: 76
- [20] Hindorf L.A., MacArthur J., Morales J., Junkins H.A., Hall P.N., Klemm A.K., Manolio T.A.: A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies. <http://www.genome.gov/gwastudies> (20.04.2020)
- [21] Kobori M., Masumoto S., Akimoto Y., Takahashi Y.: Dietary quercetin alleviates diabetic symptoms and reduces streptozotocin-induced disturbance of hepatic gene expression in mice. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2009; 53: 859–868
- [22] Kozek E.: Insulin resistance and hyperinsulinemia – clinical aspects. *Przegl. Lek.*, 1996; 53: 647–652
- [23] Lazo de la Vega-Monroy M.L., Larrieta E., German M.S., Baez-Saldana A., Fernandez-Mejia C.: Effects of biotin supplementation in the diet on insulin secretion, islet gene expression, glucose homeostasis and beta-cell proportion. *J. Nutr. Biochem.*, 2013; 24: 169–177
- [24] Lewicki S., Lewicka A., Kalicki B., Sobolewska-Ruta A., Debski B., Zdanowski R., Syryło T., Kloc M., Kubiak J.Z.: Effects of genistein on insulin pathway-related genes in mouse differentiated myoblast C2C12 cell line: Evidence for two independent modes of action. *Folia Histochem. Cytobiol.*, 2018; 56: 123–132
- [25] Lovis P., Roggli E., Laybutt D.R., Gattesco S., Yang J.Y., Widmann C., Abderrahmani A., Regazzi R.: Alterations in microRNA expression contribute to fatty acid-induced pancreatic β -cell dysfunction. *Diabetes*, 2008; 57: 2728–2736
- [26] Mancini A., Imperlini E., Nigro E., Montagnese C., Daniele A., Orrù S., Buono P.: Biological and nutritional properties of palm oil and palmitic acid: Effects on health. *Molecules*, 2015; 20: 17339–17361
- [27] Miller R.G., Secrest A.M., Sharma R.K., Songer T.J., Orchard T.J.: Improvements in the life expectancy of type 1 diabetes: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study cohort. *Diabetes*, 2012; 61: 2987–2992
- [28] Mosley A.L., Corbett J.A., Ozcan S.: Glucose regulation of insulin gene expression requires the recruitment of p300 by the β -cell-specific transcription factor Pdx-1. *Mol. Endocrinol.*, 2004; 18: 2279–2290
- [29] Patrick C., Wang G.S., Lefebvre D.E., Crookshank J.A., Sonier B., Eberhard C., Mojibian M., Kennedy C.R., Brooks S.P., Kalmokoff M.L., Maglio M., Tronccone R., Poussier P., Scott F.W.: Promotion of autoimmune diabetes by cereal diet in the presence or absence of microbes associated with gut immune activation, regulatory imbalance, and altered cathelicidin antimicrobial peptide. *Diabetes*, 2013; 62: 2036–2047
- [30] Phillips C.M.: Nutrigenetics and metabolic disease: Current status and implications for personalised nutrition. *Nutrients*, 2013; 5: 32–57
- [31] Poitout V., Hagman D., Stein R., Artner I., Robertson R.P., Harmon J.S.: Regulation of the insulin gene by glucose and fatty acids. *J. Nutr.*, 2006; 136: 873–876
- [32] Poitout V., Robertson R.P.: Glucolipotoxicity: Fuel excess and β -cell dysfunction. *Endocr. Rev.*, 2008; 29: 351–366
- [33] Qiu L., List E.O., Kopchick J.J.: Differentially expressed proteins in the pancreas of diet-induced diabetic mice. *Mol. Cell. Proteomics*, 2005; 4: 1311–1318
- [34] Rojas A., Carrasco M., Delgado I., Cobo N., Tejedo J.R., Bedoya F.J., Gauthier B., Soria B., Martín F.: Signaling pathways and transcription factors involved in pancreatic islet development. In: Islam S., editor. *Adv. Exp. Med. Biol.: The Islets of Langerhans 2*. Springer; Berlin, Germany, 2014; 109–128
- [35] Różańska D., Regulska-Ilow A.: The significance of anthocyanins in the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2018; 27: 135–142
- [36] Sakaguchi S., Ono M., Setoguchi R., Yagi H., Hori S., Fehervari Z., Shimizu J., Takahashi T., Nomura T.: Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol. Rev.*, 2006; 212: 8–27
- [37] Sales N.M., Pelegrini P.B., Goersch M.C.: Nutrigenomics: Definitions and advances of this new science. *J. Nutr. Metab.*, 2014; 2014: 202759
- [38] Salmond R.J., Filby A., Qureshi I., Caserta S., Zamojska R.: T-cell receptor proximal signaling via the Src-family kinases, Lck and Fyn, influences T-cell activation, differentiation, and tolerance. *Immunol. Rev.*, 2009; 228: 9–22
- [39] Sommese L., Zullo A., Mancini F.P., Fabbicini R., Soricelli A., Napoli C.: Clinical relevance of epigenetics in the onset and management of type 2 diabetes mellitus. *Epigenetics*, 2017; 12: 401–415
- [40] Temelkova-Kurktschiev T., Stefanov T.: Life style and genetics in obesity and type 2 diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2012; 120: 1–6
- [41] Udupa A., Nahar P., Shah S., Kshirsagar M., Ghongane B.: A comparative study of effects of omega-3 fatty acids, alpha lipoic acid and vitamin E in type 2 diabetes mellitus. *Ann. Med. Health Sci. Res.*, 2013; 3: 442–446
- [42] Vallianou N.G., Evangelopoulos A., Kazazis C.: Resveratrol and diabetes. *Rev. Diabet. Stud.*, 2013; 10: 236–242
- [43] Wedick N.M., Pan A., Cassidy A., Rimm E.B., Sampson L., Rosner B., Willett W., Hu F.B., Sun Q., van Dam R.M.: Dietary flavonoid intakes and risk of type 2 diabetes in US men and women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2012; 95: 925–933
- [44] Witkowski M., Tabaraie T., Steffens D., Friebe J., Dörner A., Skurk C., Witkowski M., Stratmann B., Tschoepe D., Landmesser U., Rauch U.: MicroRNA-19a contributes to the epigenetic regulation of tissue factor in diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2018; 17: 34
- [45] Wolden-Kirk H., Rondas D., Bugliani M., Korf H., Van Lommel L., Brusgaard K., Christesen H.T., Schuit F., Proost P., Masini M., Marchetti P., Eizirik D.L., Overbergh L., Mathieu C.: Discovery of molecular pathways mediating 1,25-dihydroxyvitamin D3 protection against cytokine-induced inflammation and damage of human and male mouse islets of Langerhans. *Endocrinology*, 2014; 155: 736–747
- [46] World Health Organisation: Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF

Consultation. Geneva, Switzerland, World Health Organisation, 2006. https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/ (15.04.2020)

[47] World Health Organization: Global Report on Diabetes. Geneva 2016. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf (15.04.2020)

[48] Xu G., Kwon G., Cruz W.S., Marshall C.A., McDaniel M.L.: Metabolic regulation by leucine of translation initiation through the mTOR signaling pathway by pancreatic β -cells. *Diabetes*, 2001; 50: 353–360

[49] Yang B.T., Dayeh T.A., Kirkpatrick C.L., Taneera J., Kumar R., Groop L., Wollheim C.B., Nitert M.D., Ling C.: Insulin promoter DNA methylation correlates negatively with insulin gene expression and positively with HbA(1c) levels in human pancreatic islets. *Diabetologia*, 2011; 54: 360–367

[50] Yang B.T., Dayeh T.A., Volkov P.A., Kirkpatrick C.L., Malmgren S., Jing X., Renström E., Wollheim C.B., Nitert M.D., Ling C.: Increased DNA methylation and decreased expression of PDX-1 in pancreatic islets from patients with type 2 diabetes. *Mol. Endocrinol.*, 2012; 26: 1203–1212

[51] Ye D.Z., Tai M.H., Linning K.D., Szabo C., Olson L.K.: MafA expression and insulin promoter activity are induced by nicotine and related compounds in INS-1 pancreatic β -cells. *Diabetes*, 2006; 55: 742–750

[52] Yu C., Chen Y., Cline G.W., Zhang D., Zong H., Wang Y., Bergeron R., Kim J.K., Cushman S.W., Cooney G.J., Atcheson B., White M.F., Kraegen E.W., Shulman G.I.: Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 50230–50236

[53] Zalecenia PTD: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Klin.* 2016; 5: Supl. A

[54] Zanda M., Onengut-Gumuscu S., Walker N., Shtir C., Gallo D., Wallace C., Smyth D., Todd J.A., Hurles M.E., Plagnol V., Rich S.S.: A genome-wide assessment of the role of untagged copy number variants in type 1 diabetes. *PLoS Genet.*, 2014; 10: e1004367

[55] Zeitler P., Fu J., Tandon N., Nadeau K., Urakami T., Barrett T., Maahs D.: Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr. Diabetes*, 2014; 15: 26–46

[56] Zhang Z., Ding Y., Dai X., Wang J., Li Y.: Epigallocatechin-3-gallate protects pro-inflammatory cytokine induced injuries in insulin-producing cells through the mitochondrial pathway. *Eur. J. Pharmacol.*, 2011; 670: 311–316

[57] Ziegler A.G., Nepom G.T.: Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. *Immunity*, 2010; 32: 468–478

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.