

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory  
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



**Michaela Turková**

**Nutrigenetické interakce dietního příjmu sacharidů v patogenezi diabetu mellitu 2. typu**

Nutrigenetic interactions of dietary intake of carbohydrates in pathogenesis of type 2 diabetes

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: prof. MUDr. Ondřej Šeda, Ph.D.

Praha, 2019

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 7. srpna 2019

Podpis: .....  
Michaela Turková

**Poděkování:**

Tímto bych ráda poděkovala svému školiteli prof. MUDr. Ondřeji Šedovi, Ph.D. za všestrannou pomoc, množství cenných rad a podnětů, doporučení, připomínek a zároveň za velkou trpělivost, ochotu a čas, které mi při vypracování této práce věnoval. Zároveň bych chtěla poděkovat rodině a blízkým za velkou podporu při studiu.

## **Abstrakt**

Diabetes mellitus 2. typu je nejčastější metabolická choroba, která je způsobena více faktory, mezi které řadíme genetické predispozice, styl života včetně kvality a kvantity diety, faktory prostředí a další. Na patogenezi diabetu mellitu 2. typu se podílí mnoho genů, jejichž alely specificky interagují s příjmem konkrétního typu sacharidu či odlišným poměrem sacharidů a dalších makronutrientů. Cílem této bakalářské práce je shrnutí dosavadních poznatků o nutrigenetických interakcích, které zahrnují příjem sacharidů a ovlivňují riziko vzniku diabetu mellitu 2. typu.

## **Klíčová slova:**

**Diabetes, nutrigenetika, sacharidy, interakce genů a prostředí**

## **Abstract**

Type 2 diabetes is the most common metabolic condition caused by multiple factors comprising genetic predispositions, lifestyle including diet quality and quantity, environmental factors and others. Particular alleles of numerous genes taking part in pathogenesis of type 2 diabetes interact with dietary intake of specific carbohydrate or distinct ratio of carbohydrates and other macronutrients. The aim of this Bachelor thesis is to summarize the currently available data on nutrigenetic interactions involving carbohydrate intake and, at the same time, affecting risk of type 2 diabetes manifestation.

## **Key words:**

**Diabetes, nutrigenetics, carbohydrates, gene-environment interactions**

## Seznam použitých zkratk:

BMI	Body mass index / index tělesné hmotnosti
DM	Diabetes Mellitus / diabetes mellitus
DNA	Deoxyribonucleic acid / deoxyribonukleová kyselina
GDM	Gestational diabetes mellitus / gestační diabetes mellitus
GI	Glycemic index / glykemický index
GL	Glycemic load / glykemická zátěž
GLP-1	Glucagon-like peptide 1 / glukagonu podobný peptid 1
GLUT	Glucose transporter / přenašeč glukózy
GWAS	Genome-wide association study / celogenomová asociační studie
HbA1c	Hemoglobin A1c / hemoglobin A1c
HOMA-IR	Homeostasis model assesment insulin resistance index / homeostatický index inzulínové rezistence
IR	Insulin Resistance / inzulínová rezistence
IUGR	Intrauterine growth restriction / intrauterinní růstová retardace
LADA	Latent autoimmune diabetes of adults / latentní autoimunitní diabetes dospělých
MODY	Maturity-Onset Diabetes of Young / diabetes mellitus charakteru diabetu dospělých vzniklý v mládí
NDM	Neonatal Diabetes Mellitus / neonatální diabetes mellitus
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase / fosfatidylinositol-3-kináza
PUFA	Polyunsaturated fatty acid / polynenasycená mastná kyselina
SFA	Saturated fatty acid / nasycená mastná kyselina
SNP	Single nucleotide polymorphism / jednonukleotidový polymorfismus
T1D	Type 1 diabetes / diabetes mellitus 1. typu
T2D	Type 2 diabetes / diabetes mellitus 2. typu
WNT	Wingless type, signaling gene family / signalizační genová rodina typu „wingless“

# Obsah

1	Úvod .....	1
2	Diabetes .....	2
3	Typy DM.....	2
3.1	Diabetes mellitus 1. typu .....	2
3.2	Diabetes mellitus 2. typu .....	3
3.3	Ostatní specifické typy diabetu .....	4
3.3.1	Monogenní diabetes – MODY.....	4
3.3.2	Neonatální diabetes mellitus.....	4
3.4	Gestační diabetes mellitus .....	4
4	Regulace metabolismu glukózy.....	5
4.1	Anabolismus .....	5
4.2	Katabolismus .....	5
4.3	Hormony řídící metabolismus glukózy.....	5
4.3.1	Inzulin.....	5
4.3.2	Glukagon.....	6
5	Etiopatogeneze T2D .....	7
5.1	Prostředí .....	7
5.2	Výživa .....	9
5.2.1	Tuky.....	10
5.2.2	Sacharidy.....	10
6	Genetika T2D.....	11
6.1	Dědivost T2D.....	11
6.2	Epigenetika T2D.....	11
6.3	Nutrigenetika a T2D.....	13
7	Nutrigenetické interakce .....	14
7.1	TCF7L2 .....	14
7.2	ADIPOQ.....	15
7.3	PLIN.....	16
7.4	CRY1 .....	17
7.5	ZBED3 .....	17
7.6	NOTCH2 .....	18
7.7	GIPR .....	18
7.8	S100A9.....	19
7.9	FGF21 .....	20
7.10	IRS1 .....	20
7.11	FTO.....	21
8	Závěr.....	23
9	Seznam použité literatury.....	24

# 1 Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (T2D) neboli cukrovka je metabolické onemocnění charakterizované hyperglykemií, která je způsobena inzulínovou rezistencí (IR) a poruchou inzulínové sekrece. Vysoká glykemie působí nepříznivě na řadu orgánů a výrazně je poškozuje. Z prognóz a na základě aktuálních mezinárodních statistik vyplývá, že za 30 let se počet jedinců s cukrovkou zdvojnásobí. Prevalence T2D tedy stále roste a přesné příčiny nejsou zcela objasněny. V průmyslových zemích k tomuto trendu přispívá mj. zvýšený příjem nasycených mastných kyselin, tuků a nadbytečně vysoký příjem sacharidů, doprovázen sníženou fyzickou aktivitou, nedostatečným příjmem vlákniny a potravin s nízkým glykemickým indexem. Z nových studií vyplývá, že interakce mezi geny a nutrienty (nutrigenetické interakce) hrají větší roli, než se původně zdálo. Kombinace genetických, environmentálních a epigenetických faktorů, společně s určitým životním stylem, zodpovídají do značné míry za manifestaci a průběh T2D.

Cílem této práce je shrnutí dosavadních poznatků o nutrigenetických interakcích, které jsou ovlivňovány příjmem sacharidů v patogenezi T2D. V první části práce podává stručný přehled o patogenezi T2D a faktorech, které ovlivňují průběh T2D, v druhé části se práce zaměřuje na konkrétní polymorfismy, které vytváří interakce s příjmem sacharidů stravou.

## 2 Diabetes

Diabetes mellitus je porucha, při které tělo neumí správně hospodařit s glukózou, která se řadí mezi základní jednoduché cukry. Pro člověka je glukóza důležitá, neboť je hlavním, nejdůležitějším a nenahraditelným zdrojem energie. Je nutná pro fungování všech orgánů lidského těla. Hladina glukózy v krvi se nazývá glykemie, která se udává nejčastěji v jednotkách milimol na litr (mmol/l). U zdravého člověka hodnota glykemie nalačno neklesne pod 3,3 mmol/l a nestoupne přes 6 mmol/l (Lebl, 2004). Glukóza je základním zdrojem energie a je krví roznášena ke všem buňkám těla (Bělobrádková, 2006).

Glukóza se do krve dostává dvěma způsoby. Jednak ze stravy, kde je přítomna v čisté podobě, většinou je však obsažena ve složitějších formách, ze kterých se nejdříve musí uvolnit. Uvolněná glukóza se ze střeva vstřebává do krve. Část glukózy, která se po jídle vstřebává do krve, v ní zůstává a slouží buňkám jako zdroj energie po celém těle. Zbytek nevyužité glukózy se ukládá do jater ve formě glykogenu. Glykogen je zásobní větvený polymer, skládající se z jednotlivých vzájemně pospojovaných molekul glukóz (Lebl, 2004).

Diabetes mellitus je porucha, při které je trvalá hyperglykemie, tedy vysoká hladina cukru v krvi, která je zapříčiněna poruchou sekrece inzulínu či rezistencí na periferní účinky inzulínu nebo se jedná o kombinaci obou příčin. Chronická hyperglykemie v kombinaci s dalšími metabolickými onemocněními vede zejména k dalším život ohrožujícím komplikacím (Lebl, 2004).

## 3 Typy DM

DM se rozděluje na několik typů, dle etiologie a klinické prezentace (Lebl, 2004). Aktuální klasifikace diabetu zahrnuje následující 4 skupiny.

### 3.1 Diabetes mellitus 1. typu

U diabetu mellitu 1. typu (T1D) dochází k autoimunitní destrukci beta buněk ve slinivce břišní. Příčinou vzniku T1D je vrozená odchylka obranyschopnosti organismu, imunitního systému, která se projeví až po stimulaci spouštěcím faktorem. Tímto faktorem mohou být různé infekce, výživa, chemikálie, stres a další. Vyvolávající činitel aktivuje určité typy bílých krvinek, B-lymfocyty s tvorbou protilátek mířených proti vlastní pankreatické tkáni a T-lymfocyty, které svým cytotoxickým účinkem destruuji beta buňky a vyřazují je postupně z funkce. Tento ničivý proces může trvat několik týdnů, ale i řadu let. Označujeme ho jako autoimunitní destrukci



beta buněk slinivky břišní. Podstata poruchy obranyschopnosti je změna v hlavním histokompatibilním systému – HLA systému. V důsledku toho se beta buňky pankreatu mohou chovat jako antigeny a jsou schopné vyvolat cytotoxickou reakci a tvorbu protilátek proti sobě samým (Bělobrádková, 2006).

T1D se nejčastěji vyskytuje u dětí a dospívajících. Odhaduje se, že T1D představuje 5-10 % z celkového počtu diabetiků. Výskyt v jednotlivých zemích je různý, od 0,1/100 000 ročně v Číně, naopak více jak 20/100 000 ročně na Sardinii, v Portugalsku, severských zemích a Kanadě (Noble a kol., 2011).

Děti, které mají ve své rodině příslušníka s T1D, mají minimálně 5 % riziko onemocnět do věku 20 let, oproti dětem, které se narodí v rodině bez postižení T1D, ty mají riziko 0,3 %, jak ukazuje Tabulka č.1 (Noble a kol., 2011).

Rodina bez výskytu T1D	<b>0,3 %</b>
Matka s T1D	<b>5 %</b>
Otec s T1D	<b>7 %</b>
Oba rodiče s T1D	<b>30 %</b>
Sourozenec s T1D	<b>5 %</b>
Jednovaječné dvojče s T1D	<b>40 %</b>

**Tabulka 1:** Riziko T1D (Bělobrádková, 2006)

Další formou T1D je latentní autoimunitní diabetes dospělých (LADA). Objevuje se v dospělosti při věku nad 35 let, s často pomalejším počátkem (Bělobrádková, 2006; Prasad a Groop, 2015).

### **3.2 Diabetes mellitus 2. typu**

Diabetes mellitus druhého typu představuje až 90 % případů diabetu. V popředí příčin stojí nedostatečná citlivost tkání na inzulín. Sekrece inzulínu je zachovalá, nicméně její dynamika je porušena, chybí postprandiální rychlý vzestup. Postupem let může dojít k vyčerpání beta buněk a k inzulinopenii (Lebl, 2005; Chlup, 2000; Perušičová, 2012).

90 % z celkového počtu diabetiků 2. typu trpí nadváhou, proto základem léčby T2D je dietní a pohybový režim s redukcí hmotnosti. V případě nutnosti jsou nasazeny perorální antidiabetika. Pokud dojde k inzulinové insuficienci, vyžádá si léčba T2D léčbu inzulinovými injekcemi (Bělobrádková, 2006). Odhaduje se, že počet diabetiků 2. typu vzroste ze 415 milionů na 642 milionů do roku 2040 (Dendup a kol., 2018).

T2D může způsobit vážné poškození zejména ledvin, očí a cévního systému. Včasná diagnostika a léčba v oblasti životního stylu (fyzická aktivita, dieta a redukce hmotnosti), popřípadě antidiabetika mohou zpomalit průběh nemoci a předcházet pozdním, chronickým komplikacím T2D (Dendup a kol., 2018).

### **3.3 Ostatní specifické typy diabetu**

#### **3.3.1 Monogenní diabetes – MODY**

Odhaduje se, že až 5 % diabetu je reprezentováno typem MODY (maturity onset diabetes of the young), obvykle zachyceném v časném věku. Tento typ diabetu má všechny znaky T2D, odlišuje se však svou autosomálně dominantní dědičností (Bělobrádková, 2006). V současné době bylo identifikováno pro MODY 14 genů, účastnících se vývoje beta buněk nebo sekrece inzulinu. V závislosti na konkrétním genetickém defektu je diagnostikováno MODY 1-7 (Fu a kol., 2019).

#### **3.3.2 Neonatální diabetes mellitus**

Neonatální diabetes mellitus (NDM) se projevuje vysokou hyperglykemií během prvních 6 měsíců života. Vyskytuje se vzácně u všech geoetnických skupin a je většinou genetického původu (Aguilar-Bryan a Bryan, 2008). Většina případů se prezentuje intrauterinní růstovou retardací (IUGR), dehydratací a nízkými či nedetekovatelnými hladinami C-peptidu. Incidence se odhaduje na 1 novorozence z 90 000 až 400 000 porodů. NDM může být buď stálý, nebo přechodný (Aguilar-Bryan a Bryan, 2008; Laurenzano a kol., 2019).

### **3.4 Gestační diabetes mellitus**

Gestační diabetes mellitus (GDM), neboli těhotenská cukrovka je porucha metabolismu sacharidů vzniklá v těhotenství a spontánně odeznívající v průběhu šestinedělí.

Tímto typem onemocní zejména predisponované matky, které mají v rámci své rodinné anamnézy zvýšený výskyt GDM či T2D. Postihuje až 17 % všech těhotných žen.

Léčba tohoto typu spočívá především v diabetické dietě a v pravidelné přiměřené pohybové aktivitě. Při správně nastavené léčbě probíhá těhotenství bez komplikací. Neléčená těhotenská cukrovka může mít zejména vliv na vývoj plodu. (Krejčí, 2011).

## 4 Regulace metabolismu glukózy

Játra hrají hlavní roli při udržování glukózové homeostázy, a to glykogenezí, glukoneogenezí či glykogenolýzou (Zhang a kol., 2019).

### 4.1 Anabolismus

Vstřebaná glukóza z potravy vstupuje do svalů a jater, kde se ukládá pomocí glykogeneze ve formě glykogenu. Mozek a některé další orgány nemají vlastní energetický zdroj, a tak jsou závislé na kontinuální dodávce glukózy krví, k jejímuž využití není potřeba inzulin. Ostatní orgány, svaly, játra a tuková tkáň potřebují pro vstup glukózy do svých buněk inzulin (Bělobrádková, 2006).

### 4.2 Katabolismus

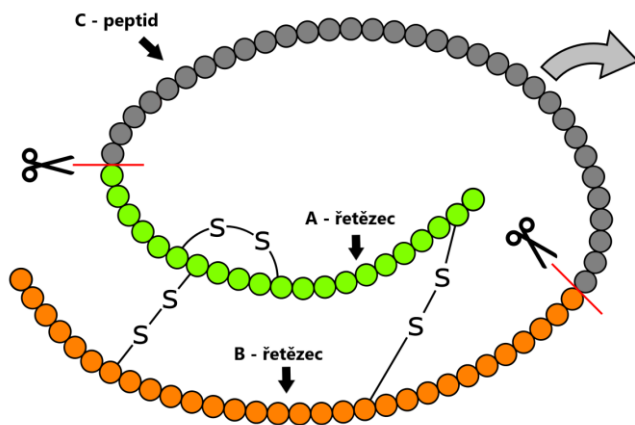
Rozkladem glykogenu na glukózu (glykogenolýza) a novotvorbou glukózy (glukoneogenezi), syntézou z laktátu, pyruvátu, proteinů a tkáňových tuků (glycerolu), může být glukóza uvolňována zpět do krve (Bělobrádková, 2006). Avšak při abnormálně zvýšené rychlosti glukoneogeneze v játrech přispívá k hyperglykemii. Je modulována různými vnějšími faktory, zejména výživou, cvičením a stresovými reakcemi, které jsou zprostředkovány sekrecí a aktivitou některých molekul. Regulace glukoneogeneze existuje na více úrovních jako je sekrece hormonů, transkripce genů a postranlační modifikace (Zhang a kol., 2019).

### 4.3 Hormony řídící metabolismus glukózy

Regulace glykemie je regulována zejména inzulinem a glukagonem. Umožňuje její plynulý přísun do celého těla, její správné zpracování, využití a udržování stálé hladiny glykemie. Pokud se změní glykemie po jídle či při lačnění, změní se hladina těchto dvou hormonů, což následně ovlivní expresi glukoneogenetických genů. Při onemocnění diabetem toto hospodaření nefunguje (Zhang a kol., 2019; Lebl, 2004).

#### 4.3.1 Inzulin

Inzulin je polypeptidový hormon, který se tvoří v beta buňkách, v Langerhansových ostrůvcích ve slinivce břišní (*pancreas*). Skládá se z 51 aminokyselin, které jsou uspořádány do dvou řetězců A a B (Bělobrádková, 2006). Funkční inzulin vzniká v beta buňkách z proinzulinu odpojením spojovacího řetězce, tzv. C-peptidu, těsně před sekrecí (viz Obrázek 1). Produkce C-peptidu je shodná s množstvím produkovaného inzulinu. Sledováním hladiny C-peptidu lze posoudit zbytkovou sekreci endogenního inzulinu pomocí laboratorní metody radioimunoassay (De Meyts, 2004).



**Obrázek 1:** Proinzulin s vyznačenými místy odpojení C-peptidu před vznikem funkčního inzulínu, tvořený dvěma řetězci (upraveno ze zdroje: <https://www.wikiwand.com/de/Insulin>)

Jeho důležitou funkcí je regulace transportu glukózy a její přísun k cílovým orgánům, syntéza lipidů, glukoneogeneze a syntéza glykogenu prostřednictvím signální dráhy PI3K/Akt (De Meyts, 2004). Uvolňování inzulínu probíhá ve více fázích. V první fázi se inzulín uvolňuje již pohledem na jídlo, v dalších fázích při vstřebávání složek potravy, zejména glukózy (Bělobrádková, 2006).

#### 4.3.2 Glukagon

Glukagon je polypeptidový hormon, který se tvoří v alfa buňkách, v Langerhansových ostrůvcích ve slinivce břišní. Jeho primární funkcí je prevence hypoglykemie. Po spánku, kdy tělo nepřijímá žádné živiny, se zvýší výrazně hladina glukagonu, který se uvolňuje ze slinivky a váže se na receptor glukagonu v játrech (GCGR) (Zhang a kol., 2019).

## 5 Etiopatogeneze T2D

V době manifestace onemocnění je u nemocných přítomna maximálně vystupňovaná IR, hyperinzulinismus nalačno a porucha dynamiky sekrece inzulinu (Bělobrádková, 2006).

IR je stav, kdy běžné množství inzulinu nezajistí metabolické pochody. Primární IR je vrozená, u T2D má charakter receptorově postreceptorové poruchy (Bělobrádková, 2006).

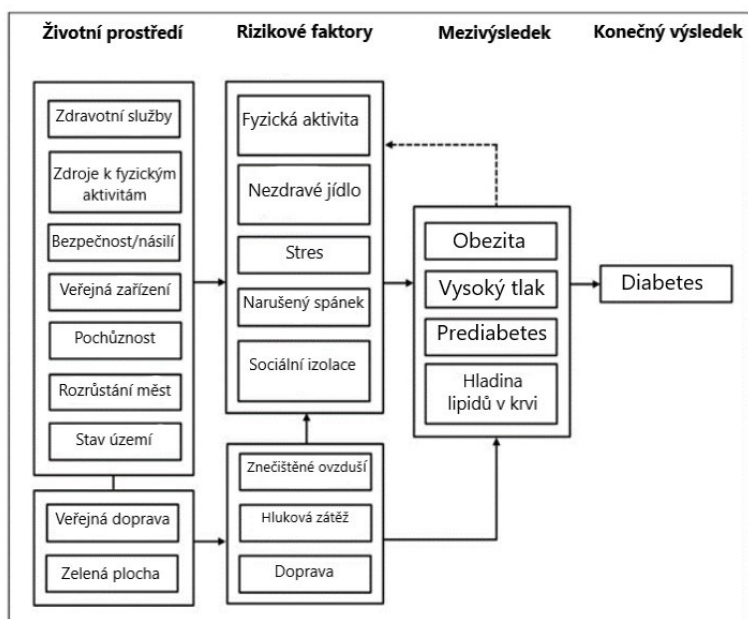
Porucha sekrece inzulinu u T2D postihuje zpočátku hlavně stimulovanou fázi. Při zvýšené IR se jedná o relativní dostatečnou sekreci. Ve stádiu porušené glukózové tolerance se na počátku T2D nachází nalačno v hyperinzulinemii. S prohloubením poruchy postupně mizí časná fáze sekrece inzulinu a mění se i dynamika pozdní fáze sekrece inzulinu. Důsledkem těchto změn je opožděné vyplavení inzulinu a delší přetrvávání vyšší hladiny inzulinu. Tento stav vede k vyšší glykemii po jídlech, přetrvávání hyperinzulinemie a delší dobu zvyšuje IR. V průběhu trvání T2D se přidává i porucha bazální sekrece inzulinu. T2D postupem času vede k poruše s převahou inzulinodeficiencie. Tento průběh se odráží i v rozdílných přístupech k léčbě, která začíná dietou, pohybem s redukcí váhy, perorálními antidiabetiky a končí léčbou inzulinem (Bělobrádková, 2006).

### 5.1 Prostředí

Fyzické a sociální prostředí může ovlivnit volby v rámci životosprávy a chování. Dostupnost či blízkost sportovišť, zelená prostranství, chodníky a turistické trasy mohou podpořit socializaci a fyzickou aktivitu, při kterých se snižuje riziko obezity (viz Obrázek 2). Tyto volby mohou modulovat příjem a spalování kalorií, které ovlivňují riziko obezity, dysfunkci beta buněk a IR (Dendup a kol., 2018).

Kriminalita, sociální problémy a nebezpečné okolí může podněcovat sociální izolaci a strach. Dlouhodobé vystavení více nepříznivým environmentálním stresům může vést k biologickému opotřebením fyziologických systémů těla (Dendup a kol., 2018). Přibývajícím náporu stresových situací může stimulovat uvolňování látek (kortizol a cytokiny), které mohou poškodit imunitu a urychlit manifestaci chronických onemocnění včetně T2D (Mcewen a kol., 2003). Stres také může motivovat k nezdravému stravování, kouření, pití alkoholu a nepravidelnému spánku. Toto špatné psychické zdraví může také ovlivnit metabolické změny a tělesnou hmotnost, což zvyšuje riziko T2D (Dendup a kol., 2018).

Bylo prokázáno, že znečištění ovzduší mění endotelovou funkci, vyvolává zánět, IR a je spojeno se zvýšeným rizikem hypertenze. Znečištění ovzduší a hluk z provozu na silnicích může ovlivnit hladinu lipidů v krvi, což může mít vliv na krevní tlak a riziko T2D (Dendup a kol., 2018).



**Obrázek 2:** Schématické znázornění možných cest, které ovlivňují riziko T2D (upraveno podle Dendup a kol., 2018)

Na makroúrovni se epidemie T2D připisuje urbanizaci a změnám životního prostředí, včetně změn charakteru práce od fyzicky namáhavé činnosti směrem k sedavým typům zaměstnání, zvýšené automatizace a zlepšení dopravní situace. Také ekonomický růst a ekologické změny vedly k drastickým změnám ve výrobě potravin, zpracování, distribučních systémech a zvýšení dostupnosti nezdravých potravin. Restaurace s rychlým občerstvením prodělávají v posledních letech globální expanzi. Tato zvýšená dostupnost rychlého občerstvení přispívá k nezdravé stravě se zvýšeným obsahem kalorií, nadměrnými porcemi, velkým množstvím červeného, zpracovaného masa, rafinovaných sacharidů, sladkých nápojů a nezdravých tuků (Ley a kol., 2014). Relativní nárůst rizika T2D v souvislosti s faktory životního stylu shrnuje Tabulka 2.

<b>Životní návyky</b>	<b>Relativní nárůst rizika T2D</b>
Výživa neobsahující zeleninu (nedostatek vlákniny)	44 %
Pravidelná konzumace sladkých nápojů	20-30 %
Nízká pohybová aktivita	40 %
Zvýšený sedavý čas	3 %
Dlouhodobé bydlení v blízkosti silničního provozu	20-40 %
Kouření	30-60 %
Krátký spánek	9 %/1h
Stres/deprese	individuální

**Tabulka 2:** *Nárůst rizika T2D v kombinaci s různými životními návyky (podle Kolb a Martin, 2017)*

## 5.2 Výživa

T2D je nejčastěji spojováno s nadváhou a IR. Redukce hmotnosti a udržení optimální hmotnosti je proto základem léčebných postupů. Snížení hmotnosti je spojené se zlepšením glykemie, krevního tlaku, lipidů, čímž jsou zpožděny či předcházeny zdravotní komplikace, zejména kardiovaskulární příhody (Forouhi a kol., 2018).

Většina publikací doporučuje redukci hmotnosti pomocí snížení příjmu energie. Při prevenci a léčbě T2D se doporučuje snížení či zamezení konzumace červeného masa, rafinovaných obilnin a cukrů, zejména slazených nápojů (Forouhi a kol., 2018).

Optimální složení makroživin u T2D je stále otázkou. Často se doporučují kvantitativní cíle, jako je evropské či kanadské doporučení, které uvádí pro sacharidy 45-60 % z celkové energie, 10-20 % proteiny a méně než 35 % tuku. Nejaktuálnější výživová směrnice došla k závěru, že neexistuje univerzální dietní doporučení pro všechny osoby s T2D a každý by měl mít individuálně nastavené cíle (Forouhi a kol., 2018).

Dříve než byl vyvinut inzulín, léčba diabetu spočívala především ve snížení příjmu sacharidů (Westman a kol., 2006). Omezení sacharidů má význam i nadále, neboť sacharidy mají největší vliv na hladinu glukózy a inzulínu. Bylo mj. zjištěno, že hladiny HbA1c poklesly více v dietě s nízkým příjmem sacharidů než srovnávací dieta s nízkým obsahem tuku (Forouhi a kol., 2018). Příklady nízkosacharidových diet, jejichž využití v prevenci a terapii T2D bylo předmětem klinických studií, uvádí Tabulka 3.

V posledních letech se výsledky pozorovaných studií shodly na vyšší důležitosti kvality tuků a sacharidů ve stravě než na množství těchto makroživin. Dieta bohatá na celozrnné výrobky, ovoce, zeleniny, luštěniny, ořechy a omezení konzumace alkoholu, rafinovaných obilnin, červeného masa a slazených nápojů prokázaly snížení rizika T2D, zlepšení kontroly glykemie

a krevních lipidů u pacientů s T2D (Ley a kol., 2014). Omezení příjmu kalorií a zvýšení fyzické aktivity podporující úbytek hmotnosti významně snižuje vývoj diabetu u vysoce rizikových pacientů s poruchou glukózové tolerance o 58 % (Ley a kol., 2014).

### 5.2.1 Tuky

Předpokládá se, že celkově vyšší příjem tuků přispívá k T2D, přímo vyvolává inzulinovou rezistenci a nepřímo podporuje zvýšení tělesné hmotnosti. Výsledky z metabolických studií u lidí nepotvrzují, že diety s vysokým obsahem tuku samy o sobě mají škodlivý účinek na inzulinovou senzitivitu. V několika studiích nebyl celkový příjem tuků spojen s rizikem diabetu. Kvalita tuků je důležitější než celkový příjem tuků, a proto jsou diety upřednostňující rostlinné tuky před živočišnými výhodnější. Zejména větší příjem omega-6-mastných kyselin (PUFA) byl spojen s nižším rizikem diabetu (Ley a kol., 2014).

### 5.2.2 Sacharidy

Kvalita sacharidů může být určena vyhodnocením glykemické odpovědi na potraviny bohaté na sacharidy glykemickým indexem (GI) nebo glykemickou zátěží (GL). V několika studiích nižší GI a GL má menší asociaci s rizikem T2D ve srovnání s vyššími GI a GL (Ley a kol., 2014).

	Sacharidy	Bílkoviny	Tuky
Atkinsonova dieta	3-16 %	28-64 %	55-65 %
Kwasniewski dieta	9,2 %	14 %	76,8 %
Zónová dieta	40 %	30 %	30 %

**Tabulka 3:** Typy diet a procentuální rozložení makronutrientů (podle Czyzewska-Majchrzak a kol., 2014).



## 6 Genetika T2D

Vývoj T2D je výsledek interakce mezi faktory prostředí a dědičnými geny. T2D je považován za multifaktoriální poruchu, která se vyvíjí v důsledku interakce mezi více geny a faktory prostředí. Jak tyto geny interagují mezi sebou a prostředím je stále nedostatečně pochopeno (Ali, 2013).

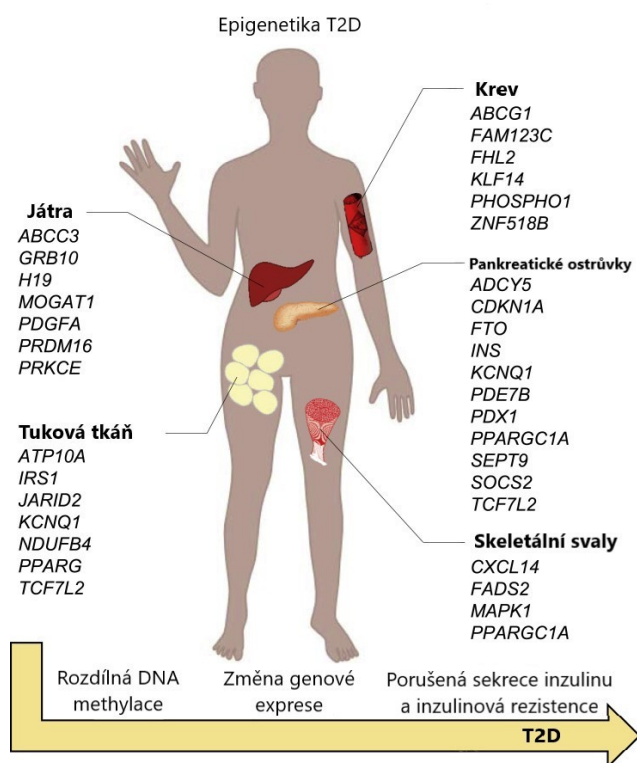
Na rozdíl od T1D, kde je rizikový genetický materiál koncentrován převážně v HLA oblasti, u T2D jsou rizikové geny roztroušené po celém genomu. Mnoho genů ovlivňujících riziko T2D je aktivních v beta buňkách nebo mohou být zapojeny do sekrece inzulínu. Mezi nejvlivnější geny, ovlivňující funkci beta buněk se řadí *MTNR1B*, *SLC30A8*, *THADA*, *TCF7L2*, *KCNQ1*, *CAMK1D*, *CDKALI*, *IGF2BP2*, *HNF1B* a *CENTD2*. Naopak geny ovlivňující sekreci inzulínu *PPARG*, *FTO* a *KLF14* (Ali, 2013). Geny mohou ovlivnit riziko T2D nejen přímou změnou působení inzulínu či jeho sekrece, ale také prostřednictvím interakcí s environmentálními faktory (Ali, 2013). V současné době je v literatuře popsáno více než 400 vysoce signifikantních asociací genetických polymorfismů s rizikem T2D (Mahajan a kol., 2018).

### 6.1 Dědivost T2D

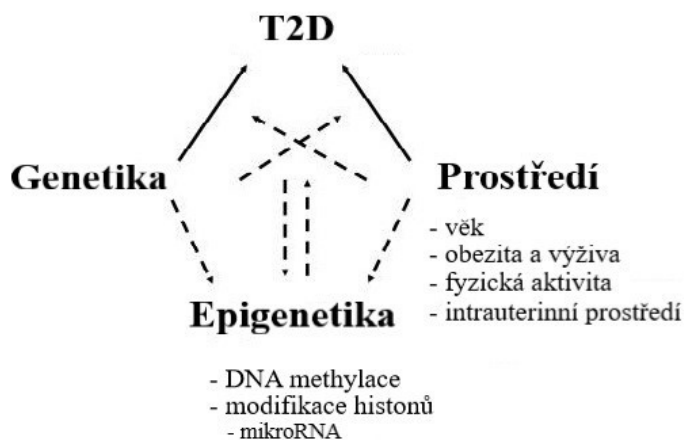
Dědivost T2D se pohybuje od 20 % do 80 %. Celoživotní riziko T2D je 40 % u jedinců, kteří mají jednoho rodiče s T2D. Riziko u jedinců, kteří mají postiženy oba rodiče, je riziko až 70 %. Příbuzní jedinců prvního stupně s T2D jsou přibližně 3x náchylnější k rozvoji nemoci než jedinci bez pozitivní rodinné anamnézy (McCarthy a Menzel, 2001).

### 6.2 Epigenetika T2D

Epigenetika studuje změny ve funkci genů, ke kterým došlo bez změny v nukleotidové sekvenci (Ali, 2013). Epigenetické modifikace mohou být přenášeny z jedné buněčné generace na druhou, díky mitotické dědičnosti a mezi generacemi v rámci druhu, díky meiotické dědičnosti (Ling a kol., 2009). Mohou přetrvávat po celý život jedince a mohou být předávány po dvě až tři generace (Ali, 2013). Epigenetika může být ovlivňována prostředím (viz Obrázek 4), což může ovlivňovat potencionálně důležité mechanismy multifaktoriálních onemocnění, mezi které se řadí i T2D. Několik studií již identifikovalo epigenetické změny v tkáních u pacientů s T2D ve srovnání s nediabetickými kontrolami (viz Obrázek 3). Mnoho epigenetických změn bylo navíc asociováno s rozdílnou genovou expresí (Ling a kol., 2019). Epigenetické faktory zahrnující metylaci DNA, modifikaci histonů, mikroRNA, mohou rovněž být zodpovědné za to, jak se buňky s identickou DNA mohou diferencovat v různé typy buněk s různými fenotypy (Ling a kol., 2009).



**Obrázek 3:** Obrázek ukazuje tkáně a geny s pozorovanými změnami v metylaci DNA u jedinců s T2D ve srovnání se zdravými kontrolami. Některé z těchto genů vykazují i odlišnou expresi a ovlivňují řadu fenotypů souvisejících s T2D. Metylace genů identifikovaných v krvi byla asociována s predikcí rizika T2D v prospektivních kohortách (upraveno podle Ling a kol., 2019).



**Obrázek 4:** Schéma epigenetických mechanismů T2D (upraveno podle Ling a kol., 2009)

Věk je spojen se zvýšenou abdominální obezitou, inzulinovou rezistencí a T2D. Metaanalýza vybraných studií ukazuje, že obezita a související fenotypy způsobují epigenetickou dysregulaci, která se vyznačuje zvýšenou variabilitou metylace DNA. Pravidelná fyzická aktivita zabraňuje nebo zpomaluje nástup T2D u jedinců se zvýšeným rizikem pro onemocnění. Nárazová, tak i pravidelná aktivita ovlivňuje metylaci DNA vysoce specifickým způsobem pro geny a tkáně (Ling a kol. 2019).

### **6.3 Nutrigenetika a T2D**

Nutrigenetika se zabývá vlivem jednotlivých genetických variant na účinek bioaktivních látek obsažených ve stravě, zatímco nutrigenomika zkoumá totéž na úrovni celého genomu, resp. transkriptomu, proteomu či metabolomu (Brdička a Didden, 2018). Vychází přitom z několika základních předpokladů, definovaných zhruba před patnácti lety (Kaput a Rodriguez, 2004):

- Látky obsažené v potravě (mikronutrienty i makronutrienty) působí přímo či nepřímo na lidský genom a mění tak jeho strukturu či genovou expresi.
- Za určitých okolností může být dieta u některých jedinců významným rizikovým faktorem vzniku řady chorob.
- Některé z cílových genů látek obsažených v potravě hrají pravděpodobně roli v nástupu, incidenci, průběhu a závažnosti některých chronických chorob.
- Míra vlivu diety na rovnováhu mezi stavem zdraví a nemoci může záviset na konkrétní genetické výbavě jednotlivce.
- Nutriční intervence založená na znalosti jak konkrétního nutričního stavu a potřeb, tak genotypu (individualizovaná výživa) může být užita k prevenci, zmírnění nebo léčení chronických nemocí.

Vzhledem k výše zmíněné komplexní genetické determinaci T2D a zásadní roli diety v patogenezi tohoto onemocnění není překvapivé, že byla již popsána celá řada interakcí složek diety se specifickými polymorfismy DNA, které významně ovlivňují patogenezi T2D. Nejvýznamnější z nich, zjištěné v lidských studiích, jsou shrnuty v následující části této bakalářské práce.

## 7 Nutrigenetické interakce

### 7.1 TCF7L2

Gen kódující *TCF7L2* o délce 215,9 kb se nachází na lidském chromozómu 10q25 a patří mezi opakovaně potvrzené kandidáty pro riziko T2D (Wang, a kol., 2013; Facchinello a kol., 2017). Zdraví nositelé i diabetici 2. typu s alelou rs7903146-T, příp. genotypem TT, mají zhoršenou funkci beta buněk a sníženou sekreci inzulínu (Pearson a kol., 2007). *TCF7L2* je exprimován ve většině lidských tkání, včetně beta buněk pankreatu, jater, podkožní tukové tkáně i mozku. Nízkou hodnotu exprese vykazují jen kosterní svaly u lidí (Cauchi a kol., 2006).

*TCF7L2* je transkripční faktor vyznačující se vysokou elektroforetickou mobilitou, který slouží jako jaderný receptor pro  $\beta$ -katenin, který zprostředkovává signalizaci v rámci kanonické signální dráhy WNT, zejména ve střevech a pankreatu (Stolerman a kol., 2009). *TCF7L2* mj. ovlivňuje transkripci genu pro proglukagon, z jehož produktu posttranslačním štěpením vzniká nejen samotný glukagon, ale i glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1) a glukagonu podobný peptid 2 (GLP-2). GLP-1 je 30 aminokyselinový peptidový hormon produkovaný střevními epiteliálními endokrinními L-buňkami. Jednou z funkcí GLP-1 je stimulace syntézy a zvýšení zásob inzulínu v sekrečních granulích, také zvýšení glukózo-dependentní inzulínové sekrece v pankreatu – ke stimulaci sekrece inzulínu tedy nedochází, jsou-li hladiny glukózy normální nebo snížené (Haluzík, 2011). Na základě tohoto pozorování byl vysloven předpoklad, že polymorfismy v genu *TCF7L2* mohou ovlivnit riziko T2D prostřednictvím regulace exprese GLP-1 (Wang, a kol., 2013).

Nejstudovanějšími polymorfismy v *TCF7L2* jsou intronický rs12255372 a výše zmíněný rs7903146, který je asociován se zvýšenou expresí genu *TCF7L2* v Langerhansových ostrůvcích. Bylo zjištěno, že SNP rs7903146 vykazuje nejsilnější asociaci s T2D ve srovnání s více než 65 identifikovanými lokusy v evropské populaci. Každá riziková alela této SNP se váže se zvýšeným rizikem T2D přibližně o 40 %.

Prospektivní švédská studie sledovala interakci mezi příjmem vlákniny a genetickými variantami genů anotovaných v kanonické dráze Wnt signalizace u 26 905 jedinců původně bez diabetu z kohorty Malmö Diet and Cancer Study. Během 15 let bylo zaznamenáno 3 132 případů T2D. Tři polymorfismy vykazovaly významné interakce s příjmem vlákniny. Také byla zjištěna asociace vyššího příjmu vlákniny s glykemií a inzulínemií nalačno, jedním z indexů inzulínové rezistence (HOMA-IR) a koncentrací glykovaného hemoglobinu (HbA1c) (Hindy a kol., 2016). Jeden ze tří polymorfismů interagujících s příjmem vlákniny byl SNP rs12255372 v genu *TCF7L2*, kdy nositelé alely T nevykazovali zvýšené riziko T2D přes nižší příjem vlákniny.

Vyšší příjem vlákniny vykazoval tendenci k asociaci s nižším rizikem T2D u jedinců, kteří mají genotyp GG (Hindy a kol., 2016).

## 7.2 ADIPOQ

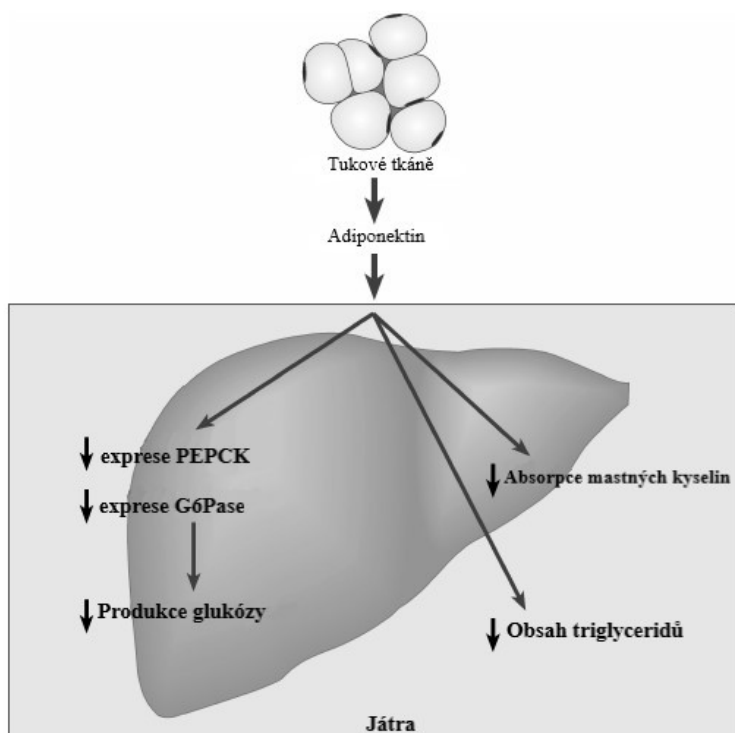
Adiponektin, polypeptid o délce 244 aminokyselin, patří mezi adipokiny, tedy působky syntetizované v adipocytech (viz Obrázek 5). Hraje důležitou roli v rozvoji T2D, protože přispívá ke zvýšení citlivosti periferních tkání na inzulín, tlumí glukoneogenezi v játrech a zvyšuje beta-oxidaci mastných kyselin. Gen *ADIPOQ* se u člověka nachází v chromozomální oblasti 3q27 a zahrnuje přibližně 17kb deoxyribonukleové kyseliny. Tato oblast byla opakovaně identifikována pomocí vazebných a asociačních studií jako nosící rizikový lokus pro metabolický syndrom a T2D. Adiponektin má také protizánětlivé a antiaterogenní funkce (Yao a kol., 2016).

Gen *ADIPOQ* obsahuje 3 exony se start kodonem v exonu 2 a stop kodonem v exonu 3. Adiponektin je exprimován a vylučován převážně tukovou tkání. Ačkoli je tento gen exprimován zejména v adipocytech, nedávné studie zjistily, že exprese může být indukována i v hepatocytech, v myotubách a v kosterních svalech. Vyskytuje se také v osteoblastech a kardiomyocytech (Karbowska a Kochan, 2006). Adiponektin aktivuje aktivovanou AMP protein kinázu a signalizační dráhy jaderného faktoru-kB, a proto reguluje energetický metabolismus a endoteliální aktivaci (Liu a kol., 2007).

Vybrané studie se zúčastnilo 673 pacientů s T2D korejského původu. Testovaná interakce se zkoumala mezi polymorfismem v genu *ADIPOQ* a příjmem sacharidů v následujícím poměru  $x < 55\%$ ,  $55\%-65\%$  a víc jak  $65\%$  z celkového příjmu energie.

Asociována byla alela G s vyšší hladinou glukózy nalačno pouze u jedinců, kteří měli nižší příjem sacharidů (tzn.  $x < 55\%$  energie). V případě příjmu  $55\%-65\%$  sacharidů měli nositelé alely T vyšší hladinu glukózy nalačno. V případě vyššího příjmu sacharidů (vyšší než  $65\%$ ), nositelé alely T měli vyšší koncentraci HDL cholesterolu (Hwang JY a kol., 2013).

V této studii se zjistila důležitá interakce mezi SNP276G >T a poměrem celkového příjmu energie, závisující na celkovém počtu sacharidů, které ovlivňují hladinu glukózy nalačno, HbA1C a HDL cholesterol.



**Obrázek 5:** Účinky adiponektinu na metabolismus sacharidů a lipidů v játrech. PEPCCK: fosfoenolpyruvátkarboxykináza; G6Pase: glukóza-6-fosfatáza (upraveno podle Karbowska a Kochan, 2006)

### 7.3 PLIN

Perilipin je protein, který je na povrchu lipidových kapének, přítomný v adipocytech a steroidogenních buňkách. Zamezuje tak hydrolýze lipidů hormon-senzitivní lipázou a podporuje ukládání triacylglycerolů. (Corella a kol., 2006; Qi a kol., 2005). Role perilipinu při akumulaci tělesného tuku byla demonstrována *in vivo* na myších. Cílené narušení genu *Plin* vede u myši ke štíhlejšímu fenotypu než u kontrol, a také k rezistenci na dietně navozenou obezitu. T2D je charakterizováno mj. nadměrným ukládáním lipidů v kosterním svalstvu. Nadměrné ukládání intramyocelulárních lipidů přesahuje intracelulární potřeby a indukuje lipotoxické působení, což vede k rozvoji IR.

Lipidové kapénky jsou v eukaryotické buňce nezbytnou součástí. Proto musí být hladina intracelulárních lipidů přísně kontrolována. *PLIN2* je jedním z nejvíce exprimovaných proteinů obalujících lipidové kapénky (Bosma a kol., 2012).

Nutrigenetická studie zkoumala interakce mezi jednotlivými SNP v *PLIN* a dietním složením u více než 4000 mužů a žen portorikánského původu žijících v oblasti Bostonu. DNA byla izolována z lymfocytů periferní krve. Byla identifikována důležitá interakce mezi SNP 11482G > A (rs894160) a dietním příjmem sacharidů. Pokud byl celkový denní příjem

komplexních sacharidů vyšší než 144 g/den, nositelé této alely vykazovali menší obvody pasu a boků ve srovnání s homozygoty pro tuto ancestrální alelu. Avšak mechanické vysvětlení komplexní sacharidové modulace obezity pro tento SNP je nejasné. Mechanismy spojující příjem sacharidů, regulaci ukládání triacylglycerolů a obezitu s genem *PLIN* jsou přesvědčivé, ale zda můžeme tuto funkci připsat pouze SNP 11482G> A je nejisté. Důvodem jsou studie, které si vzájemně odporují. Například u Malajců a Asiatů byl tento SNP spojen se zvýšeným rizikem obezity, ale u španělské populace bylo riziko sníženo. Jednou z možností je, že komplexní sacharidy modulují postprandiální glukózové a inzulinové reakce s následnými účinky na lipolýzu a homeostázu energie adipocytů, které jsou obě regulovány genem *PLIN* (Smith a kol., 2008).

#### **7.4 CRY1**

Krytochromy (*Cry1* a *Cry2*) jsou součástí signalizačních drah cirkadiánní oscilace metabolických pochodů a hrají důležitou roli v regulaci glukoneogeneze v játrech (Hatori a Panda, 2010). Snížení exprese genu *Cry1/2* u myši zvyšuje koncentraci cirkulující glukózy a zároveň zvyšuje její produkci v primárních hepatocytech (Dashti a kol., 2014).

Studie, které se celkem účastnilo 1548 lidí ze dvou na sobě nezávislých populací, a to obyvatelstvo ze Středomoří (n = 728) a Severní Ameriky (n = 820), se zabývala testováním potenciální interakce mezi polymorfismem *CRY1* (rs2287161) a příjmem sacharidů v souvislosti s ovlivněním inzulinové rezistence (inzulinémie nalačno a dva indexy inzulinové rezistence, HOMA-IR a QUICKI). Výsledky studie potvrdily interakce jak v analýzách jednotlivých kohort, tak v metaanalýze obou studií. Zvýšení příjmu sacharidů vedlo k významnému zvýšení HOMA-IR, inzulinémie nalačno a snížení QUICKI výhradně u homozygotních účastníků pro minoritní alelu rs2287161-C (Dashti a kol., 2014).

Přesný mechanismus, kterým může tento SNP přispět k pozorované interakci, je však neznámý. V lidských adipocytech tento polymorfismus ztěžuje vazbu E2F4 transkripčního faktoru, brání acetylaci H3K56 a tím ovlivňuje transkripční regulaci blízkých genů. Výsledky celogenomového profilování acetylace H3K56 ukazují, že nejvyšší míra acetylace H3K56 je spojena s proteiny v metabolických a signalizačních drahách spojených s T2D. Tato studie tedy dokládá propojení mezi genetickou variabilitou genů zajišťujících cirkadiánní rytmicitu a dietními faktory jako významného činitele ovlivňujícího riziko T2D (Dashti a kol., 2014).

#### **7.5 ZBED3**

*ZBED3* (Zinc finger BED domain-containing protein 3) patří ke skupině validovaných kandidátních genů asociovaných s rizikem T2D. *ZBED3* byl původně popsán jako protein

vzájící axin, který moduluje signální dráhu WNT. Vazba *ZBED3* s axinem brání tvorbě destrukčního komplexu, který fosforyluje beta katenin a směřuje jej k degradaci proteasomu. Riziková alela *ZBED3* je spojena se zvýšenou expresí *ZBED3* v tukové tkáni, což může způsobit zvýšení aktivity WNT (Hindy a kol., 2016). Cirkulující hladina *ZBED3* je zvýšena u osob s porušenou glukózovou tolerancí a T2D. Krátkodobá hyperinzulinémie snižuje *in vivo* sekreci *ZBED3* a tento efekt je blokován zvýšenou glykemií, což ukazuje na přímé zapojení *ZBED3* do regulace homeostázy metabolismu glukózy (Jia a kol., 2014). Ve výše zmíněné prospektivní švédské studii (viz 7.1.) byl vyšší příjem vlákniny spojen s nižším rizikem T2D pouze u homozygotů pro rizikovou alelu G (Hindy a kol., 2016).

## 7.6 NOTCH2

Další z genů, jehož vztah k riziku T2D byl objeven díky celogenomovým asociačním studiím, je *NOTCH2* (notch receptor 2). Produkt tohoto genu hraje zásadní roli ve vývoji slinivky břišní (Apelqvist a kol., 1999). Je to protein, který je nezbytný pro funkci hladké svaloviny a endotelů, vývoj pankreatu a nefronu. Každá dysregulace v signalizaci Notch je spojena s řadou patologií (Rasheed a kol., 2017). *NOTCH2* kóduje transmembránový protein, který fyzicky asociuje s aktivním beta kateninem a snižuje jeho hladiny, což vede k nižší aktivitě WNT v řadě buněčných typů.

Polymorfismus rs10923931 v *NOTCH2* je jednak spojován s rizikem T2D, jednak byl třetím SNP se signifikantní nutrigenetickou interakcí v prospektivní švédské studii sledující interakci mezi příjmem vlákniny a genetickými variantami genů anotovaných v kanonické dráze Wnt signalizace (viz 7.1., 7.5.) (Hindy a kol., 2016). (SNP) Bylo zjištěno, že genotyp rs10923931 v genu *NOTCH2* interaguje s příjmem vlákniny z hlediska ovlivnění rizika T2D. Vyšší příjem vlákniny (specificky ve čtvrtém kvintilu) je spojován s nižším rizikem T2D pouze mezi nositeli rizikové alely T (Hindy a kol., 2016).

## 7.7 GIPR

Gastrický inhibiční polypeptid (GIP) (Saxena a kol., 2010) je uvolňovaný z enteroendokrinních K buněk po požití potravy, zejména sacharidů a lipidů. GIP společně s glukagonu podobným peptidem 1 (GLP-1) jsou inkretiny zodpovědné za stimulaci syntézy a sekreci inzulínu do cirkulace po jídle. Receptor pro GIP (GIPR) je široce exprimován v pankreatu, adipocytech, kostech a vaskulárním endotelu. Lidský gen pro *GIPR* obsahuje 14 exonů s protein kódující oblastí 12,5kb (Lyssenko a kol., 2011). Metaanalýza několika studií identifikovala genetickou variantu v intronu 12 *GIPR* (rs10423928), která je asociována s nižší sekrecí inzulínu po OGTT (Sonestedt a kol., 2012).



Studie provedená v kohortě (n = 24840) švédské populace Malmö Diet and Cancer Study, testovala hypotézu, zda interakce polymorfismu rs10423928 v genu pro *GIPR* s příjmem makronutrientů a vlákniny ovlivňuje BMI a riziko T2D.

Nositelé alely rs10423928-A vykazují sníženou účinnost GIP a sníženou sekreci inzulínu. Autoři této studie prokázali signifikantní interakci mezi zkoumaným polymorfismem a příjmem cukrů i příjmem tuků ve stravě. Homozygotní jedinci pro alelu A, kteří konzumovali stravu s vysokým obsahem tuků a nízkým obsahem sacharidů, měli až třikrát snížené riziko T2D. U homozygotních jedinců pro alelu T (60 % populace) byly pozorovány opačné asociace, kdy vyšší příjem sacharidů byl spojen s nižším rizikem T2D. Tyto výsledky jsou vzorovým dokladem pro nutnost kombinované analýzy faktorů prostředí a faktorů genetických při studiu multifaktoriálních onemocnění, neboť samostatné vyhodnocení jak genotypu, tak dietního příjmu by zcela zastřelo odhalenou nutrigenetickou interakci (Sonestedt a kol., 2012).

## 7.8 S100A9

Proteiny S100 patří do skupiny EF proteinů vázající  $Ca^{2+}$  a mají další intracelulární a extracelulární funkce. *S100A9* (kalgranulin B) a *S100A8* (kalgranulin A) tvoří heterokomplex zvaný kalprotektin, u kterého bylo prokázáno, že se podílí na chronickém zánětu a riziku několika dalších chronických onemocnění. Monomery kalgranulinu však mají pleiotropní funkce, z nichž některé mohou snížit nadměrné poškození tkání nebo usnadnit rozlišení zánětu. Varianta *S100A9* (rs3014866) je spojena s ochranou proti rozvoji T2D (Blanco-Rojo a kol., 2016). Tento gen je lokalizovaný v lidském organismu na úseku 1q21, což je v oblast pro T2D (Ortega a kol., 2013).

V této studii bylo cílem vyhodnotit možné interakce *S100A9*, T2D v závislosti na stravě. Studovány byly celkem 3 populace. Účastníků z CORDIOPREV evropského původu se zúčastnilo 711. Účastníků z GOLDN bylo celkově 818, evropského původu a z BPRHS bylo 1155 Portoričanů. Dohromady se zúčastnilo studie 2755 z 3 různých skupin – jedna kohorta ze Španělska a 2 kohorty z USA (Blanco-Rojo a kol., 2016).

Výsledky ukázaly interakci mezi rs3014866 a poměrem příjmu nasycených mastných kyselin (SFA):sacharidy, které zřejmě ovlivňují HOMA-IR u zkoumaných populací. Výsledek naznačuje, že homozygotní jedinci pro alelu C profitují z nižšího poměru SFA:sacharidy ke snížení IR (Blanco-Rojo a kol., 2016).

Kalprotektinový komplex je popisován, jako transportér, který zajišťuje přesun kyseliny arachidonové do cílových buněk. Bylo prokázáno, že tato mastná kyselina může stimulovat příjem glukózy v adipocytech zvýšením GLUT1 a GLUT4 (Blanco-Rojo a kol., 2016).

Minoritní alela T varianty rs3014866 je spojena se sníženým rizikem T2D u 3 odlišných populací. Jedinci, kteří postrádají ochrannou alelu T, tedy homozygoti pro alelu C, mohou profitovat s nízkého příjmu SFA:sacharidy díky zlepšení citlivosti na inzulin (Blanco-Rojo a kol., 2016).

## 7.9 FGF21

Gen *FGF21* (fibroblast growth factor 21) je v lidském genomu lokalizován v úseku chromozómu 19q13.33, kóduje peptidový hormon produkovaný převážně v játrech, který výrazně moduluje metabolismus glukózy a lipidů (Tanaka a kol., 2013). Předpokládá se, že působení *FGF21* v hypotalamu vede ke snížení dietního příjmu cukrů a alkoholu (Frayling a kol., 2018). Po prvotní identifikaci lokusu, který zahrnoval i gen *FGF21*, coby signifikantně asociovaného s vyšším dietním příjmem sacharidů a nižší konzumací tuků v rámci metaanalýzy celogenomových asociačních studií (Tanaka a kol., 2013), byl tento nález potvrzen v dánské kohortě (Soberg a kol., 2017) a zejména ve studii využívající vzorků více než 450 000 jedinců z UK Biobank (Frayling a kol., 2018). Tyto studie ukázaly, že minoritní alela rs938133-A je silně asociována se zvýšenou konzumací a preferencí sacharidů (a alkoholu) u svých nositelů. Ačkoli dosud není zřejmý mechanismus tohoto účinku a tato genetická varianta nekoreluje ani např. s expresí *FGF21* v játrech, dá se předpokládat, že nějakým způsobem souvisí se sníženou funkcí *FGF21*.

## 7.10 IRS1

*IRS1* (insulin substrate receptor 1) je centrální protein signální dráhy inzulinu. Inzulinová signalizace je iniciována vazbou inzulinu na alfa podjednotku inzulinového receptoru, což vede k transfosforylaci v beta podjednotce. Aktivovaný receptor fosforyluje vybrané tyrosinové zbytky *IRS1* proteinu a aktivovaný *IRS1* pak převádí signál přes molekuly s doménami SH2 směrem k aktivaci signalizačních drah zahrnujících fosfatidylinositol-3-kinázu (PI3K) a Grb2, což vede k absorpci glukózy, syntéze glykogenu, lipidů a proteinů. Gen *IRS1* je hlavním mediátorem mezi inzulinovým receptorem a PI3K v signální dráze inzulinu (Qi a kol., 2011). U lidí byly v celogenomových asociačních studiích identifikovány dvě varianty *IRS1*, a to rs7578326 a rs2943641, které byly signifikantně asociovány s T2D. Cílem studie zahrnující 820 účastníků studie Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network (GOLDN) evropského původu a 844 účastníků portorikánského původu ze studie Boston Puerto Rican Health Study (BPRHS) byla analýza vztahu těchto dvou polymorfismů k inzulinové rezistenci (IR) a k případné modifikaci dietou (Zheng a kol., 2013).

V této studii bylo zjištěno, že obě genetické varianty *IRSI* jsou asociovány s IR, rizikem T2D a MetS. Alela C v rs2943641 je spojena s IR, hyperinzulinemií a vyšším rizikem T2D. U polymorfismu rs7578326 je alela A spojena s vyšším rizikem T2D.

Alely rs7578326-G rs2943641-T vedou u svých nositelů (samostatně i společně v haplotypu G-T) k nižšímu riziku T2D a IR ve srovnání s genotypem CC, pokud je SFA k sacharidům ve stravě nízký ( $\leq 0,24$ ) (Zheng a kol., 2013). Naopak nositelé genotypu CC mají zlepšenou citlivost k inzulínu a HOMA-IR při stravě s vyšším obsahem sacharidů a nižším obsahem tuků (Zheng a kol., 2013). V obou studiích pak nositelé alely rs7578326-G měli nižší riziko manifestace metabolického syndromu, pokud jejich příjem SFA stravou byl nižší než medián dané populace. Výsledky této studie ukazují, že poměr SFA:sacharidy a celkové množství a kvalita sacharidů jsou nejdůležitějšími faktory, které přispívají k interakcím s *IRSI* (Zheng a kol., 2013).

## 7.11 FTO

Gen asociovaný s obezitou a množstvím tuku (*FTO*), který je exprimován v hypotalamu, má vliv na energetickou rovnováhu a chuť k jídlu. Kóduje demetylační enzym, který hraje hlavní roli při regulaci příjmu potravy a ve výdeji energie u myši a lidí. Toto je podpořeno studiemi, které ukazují, že genové varianty *FTO* mají vliv na sytost, výběr potravin a příjem energie. Jednotlivci se liší ve vnímání hladu, sytosti a v genetických variantách spojených s regulací chuti k jídlu, a tak mohou predisponovat k riziku obezity, která úzce souvisí s T2D (Da Fonseca a kol., 2019). Jedinci pro rizikovou SNP rs9939609 mají 1,7x zvýšené riziko vzniku obezity než homozygoti pro alternativní alelu (Livingstone a kol., 2015).

Metaanalýza zahrnující 56 studií, kterých se zúčastnilo 213 173 lidí, vedla ke zjištění, že jedinci, kteří nesou rizikovou alelu *FTO* přijímají výrazně větší podíl celkového příjmu energie z tuků a bílkovin a mají nižší dietní příjem sacharidů (Livingstone a kol., 2015).

Tabulka 4 na následující straně přehledně shrnuje tuto a všechny výše popsané nutrigenetické interakce.

Gen	SNP	Sacharid/fenotyp – strava	Důsledek interakce rizikové SNP vs
<i>TCF7L2</i>	rs12255372	vláknina	Alela T ↑ riziko T2D
<i>ZBED3</i>	rs4457053	vláknina	Alela G ↓ riziko T2D
<i>NOTCH2</i>	rs10923931	vláknina	Alela T ↓ riziko T2D
<i>GIPR</i>	rs10423928	Podíl cukrů	Alela A ↓ riziko T2D při ↓ příjmu cukrů Alela T ↓ riziko T2D při ↑ příjmu cukrů
<i>S100A9</i>	rs3014866	Poměr SFA:cukry	Alela T ↓ riziko T2D
<i>ADIPOQ</i>	rs1501299	Příjem cukrů	Alela G ↑ riziko T2D
<i>IRS1</i>	rs7578326	Poměr SFA:cukry	Alela G ↑ IR
<i>IRS1</i>	rs2943641	Poměr SFA:cukry	Alela C ↑ IR
<i>CRY1</i>	rs2287161	Vysoký příjem cukrů	Alela C ↑ HOMA-IR
<i>PLIN1</i>	rs11482	Poměr SFA:cukry	Alela A ↑ riziko T2D
<i>FGF21</i>	rs838133	Příjem cukrů	Alela A ↑ příjem cukrů
<i>FTO</i>	rs9939609	Příjem cukrů	Alela A ↓ příjem cukrů

**Tabulka 4:** Souhrn nutrigenetických interakcí zahrnujících dietní příjem sacharidů ovlivňujících riziko T2D v lidských studiích.

## 8 Závěr

Rozvoj T2D je ovlivněn mnoha faktory, které stále nejsou všechny detailně prozkoumány a pochopeny. Avšak s rapidním nárůstem diabetiků 2. typu je toto téma stále více diskutováno a probíráno. K rozvoji T2D přispívá jednoznačně životní styl, genetické predispozice, ale také jejich komplikované interakce. Mezi environmentální faktory řadíme i stravu, která hraje významnou roli v patogenezi T2D. Strava moduluje expresi genů obsažených ve významných metabolických a signalizačních drahách.

V této práci jsem vytvořila přehled nutrigenetických interakcí zahrnujících polymorfismy v genech, které interagují s příjmem sacharidů a v důsledku ovlivňují riziko diabetu 2. typu. Relativně malý počet statisticky dostatečně robustních studií odpovídá komplikovanému designu a náročnému provedení tohoto typu studií.

Ze souhrnu, který byl vytvořen z dosavadních studií vyplývá, že interakce mezi příjmem sacharidů a konkrétním genotypem výrazným způsobem ovlivňují manifestaci a průběh T2D a mohou tak být základem pro personalizovanou léčbu a výživová doporučení pro nositele rizikových alel.

## 9 Seznam použité literatury

AGUILAR-BRYAN, Lydia a Joseph BRYAN. Neonatal Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews* [online]. 2008, **29**(3), 265-291. DOI: 10.1210/er.2007-0029. ISSN 0163-769X.

ALI, Omar. Genetics of type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*. 2013, **4**(4). DOI: 10.4239/wjd.v4.i4.114. ISSN 1948-9358.

APELQVIST, Åsa, Hao LI, Lukas SOMMER, et al. Notch signalling controls pancreatic cell differentiation. *Nature* [online]. 1999, **400**(6747), 877-881. DOI: 10.1038/23716. ISSN 0028-0836.

BĚLOBRÁDKOVÁ, Jana a Ludmila BRÁZDOVÁ. *Diabetes mellitus*. V Brně: Národní centrum ošetřovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2006. ISBN 80-7013-446-1.

BLANCO-ROJO, Ruth, Javier DELGADO-LISTA, Yu-Chi LEE, et al. Interaction of an S100A9 gene variant with saturated fat and carbohydrates to modulate insulin resistance in 3 populations of different ancestries. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016, **104**(2), 508-517. DOI: 10.3945/ajcn.116.130898. ISSN 0002-9165.

BOSMA, M., M. K. C. HESSELINK, L. M. SPARKS, et al. Perilipin 2 Improves Insulin Sensitivity in Skeletal Muscle Despite Elevated Intramuscular Lipid Levels. *Diabetes* [online]. 2012, **61**(11), 2679-2690. DOI: 10.2337/db11-1402. ISSN 0012-1797.

BRDIČKA, Radim a William DIDDEN. *Genetika v klinické praxi*. Praha: Galén, 2018. ISBN 9788074921063

CAUCHI, S., D. MEYRE, C. DINA, et al. Transcription Factor TCF7L2 Genetic Study in the French Population: Expression in Human -Cells and Adipose Tissue and Strong Association With Type 2 Diabetes. *Diabetes* [online]. 2006, **55**(10), 2903-2908. DOI: 10.2337/db06-0474. ISSN 0012-1797.

CORELLA, D., L. QI, E. S. TAI, M. DEURENBERG-YAP, C. E. TAN, S. K. CHEW a J. M. ORDOVAS. Perilipin Gene Variation Determines Higher Susceptibility to Insulin Resistance in Asian Women When Consuming a High-Saturated Fat, Low-Carbohydrate Diet. *Diabetes Care* [online]. 2006, **29**(6), 1313-1319. DOI: 10.2337/dc06-0045. ISSN 0149-5992.

CZYŻEWSKA-MAJCHRZAK, Łucja, Teresa GRZELAK, Marta KRAMKOWSKA, Krystyna CZYŻEWSKA a Henryk WITMANOWSKI. The use of low-carbohydrate diet in type 2 diabetes – benefits and risks. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2014, **21**(2), 320-326. DOI: 10.5604/1232-1966.1108597. ISSN 1232-1966.

DA FONSECA, Ana Carolina Proença, Gabriella Medeiros ABREU, Verônica Marques ZEMBRZUSKI, Mario CAMPOS JUNIOR, João Regis Ivar CARNEIRO, José Firmino NOGUEIRA NETO, Giselda Maria Kalil CABELLO a Pedro Hernán CABELLO. PThe association of the fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 polymorphism and the severe obesity in a Brazilian population/p. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* [online]. 2019, **12**, 667-684. DOI: 10.2147/DMSO.S199542. ISSN 1178-7007.

DASHTI, Hassan S., Caren E. SMITH, Yu-Chi LEE, Laurence D. PARNELL, Chao-Qiang LAI, Donna K. ARNETT, José M. ORDOVÁS a Marta GARAULET. CRY1 circadian gene variant interacts with carbohydrate intake for insulin resistance in two independent populations: Mediterranean and North American. *Chronobiology International*. 2014, **31**(5), 660-667. DOI: 10.3109/07420528.2014.886587. ISSN 0742-0528.

DE MEYTS, Pierre. Insulin and its receptor: structure, function and evolution. *BioEssays*. 2004, **26**(12), 1351-1362. DOI: 10.1002/bies.20151. ISSN 0265-9247.

DENDUP, Tashi, Xiaoqi FENG, Stephanie CLINGAN a Thomas ASTELL-BURT. Environmental Risk Factors for Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. 2018, **15**(1). DOI: 10.3390/ijerph15010078. ISSN 1660-4601.

FACCHINELLO, Nicola, Estefania TARIFEÑO-SALDIVIA, Enrico GRISAN, et al. Tcf7l2 plays pleiotropic roles in the control of glucose homeostasis, pancreas morphology, vascularization and regeneration. *Scientific Reports*. 2017, **7**(1). DOI: 10.1038/s41598-017-09867-x. ISSN 2045-2322.

FOROUHI, Nita G, Anoop MISRA, Viswanathan MOHAN, Roy TAYLOR a William YANCY. Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *BMJ*. 2018, DOI: 10.1136/bmj.k2234. ISSN 0959-8138.

FRAYLING, Timothy M., Robin N. BEAUMONT, Samuel E. JONES, et al. A Common Allele in FGF21 Associated with Sugar Intake Is Associated with Body Shape, Lower Total Body-Fat Percentage, and Higher Blood Pressure. *Cell Reports* [online]. 2018, **23**(2), 327-336. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.03.070. ISSN 22111247.

FU, Junling, Tong WANG, Jieying LIU, Xiaojing WANG, Qian ZHANG, Ming LI a Xinhua XIAO. Using Clinical Indices to Distinguish MODY2 (GCK Mutation) and MODY3 (HNF1A Mutation) from Type 1 Diabetes in a Young Chinese Population. *Diabetes Therapy*. 2019. DOI: 10.1007/s13300-019-0647-x. ISSN 1869-6953.

HALUZÍK, Martin. *Průvodce léčbou diabetu 2. typu pro internisty*. Praha: Mladá fronta, 2011. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2405-1.

HATORI, Megumi a Satchidananda PANDA. CRY links the circadian clock and CREB-mediated gluconeogenesis. *Cell Research*[online]. 2010, **20**(12), 1285-1288. DOI: 10.1038/cr.2010.152. ISSN 1001-0602.

HINDY, George, Inês G. MOLLET, Gull RUKH, Ulrika ERICSON a Marju ORHO-MELANDER. Several type 2 diabetes-associated variants in genes annotated to WNT signaling interact with dietary fiber in relation to incidence of type 2 diabetes. *Genes & Nutrition* [online]. 2016, **11**(1). DOI: 10.1186/s12263-016-0524-4. ISSN 1555-8932.

HWANG, Ji-Yun, Ji Eun PARK, Young Ju CHOI, Kap Bum HUH, Namsoo CHANG a Wha Young KIM. Carbohydrate Intake Interacts With SNP276GT Polymorphism in the Adiponectin Gene to Affect Fasting Blood Glucose, HbA1C, and HDL Cholesterol in Korean Patients With Type 2 Diabetes. *Journal of the American College of Nutrition* [online]. 2013, **32**(3), 143-150. DOI: 10.1080/07315724.2013.791795. ISSN 0731-5724.

CHLUP, Rudolf. *Úvod do diagnostiky a léčby diabetu*. Olomouc: Vydavatelství Univerzity Palackého, 2000. ISBN isbn80-244-0091-x.

JIA, Y., L. YUAN, W. HU, et al. Zinc-finger BED domain-containing 3 (Zbed3) is a novel secreted protein associated with insulin resistance in humans. *Journal of Internal Medicine* [online]. 2014, **275**(5), 522-533. DOI: 10.1111/joim.12170. ISSN 09546820.

KAPUT, Jim a Raymond L. RODRIGUEZ. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiological Genomics*[online]. 2004, **16**(2), 166-177. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00107.2003. ISSN 1094-8341.

Karbowska, J., & Kochan, Z. (2006). Role of adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism. *Journal of Physiology and Pharmacology : An Official Journal of the Polish Physiological Society*, *57 Suppl 6*, 103–113.

KOLB, Hubert a Stephan MARTIN. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Medicine*. 2017, **15**(1). DOI: 10.1186/s12916-017-0901-x. ISSN 1741-7015.

KREJČÍ, Hana. *Těhotenská cukrovka: rady lékařky nastávajícím maminkám*. Praha: Mladá fronta, 2011. Lékař a pacient. ISBN 9788020424938.

LAURENZANO, Sarah E., Cory MCFALL, Linda NGUYEN, et al. Neonatal Diabetes Mellitus Due to a Novel Variant in the INS Gene. *Molecular Case Studies* [online]. 2019. DOI: 10.1101/mcs.a004085. ISSN 2373-2865.

LEBL, Jan a Štěpánka PRŮHOVÁ. *Abeceda diabetu: příručka pro děti, mladé dospělé a jejich rodiče*. 2., přeprac. a rozš. vyd. Praha: Maxdorf, c2004. ISBN 80-7345-022-4.

LEY, Sylvia H, Osama HAMDY, Viswanathan MOHAN a Frank B HU. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *The Lancet*. 2014, **383**(9933), 1999-2007. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60613-9. ISSN 01406736.



LING, Charlotte a Leif GROOP. Epigenetics: A Molecular Link Between Environmental Factors and Type 2 Diabetes. *Diabetes*[online]. 2009, **58**(12), 2718-2725. DOI: 10.2337/db09-1003. ISSN 0012-1797

LING, Charlotte a Tina RÖNN. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism* [online]. 2019, **29**(5), 1028-1044. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.03.009. ISSN 15504131.

LIU, Hekun, Suyun CHEN, Sizhong ZHANG, Cuiying XIAO, Yan REN, Haoming TIAN a Xuefei LI. Adiponectin Gene Variation -4522C/T Is Associated with Type 2 Diabetic Obesity and Insulin Resistance in Chinese. *Journal of Genetics and Genomics*[online]. 2007, **34**(10), 877-884. DOI: 10.1016/S1673-8527(07)60099-X. ISSN 16738527.

LIVINGSTONE, K. M., C. CELIS-MORALES, J. LARA, et al. Associations between FTO genotype and total energy and macronutrient intake in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* [online]. 2015, **16**(8), 666-678. DOI: 10.1111/obr.12290. ISSN 14677881.

LYSSENKO, V., L. ELIASSON, O. KOTOVA, et al. Pleiotropic Effects of GIP on Islet Function Involve Osteopontin. *Diabetes* [online]. 2011, **60**(9), 2424-2433. DOI: 10.2337/db10-1532. ISSN 0012-1797.

MAHAJAN, Anubha, Daniel TALIUN, Matthias THURNER, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nature Genetics* [online]. 2018, **50**(11), 1505-1513. DOI: 10.1038/s41588-018-0241-6. ISSN 1061-4036.

MCCARTHY, Mark a Stephan MENZEL. The genetics of type 2 diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 2001, **51**(3), 195-199. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2001.00346.x. ISSN 03065251

MCEWEN, Bruce S a John C WINGFIELD. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and Behavior*. 2003, **43**(1), 2-15. DOI: 10.1016/S0018-506X(02)00024-7. ISSN 0018506X.

NOBLE, Janelle A. a Ana M. VALDES. Genetics of the HLA Region in the Prediction of Type 1 Diabetes. *Current Diabetes Reports*[online]. 2011, **11**(6), 533-542. DOI: 10.1007/s11892-011-0223-x. ISSN 1534-4827

ORTEGA, Francisco J., Josep M. MERCADER, José M. MORENO-NAVARRETE, et al. Targeting the association of calgranulin B (S100A9) with insulin resistance and type 2 diabetes. *Journal of Molecular Medicine* [online]. 2013, **91**(4), 523-534. DOI: 10.1007/s00109-012-0979-8. ISSN 0946-2716.

PEARSON, Ewan R., Louise A. DONNELLY, Charlotte KIMBER, et al. Variation in TCF7L2 Influences Therapeutic Response to Sulfonylureas. *Diabetes* [online]. 2007, **56**(8), 2178-2182. DOI: 10.2337/db07-0440. ISSN 0012-1797.

PERUŠIČOVÁ, Jindra. *Diabetes mellitus v kostce: [přívodce pro každodenní praxi]*. Praha: Maxdorf, 2012. Současná diabetologie. ISBN isbn978-80-7345-303-9.

PRASAD, Rashmi a Leif GROOP. Genetics of Type 2 Diabetes—Pitfalls and Possibilities. *Genes* [online]. 2015, **6**(1), 87-123. DOI: 10.3390/genes6010087. ISSN 2073-4425.

QI, Lu, E. Shyong TAI, Chee Eng TAN, Haiqing SHEN, Suok Kai CHEW, Andrew S. GREENBERG, Dolores CORELLA a Jose M. ORDOVAS. Intragenic linkage disequilibrium structure of the human perilipin gene (PLIN) and haplotype association with increased obesity risk in a multiethnic Asian population. *Journal of Molecular Medicine* [online]. 2005, **83**(6), 448-456. DOI: 10.1007/s00109-004-0630-4. ISSN 0946-2716.

QI, Qibin, George A. BRAY, Steven R. SMITH, Frank B. HU, Frank M. SACKS a Lu QI. Insulin Receptor Substrate 1 Gene Variation Modifies Insulin Resistance Response to Weight-Loss Diets in a 2-Year Randomized Trial. *Circulation* [online]. 2011, **124**(5), 563-571. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025767. ISSN 0009-7322.

RASHEED, Maha A., Nagwa KANTOUSH, Nagwa ABD EL-GHAFFAR, et al. Expression of JAZF1, ABCC8, KCNJ11 and Notch2 genes and vitamin D receptor polymorphisms in type 2 diabetes, and their association with microvascular complications. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* [online]. 2017, **8**(6), 97-108. DOI: 10.1177/2042018817708910. ISSN 2042-0188.

SAXENA, Richa, Marie-France HIVERT, Claudia LANGENBERG, et al. Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge. *Nature Genetics* [online]. 2010, **42**(2), 142-148. DOI: 10.1038/ng.521. ISSN 1061-4036.

SMITH, Caren E., Katherine L. TUCKER, Nikos YIANNAKOURIS, Bibiana GARCIA-BAILO, Josiemer MATTEI, Chao-Qiang LAI, Laurence D. PARNELL a José M. ORDOVÁS. Perilipin Polymorphism Interacts with Dietary Carbohydrates to Modulate Anthropometric Traits in Hispanics of Caribbean Origin. *The Journal of Nutrition* [online]. 2008, **138**(10), 1852-1858. DOI: 10.1093/jn/138.10.1852. ISSN 0022-3166.

SØBERG, Susanna, Camilla H. SANDHOLT, Naja Z. JESPERSEN, et al. FGF21 Is a Sugar-Induced Hormone Associated with Sweet Intake and Preference in Humans. *Cell Metabolism* [online]. 2017, **25**(5), 1045-1053.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.04.009. ISSN 15504131.

SONESTEDT, Emily, Valeriya LYSSSENKO, Ulrika ERICSON, Bo GULLBERG, Elisabet WIRFÄLT, Leif GROOP a Marju ORHO-MELANDER. Genetic Variation in the Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor Modifies the Association between Carbohydrate and Fat Intake and Risk of Type 2 Diabetes in the Malmö Diet and Cancer Cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2012, **97**(5), E810-E818. DOI: 10.1210/jc.2011-2444. ISSN 0021-972X.

STOLERMAN, E. S., A. K. MANNING, J. B. MCATEER, C. S. FOX, J. DUPUIS, J. B. MEIGS a J. C. FLOREZ. TCF7L2 variants are associated with increased proinsulin/insulin ratios but not obesity traits in the Framingham Heart Study. *Diabetologia* [online]. 2009, **52**(4), 614-620. DOI: 10.1007/s00125-009-1266-2. ISSN 0012-186X.

TANAKA, Toshiko, Julius S NGWA, Frank JA VAN ROOIJ, et al. Genome-wide meta-analysis of observational studies shows common genetic variants associated with macronutrient intake. *The American Journal of Clinical Nutrition* [online]. 2013, **97**(6), 1395-1402. DOI: 10.3945/ajcn.112.052183. ISSN 0002-9165.

WANG, Jinjin, Jianfeng ZHANG, Linlin LI, Yan WANG, Qian WANG, Yujia ZHAI, Haifei YOU a Dongsheng HU. Association of rs12255372 in theTCF7L2 gene with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* [online]. 2013, **46**(4), 382-393. DOI: 10.1590/1414-431X20132677. ISSN 0100-879X.

WESTMAN, Eric C., William S. YANCY a Margaret HUMPHREYS. Dietary Treatment of Diabetes Mellitus in the Pre-Insulin Era (1914-1922). *Perspectives in Biology and Medicine*. 2006, **49**(1), 77-83. DOI: 10.1353/pbm.2006.0017. ISSN 1529-8795.

YAO, Meidong, Yanhui WU, Qingxiao FANG, Lulu SUN, Tingting LI a Hong QIAO. Association of ADIPOQ variants with type 2 diabetes mellitus susceptibility in ethnic Han Chinese from northeast China. *Journal of Diabetes Investigation* [online]. 2016, **7**(6), 853-859. DOI: 10.1111/jdi.12535. ISSN 20401116.

ZHANG, Xueping, Shanshan YANG, Jinglu CHEN a Zhiguang SU. Unraveling the Regulation of Hepatic Gluconeogenesis. *Frontiers in Endocrinology* [online]. 2019, **9**. DOI: 10.3389/fendo.2018.00802. ISSN 1664-2392.

ZHENG, Ju-Sheng, Donna K. ARNETT, Laurence D. PARNELL, et al. Modulation by Dietary Fat and Carbohydrate of IRS1 Association With Type 2 Diabetes Traits in Two Populations of Different Ancestries. *Diabetes Care* [online]. 2013, **36**(9), 2621-2627. DOI: 10.2337/dc12-2607. ISSN 0149-5992.