

Informace k nutričnímu programování tvoří základ nutriční prevence

Tláskal P.^{1,2}

¹Oddělení léčebné výživy FN Motol, Praha

²Společnost pro výživu, Praha

Čes-slov Pediat 2014; 69 (6): 370–375

SOUHRN

Výživa plodu a dítěte v časném období vývoje ovlivňuje zdravotní stav jedince v průběhu dalšího života. Podstatou tohoto jevu jsou nutrigenomické procesy, kde nedostatek nebo nadbytek nutričních faktorů aktivuje expresi genů a tím i přípravu organismu k navození ochranných nebo patologických metabolických procesů.

Autor v příspěvku shrnuje epigenetický mechanismus účinku časně výživy, jejích některých složek před a po narození dítěte, některé aspekty mechanismu a především možnosti prevence negativních aspektů metabolického programování. Článek je ukončen úvahou nad aplikací některých výsledků recentně provedené studie zaměřené na nutriční stav a výživu dětí časněho věku a metabolické programování.

KLÍČOVÁ SLOVA

metabolické programování, nutrigenomika, prevence nemocí dospělosti

SUMMARY

Information on nutritional programming comprises the basis of nutritional prevention

Nourishment of the foetus and child in the early period of development influences the health condition of the individual later in life. The basis of this phenomenon consists in nutrigenomic processes where a lack or surplus of nutritional factors activates the expression of genes and thus preparation of the body for induction of protective or pathological metabolic processes.

In this paper, the author summarises the epigenetic mechanism of the effect of early nourishment, certain elements thereof prior to and after the birth of a child, certain aspects of the mechanism and, primarily, the possibility of preventing negative aspects of metabolic programming. The paper is concluded with consideration of applications of certain results of recently conducted studies focused on the nutritional state and nourishment of children at an early age and metabolic programming.

KEY WORDS

metabolic programming, nutrigenomics, prevention of adult diseases

T.

Výživa je významným faktorem, který ovlivňuje zdravotní stav člověka. Uvádí se, že genetika ovlivňuje naše zdraví ze 40 %. Z 60 % nás ovlivňuje životní prostředí a z toho má největší vliv výživa. Znamená to, že výživa se podílí na našem zdraví z 30–40 % všech

faktorů, které ovlivňují metabolické procesy našeho organismu.

Poruchy zdraví, které vztahujeme k nevhodnému způsobu výživy (často i v rámci nevhodného životního stylu), mohou mít svůj původ již z doby intrauterinního vývoje dítěte

nebo z období počátků výživy v novorozeneckém, kojeneckém a batolecím věku. Studie, které se touto problematikou zabývají, hovoří o nutričním programování. Obor, který tuto problematiku studuje, se nazývá nutrigenomika. Termín nutrigenomika musíme odlišit od termínu nutrigenetika.

- **NUTRIGENOMIKA** je věda, která se zabývá vzájemnými vztahy mezi složkami potravy a genomem v souvislosti s účinkem jednotlivých nutrientů na DNA/chromatin a z toho vyplývající exprese genů (aktivace genetické informace), které v rámci sítě tkáňových struktur, funkcí bílkovin a dalších metabolitů programují nebo reprogramují biologickou aktivitu organismu.

- **NUTRIGENETIKA** se zabývá důsledky odlišností v genomu jednotlivců, které modifikují metabolismus jednotlivých nutrientů, jejich využití a toleranci.

Znalosti nutrigenomiky a nutrigenetiky se spojují do zatím futuristického oboru **nutričního inženýrství**, které je aplikační formou získaných poznatků k příznivému ovlivnění případných patologických procesů v rámci výživy každého člověka (jeho základního stravovacího režimu, vyřazení některých složek výživy či nutriční suplementace). V současné době se poznatky nutrigenomiky postupně promítají do nutričního poradenství k výživě v těhotenství a časné výživě dítěte.

Epigenetický aspekt účinku výživy (folátů, vitamínu B₁₂, riboflavinu, methioninu a řady dalších látek) se uplatňuje při metylaci DNA a následné expresi genů. Nutriční složky tak mohou vyvolat změny genomové exprese a ovlivnit přeprogramování genomu. Zvláště embryo je velmi citlivé na tyto modifikace, kdy programové změny mohou přetrvávat až do dospělosti. Barker [1, 2] patřil k prvním autorům, kteří danou skutečnost prokazovali v praktických studiích. Zjišťoval, že změny výživy plodu a endokrinní změny v těhotenství mohou navodit trvalé odchylky strukturního uspořádání, fyziologie a metabolismu

plodu, jež zvyšují dispozice rozvoje některých onemocnění (obezita, inzulinová rezistence, hypertenze, dyslipidemie) v dospělém věku. Výživa plodu úzce souvisí s výživou matky a funkcí placentární jednotky. Výživa určuje růst a vývoj plodu, jeho tkání a jednotlivých orgánů. Holt [3] například uvádí, že až z 62 % určuje variaci porodní hmotnosti dítěte intrauterinní prostředí plodu, včetně výživy, a pouze z 18-20 % je porodní hmotnost výsledkem genů otce a matky. Porodní hmotnost dítěte koreluje s nutričním stavem těhotné ženy, s její výškou a hmotností před těhotenstvím a s přírůstkem hmotnosti během těhotenství.

Některé studie ukazují, že nutrigenomické procesy se různě navodí v souvislosti s dobou působení neadekvátní výživy. Neadekvátní zásah výživy může zasáhnout již před koncepcí, nebo na začátku či na konci těhotenství, po celou dobu těhotenství, v době laktace, či v období výživy dítěte po porodu. Rosenboom [4] uvádí, že celkové omezení výživy v době časné gestace nepříznivě ovlivňuje kardiovaskulární systém se zvýšeným rizikem postižení koronárních cév srdce v dospělosti. Symonds [5] doplňuje, že pro rozvoj pozdějších onemocnění kardiovaskulárního systému a CNS je nejcitlivější období embryonální, pro nemoci ledvin je to doba intenzivního vývoje placenty, pro rozvoj pozdější obezity je to období fetálního vývoje. Podle Vaaga a Poulsen [6] horší výživa plodu v poslední třetině těhotenství významně zvyšuje riziko diabetu 2. typu ve vyšším věku. Většina orgánů se vyvíjí i v poporodním období a výživa jejich vývoj dále ovlivňuje. Nutrigenomické aspekty výživy se tak aktivují i po narození dítěte.

Účinek jednotlivých složek výživy ovlivňuje vývoj plodu, to je dobře známo. Například nedostatečný příjem folátů aktivuje předčasný porod dítěte nebo rozvoj vzniku vrozené vývojové vady. Postižení mozku se objevovalo v oblastech s nedostatečným příjmem zinku, ale naopak, nadbytečný příjem

vitaminu A je rovněž spojován s postižením neurální trubice. Nedostatek jódu aktivuje rozvoj postižení psychického vývoje ke kretenismu. Alkohol v těhotenství rovněž významně negativně ovlivňuje vývoj plodu. Obdobně je možno popisovat následky nedostatečného příjmu bílkovin nebo energie a dalších složek výživy.

V rámci bezprostředních a nutrigenomických aspektů jednotlivých složek výživy například Campbell [7] uvádí, že vysoce sacharidová dieta v časném těhotenství se spojuje s porodem dětí s nižší porodní hmotností a vysokým krevním tlakem, který se rozvíjí ve středním věku života. Devereux [8] zjišťoval, že vyšší příjem vitamínu D ve stravě matky v těhotenství snižoval riziko rozvoje astmatických dušností v dětství, což uvedený aspekt řadí již přímo do nutrigenomiky.

Lidský organismus postupně reaguje na podmínky zevního prostředí a nabídku nutričních složek výživy. Podle Gluckmana [9] prochází v průběhu generací metabolismus nutrientů tzv. „adaptivní přizpůsobivostí“ na dané podmínky. Příkladem tohoto jevu je přetrvávající polymorfismus alely pro aktivitu laktázy u pastevců. Pastevci se živí a živilí převážně mlékem a mléčnými výrobky a udržení aktivity střevní laktázy tak životně potřebují.

Nutriční programování souvisí i s výživou dítěte po porodu. Menší hmotnostní přírůstky během intrauterinního období vývoje plodu a dále po porodu dítěte omezují kapacitu tuku prosté tkáně a omezují metabolickou kapacitu tolerance k příjmu energeticky bohaté stravy [10]. Studie u postnatálně překrmovaných zvířat ukazují, že tato mají vyšší hmotnostní přírůstky, rozvíjí se u nich hyperinzulinismus a objevují se změny charakteru metabolického syndromu v pozdějším období života [11]. Catch-up růstu a přírůstkem hmotnosti převádí nesouměrně energii k rozvoji tukové tkáně, zvláště do abdominální oblasti, což zvyšuje metabolickou zátěž organismu. V případech IUGR nebo nízké porodní

hmotnosti potencuje zrychlený postnatální růst rozvoj metabolických onemocnění v dospělosti. Koletzko a spol. [12] prokázali, že vyšší hmotnostní přírůstky v kojeneckém věku a prvních dvou letech života jsou signifikantním rizikovým indikátorem pro pozdější rozvoj obezity.

Správně prováděná časná výživa dítěte může minimalizovat rizika rozvoje pozdějších chronických onemocnění. V tomto smyslu má velký význam mateřské mléko. Například von Kries [13] uvádí, že čím déle je dítě kojeno, tím nižší je riziko obezity ve věku zahájení jeho školní docházky. Prokazuje tak protektivní účinek mateřského mléka na obezitu dětí v pozdějším věku. Vysvětlení se uvádí především v nižším příjmu bílkoviny. Lze tak předpokládat, že se snižuje sekrece inzulinu a IGF-1, snižuje se adipogenní aktivita a diferenciace adipocytů. Nicméně mechanismus působení mateřského mléka může být komplexnější. Významnou úlohu zde může hrát i příznivé složení mastných kyselin a paradoxně i vyšší obsah tuků. Ze studií na zvířatech je známo, že omega-3 mastné kyseliny inhibují diferenciaci prekurzorových buněk adipocytů, redukuje lipolýzu a indukují apoptózu preadipocytů [14]. Mateřské mléko je významným zdrojem energie z tuků, což snižuje tvorbu orexigenního neuropeptidu (NPY) v paraventriculárních jádrech hypothalamu [15] a má tak příznivý účinek na metabolismus. Svůj význam může mít i obsah leptinu v mateřském mléce. Tento hormon příznivě reguluje energetický příjem dítěte.

Na mechanismu programování (v přenosu určité informace prostředí ke genomu, hormonům, neurotransmiterům a cytokinům) se podílí endokrinní, nervové a biochemické mechanismy epigenetiky [16, 17]. Je známo, že mnoho metabolických změn ve vývoji plodu je navozováno hormonální aktivitou (matka-placenta-plod). Například u nutričních dysbalancí se zvyšují hladiny glukokortikoidů, což může navodit v intraute-

rinním období u potomstva nepříznivé reakce, které se projevují kognitivními poruchami, inzulinovou rezistencí, hyperleptinemií, hypertenzí a podobně. Glukokortikoidy mohou modifikovat expresi genů v placentě a plodu, což může dlouhodobě ovlivnit růst jedince a jeho dispozici ke kardiovaskulárním onemocněním [18]. Rovněž se uvádí [19], že svoji úlohu v daných procesech má leptin. Účinek leptinu se mění od postnatálního období do dospělosti. Ve fetálním období ovlivňuje růst a vývoj plodu (účinkem na hypothalamus), dále podporuje především rozvoj neurotrofních funkcí. Zpočátku neovlivňuje příjem potravy či energetický výdej. Rozdílné hodnoty leptinu během morfogeneze hypothalamu trvale mění distribuci excitačních a inhibičních synapsí pro neuropeptidy a tak modifikují odpovědi na stimulační či inhibiční podněty pro apetit. Jedná se o reakce na početnou skupinu hormonů (grehlin, orexin, apelin a další), které ovlivňují energetický metabolismus, termogenezi, trávení a další momenty související s výživou. V pozdějším období vývoje leptin již signalizuje potřebu redukce potravy a zvyšuje energetický výdej. V časném věku naprogramovaná změna aktivace leptinu může navodit pozdější změny jeho účinku a tak vystavení plodu podvýživě či nadvýživě zvyšuje riziko rozvoje pozdější obezity. Leptin rovněž stimuluje symaptikus, zvyšuje tak krevní tlak, který se může později aktivovat v rámci chronického onemocnění [20]. U dětí s IUGR je redukován počet β buněk pankreatu spojený s redukcí sekrece inzulinu. Jiný mechanismus uvádí souvislost malnutrice se změnou syntézy oxidu dusíku (má vazodilatační a angiogenezní účinek) a polyaminů, které jsou klíčovými regulátory syntézy DNA a bílkovin [21].

Mechanismus mezigeneračního účinku nutrigenomiky [17] je vysvětlován epigenetickou modifikací DNA. DNA je umístěna v jádře buněk a je zde vnořena do chromatinu. Chromatin dynamicky reguluje nukleární procesy. Účinkem metylace DNA, kterou akti-

vuje nutriční podnět, dochází k expresi genů. Změny vnitřního prostředí plodu ovlivní cévní a metabolické funkce a u ženského potomstva se přenáší do další generace.

MOŽNOSTI PREVENCE NEGATIVNÍCH ASPEKTŮ METABOLICKÉHO PROGRAMOVÁNÍ

Základem prevence každé nemoci je dostatečná znalost všech informací, které s onemocněním souvisí. Nejinak tomu je i u nutričního programování. Vývoj dítěte před narozením je v rukách porodníků, nikoliv pediatrů. Nicméně toto období nejen v rámci genetiky, ale i nutrigenomiky startuje další život člověka. Těhotná žena by tak měla být nejen v péči genetiků, pokud se zde rýsují některá genetická rizika budoucího onemocnění, ale i nutricionistů, kteří by měli více sledovat možné negativní impulzy výživy v těhotenství, zavčas je odstraňovat, případně po porodu dítěte aktivovat opatření, která s uvedenými momenty souvisí. Z hlediska výživy plodu se tak věnuje již vcelku dobrá pozornost dětem s IUGR, kde se upřesňují výživová doporučení. Studie u zvířat s IUGR [22] například ukazuje, že aplikace leptinu rychle zvyšuje jejich hmotnost se zjevným zlepšením velikosti orgánů významných pro metabolickou regulaci (slinivka břišní, játra, ledviny), což vede i k závěrům, že tato léčba může být prevencí obezity a závažných metabolických komplikací v dospělém věku. Aplikace růstového hormonu [23] u dětí s IUGR nevede pouze k úpravě růstu a tělesného složení, ale má i příznivý účinek na hodnoty krevního tlaku a lipidového spektra.

Velká pozornost se věnuje podpoře kojení, které má protektivní význam. Kromě preventivního účinku nižšího obsahu bílkovin v časném věku na pozdější rozvoj obezity je zde například zdůrazňován i význam nižšího příjmu soli k prevenci rozvoje hypertenzního onemocnění.

Nutrigenomické aspekty výživy v období po narození dítěte jsou uváděny ve studiích zahraničních autorů, kdy otázkou je, do jakého věku jedince se tyto procesy aktivují. Podle Lillycropa [24] je to ve specifickém období vývoje organismu.

STUDIE K ČASNÉ DĚTSKÉ VÝŽIVĚ

Vzhledem k uváděným poznatkům o vlivu výživy na vývoj dítěte v časném věku a pozdější stav jeho zdraví ve věku dospělém jsme se rozhodli provést studii [25] se zaměřením na běžné zvyklosti výživy jinak zdravých dětí od předpokládaného období odstavení, to znamená od 6 měsíců do období ukončeného batolecího věku do 3 let. Vzhledem k tomu, že lidské zdraví nejvíce ohrožuje ve výživě nadměrná konzumace kuchyňské soli, konzumace cukrů a nevhodného složení lipidů, podívejme se na naše výsledky. Do studie bylo zařazeno 823 dětí ze čtyř oblastí ČR (Praha, Kutná Hora, Ostrava, Plzeň). Z výsledků studie bylo patrné, že děti nekonzumovaly vyšší příjem energie, než je doporučováno. Ve vztahu k příjmu cukrů bylo však již zřejmé, že v batolecím věku se vyšší příjem přidaných cukrů již významně podílel na vyšším BMI těchto dětí. Donaldova studie srovnávala konzumaci cukrů u dětí ve věku 0,5 - 1,5 - 2 roky s BMI a množstvím tukové tkáně těchto dětí ve věku sedmi let. Výsledky studie ukázaly, že vyšší množství konzumovaných cukrů v prvním roce života byly sice spojeny s nižším BMI v sedmi letech, ale zvýšený příjem konzumovaného cukru v období mezi jedním a druhým rokem věku již vedl ke zvýšení BMI sedmiletých dětí. Doporučovaný podíl tuků na energetickém příjmu dětí časněho věku je vyšší než u dospělých. Souvisí to i s vyšším obsahem tuku v mateřském mléce. Nicméně svůj význam má složení mastných kyselin. Deset procent dětí ze skupiny batolat mělo příjem saturovaných mastných kyselin (SAFA) vyšší než 19,2 % a polynenasycených mastných kyselin (PUFA) nižší než 3,6 % z cel-

kového příjmu energie. Ekvivalentní švédská studie [26] hodnotila příjem tuků u 276 kojenců ve věku 6-12 měsíců. Průměrný příjem SAFA byl vysoký (15,1 %) a příjem PUFA nízký (5,6 %) z celkové energie. S nižším příjmem PUFA a vyšším příjmem SAFA se významně zvyšovala hodnota celkového cholesterolu, apolipoproteinu B a LDL cholesterolu u děvčat sledovaného souboru. Tukový metabolismus dítěte byl ovlivňován více kvalitou než kvantitou konzumovaných tuků. Výsledky naší studie ke konzumaci soli ukázaly, že její průměrná konzumace u batolat byla 2,85 g a 10 % dětí mělo příjem kuchyňské soli již 4,2 g. Přitom doporučení pro časný věk jsou 2 g soli a pro dospělý věk 6 g kuchyňské soli. Vyšší příjem kuchyňské soli se podílí [27] na hypertenzi, závažných onemocněních kardiovaskulárního systému a tím i na předčasných úmrtích.

ZÁVĚR

Metabolické programování lidského zdraví z počátku života každého člověka je významnou kapitolou výživy a tím výzvou pro pediatrickou obec zabývat se touto problematikou ve výzkumu i vlastních praktických závěrech. Při nedávné příležitosti se mne zeptal jeden slovnutný kolega, jak ještě dlouho budeme prezentovat výsledky naší studie. Odpověděl jsem mu, bude to tak dlouho, jak bude potřeba, aby si odborníci i laici uvědomili, že výživa je významným faktorem nejen léčby, ale i prevence nemocí a tím i ekonomiky naší současné i budoucí společnosti.

LITERATURA

1. **Barker DJ.** Fetal origins of coronary heart diseases. *BMJ* 1995, 311: 171-174.
2. **Hales CN, Barker DJ.** The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2011, 60: 5-20.
3. **Holt RI, Byrne CD.** Intrauterine growth, the vascular system, and the metabolic syndrome. *Semin Vasc Med* 2002 Feb; 2 (1): 33-43.

4. **Rosenboom TJ, et al.** Coronary heart diseases in adults after perinatal exposure to famine. *Heart* 2000, 8: 595–598.
5. **Symonds ME, et al.** Longterm effects of nutritional programming of the embryo and fetus. *Rep Fertil Dev* 2007, 19: 53–63.
6. **Vaag A, Poulsen P.** Periconceptional nutrition, twinning and how this impacts on current understanding of the aetiology and pathophysiology of the metabolic syndrome. *J Physiol* 2008 Mar 1; 586 (5): 1203–1204.
7. **Campbell DM, et al.** Diet in pregnancy and the offsprings blood pressure 40 years later. *Br J Obstet Gynaec* 1996, 103: 273–280.
8. **Devereux G, et al.** Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007 Mar, 85 (3): 853–859.
9. **Gluckman PD, et al.** The fetal, neonatal, and infants environments – the long term consequences for disease risk. *Early Hum Dev* 2005, 81: 51–59.
10. **Wells JCK.** Programming of body composition by early growth and nutrition. *Proc Nutr Soc* 2007, 66: 4232–4234.
11. **Jimenez-Chillaron JC, Patti ME.** To catch up or not to catch up: is this the question? Lessons from animal models. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007 Feb; 14 (1): 23–29.
12. **Koletzko B, et al.** The early nutrition programming project (Ernest): 5 y of successful multidisciplinary collaborative research. *Am J Clin Nutr* 2011 Dec; 94 (Suppl 6): 1749–1753.
13. **von Kries R, Müller MJ, Heinrich J.** Early prevention of childhood obesity: another promise or a reliable path for battling childhood obesity? *Obes Facts* 2014, 7 (2): 77–81.
14. **Okuno M, Kajiwara K, Imai S, et al.** Perilla oil prevents the excessive growth of visceral adipose tissue in rats by down-regulating adipocyte differentiation. *J Nutr* 1997 Sep, 127 (9): 1752–1757.
15. **Velkoska E, Cole TJ, Morris MJ.** Early dietary intervention: long-term effects on blood pressure, brain neuropeptide Y, and adiposity markers. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005 Jun; 288 (6): E1236–1243.
16. **Lau C.** Embryonic and fetal programming of physiological disorders in adulthood. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2004, 72: 300–312.
17. **Gluckman PD.** Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implication for the interpretation of empirical studies. *Proc Biol Sci* 2005, 272: 671–677.
18. **Drake AJ, et al.** Intergenerational consequences of fetal programming by in utero exposure to glucocorticoids in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005, 288: 34–38.
19. **Sagawa N, et al.** Role of leptin in pregnancy – a reviews. *Placenta* 2002, 23: 80–86.
20. **Shek EW, et al.** Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998, 31: 409–414.
21. **Lamireau D, Nuyt AM, Hou X, et al.** Altered vascular function in fetal programming of hypertension. *Stroke* 2002 Dec, 33 (12): 2992–2998.
22. **Pico C.** The intake of physiological doses of leptin during lactation in rats prevents obesity in later life. *Int J Obes* 2007, 31: 1199–1209.
23. **Ong K.** Growth hormone therapy in short children born small for gestational age. *Early Hum Dev* 2005 Dec, 81 (12): 973–980.
24. **Lillicrop KA, Burdge GC.** The effect of nutrition during early life on the epigenetic regulation of transcription and implications for human diseases. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2011, 4 (5): 248–260.
25. **Tláškal P, a kol.** Výsledky multicentrické observační studie, 2013–2014: „Nutriční návyky a stav výživy dětí časného věku v ČR“. Abstrakta. 11. český pediatrický kongres s mezinárodní účastí, Zlín, 18.–20. 9. 2014.
26. **Ohlund I, Hörnell A, Lind T, Hernell O.** Dietary fat in infancy should be more focused on quality than on quantity. *Eur J Clin Nutr* 2008 Sep; 62 (9): 1058–1064.
27. **Lava SA, Bianchetti MG, Simonetti GD.** Salt intake in children and its consequences on blood pressure. *Pediatr Nephrol* 2014, v tisku.

MUDr. Petr Tláškal, CSc.

Společnost pro výživu
Slezská 32
120 00 Praha 2
e-mail: laspet@email.cz