

# Nutrigenomika v koncepcii časnú detskú výživu

MUDr. Petr Tláškal, CSc.

Dětská poliklinika FN Motol a 2. LF UK, Praha

Vliv výživy na expresi genů studuje nutrigenomika. V rámci metabolického programování může tak výživa plodu a dítěte po narození významně ovlivnit zdravotní stav člověka do dospělosti. Nevhodná výživa zvyšuje nebezpečí rozvoje metabolického syndromu a s ním spojených onemocnění v dospělém věku. Původní Barkerova teorie je v průběhu času ověřována řadou dalších studií, které se promítají do praktických realizací. Pro pediatrickou praxi jsou poznatky nutrigenomiky dalším argumentem pro podporu kojení, v případě nedostatku mateřského mléka pro podporu formulí upravených formou nutričního inženýrství. Nutrigenomika dále formuje pohled přístupu praktického lékaře k výživě kojence a batolete k přiměřené dynamice jeho růstu a vývoje.

**Klíčová slova:** nutrigenomika, nutriční inženýrství, metabolické programování, výživa plodu, časná výživa dítěte.

## Nutrigenomics in the concept of children's early nutrition

The affect of nutrition upon the expression of genes is handled by nutrigenomics. In the context of metabolic programming inadequate nutrition of foetus and postneonatal may significantly influence the health condition of an individual in the adult age. An unsuitable nutrition increases the risk of development of the metabolic syndrome and related disorders in adulthood. The original Barker's theory is currently verified by number of other studies, and reflected in the practical implementations.

For paediatric practice knowledge of nutrigenomics is a further argument to support breast-feeding. In the event of a human milk shortage then to assist formulas customized by nutrition engineering. Nutrigenomics further forms the approach of a medical GP to nutrition of sucklings and toddlers adequate to their stage of growth and development.

**Key words:** nutrigenomics, nutritional, metabolic engineering, programming, nutrition of the fruit, early child nutrition.

Pediatr. prax, 2011, 12 (2): 59–62

V současné době se stále více setkáváme s pojmem nutrigenomika, metabolické programování, nutrigenetika a nutriční inženýrství.

Nutrigenomika je vědní obor, který se zabývá vzájemnými vztahy mezi složkami potravy a genomem a z toho vyplývajícími změnami na úrovni exprese genů a následně změně struktury a funkcí bílkovin a dalších metabolitů (1). Uvádí se, že určité složky výživy mohou ovlivnit metylaci DNA jádra buněk (2) prostřednictvím chromatinu, který dynamicky reguluje nukleární procesy, aktivuje nebo inhibuje genomovou expresi. Mezi významné nutriční zdroje pro metylaci patří foláty, vitamin B<sub>12</sub>, riboflavin, cholin, methionin a řada dalších látek. Nutriční složky tak mohou vyvolat změny genomové exprese a ovlivnit přeprogramování genomu. Jednoduše řečeno, nedochází tím ke změně DNA, ale pouze k aktivaci nebo potlačení určité informace. Období časného vývoje dítěte je velmi citlivé na tyto modifikace a programované změny (3, 4), které ovlivňují biologickou aktivitu organismu až do dospělosti.

Pojem nutrigenomika je nutné odlišit od pojmu nutrigenetika.

Nutrigenetika je věda, která se zabývá důsledky odlišností genomu, jež modifikují metabolismus jednotlivých nutrientů, jejich využití a toleranci. Znamená to, že pokud výživa ovlivňuje genom, mluvíme o nutrigenomice, a když genom ovlivňuje metabolismus výživy, mluvíme o nutrigenetice.

Nutriční inženýrství je praktickou aplikací nutrigenomických aplikací se zaměřením na příznivé ovlivnění zdravotního stavu člověka.

Metabolické programování v přeneseném slova smyslu znamená, že výživa může zasáhnout do našeho metabolismu mechanismem „nastartování“ některých metabolických procesů, které by jinak mohly nebo nemusely být aktivovány. Výživa tak ovlivňuje zdravotní stav člověka nejen bezprostředně nebo dlouhodobě v působení svých jednotlivých složek v metabolických reakcích, ale i indukovaně, kdy může v rámci epigeneticky navozených procesů významně ovlivnit zdraví člověka od časného věku až do stáří nebo pro další generace (5).

## Nutrigenomické aspekty výživy v těhotenství

Z rámce metabolického programování vychází Barkerova teorie (6, 7), ze které vyplývá, že změny výživy plodu a endokrinní změny v těhotenství mohou navodit trvalé odchylky strukturálního uspořádání, fyziologie a metabolismu plodu, což zvyšuje dispozice rozvoje některých onemocnění v dospělosti. Mezi takto navozené poruchy patří inzulinová rezistence, adipozita, hypertenze, dyslipidemie a další změny, které vedou k rozvoji řady onemocnění, jež patří k jednotkám metabolického syndromu. Barkerovu teorii dále ověřovala řada dalších autorů. Například Rosenboom (8) prokázal, že celkové omezení výživy v době časně gesta-

ce nepříznivě ovlivňuje kardiovaskulární systém se zvýšením rizika postižení koronárních cév člověka v dospělosti. Symonds (9) prokazuje, že pro pozdější rozvoj onemocnění kardiovaskulárního systému je nejcitlivější období embryonální, pro nemoci ledvin je to doba intenzivního vývoje placenty, pro rozvoj pozdější obezity je to období fetálního vývoje.

Lau (10) specifikuje, že na intrauterinním programování se podílí endokrinní, nervové a biochemické mechanismy. Například zvýšení hladin glukokortikoidů v intrauterinním období života dítěte může navodit pozdější inzulinovou rezistenci, ale i kognitivní poruchy či hypertenzi. Glukokortikoidy mohou modifikovat expresi genů v placentě a u plodu, což může dlouhodobě ovlivnit i růst jedince a jeho dispozici k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění (11). Hormon leptin ovlivňuje ve fetálním období růst a vývoj plodu a podporuje rozvoj neurotrofických funkcí. Stimuluje především sympatický nervový systém a může tak zvyšovat krevní tlak, zvláště pak při rozvoji chronických ledvinových onemocnění (12).

Pro vývoj plodu má samozřejmě velký význam adekvátní výživa těhotné matky a dále přenos jednotlivých nutrientů placentou a pupečníkem k vyvíjejícímu se organismu. Studie, které prokazují nepříznivý vliv nedostatečné nebo nadměrné výživy na vývoj plodu, jsou známé. Práce Cambella (13) prokazují aspekty nutrigenomiky. Vysoce sacharidová dieta žen v časném těhotenství je spojována s nižší porodní hmotností a vysokým krevním tla-

kem, který se rozvíjí ve středním věku života takto ovlivněného vývoje plodu dítěte. Zajímavou studií je práce Devereux (14), kde se ukázalo, že pokud byl zajištěn vyšší příjem vitamínu D ve stravě těhotné matky, snižoval se výskyt astmatických dušností u dětí s příslušným onemocněním.

### Metabolické programování v časném věku života dítěte

V rámci metabolického programování se nepříznivě uplatňuje zvláště proteino-energetický deficit výživy plodu. Menší hmotnostní přírůstky během intrauterinního období vývoje plodu a dále po porodu snižují kapacitu tuku prosté tkáně a tak omezují metabolickou kapacitu tolerance k následnému příjmu energeticky bohaté stravy (15).

Studie u zvířecích modelů (16) ukazují, že zvláště urychlený postnatální růst je nebezpečím pro rozvoj obezity, diabetu a kardiovaskulárních onemocnění v pozdějším věku. Catch-up růstu a přírůstku hmotnosti převádí nesouměrně energii k rozvoji tukové tkáně, zvláště do abdominální oblasti, což zvyšuje metabolickou zátěž organismu. V procesu programování se v postnatálním období života rovněž uplatňují hormonální disbalance, zvláště inzulinu a leptinu. Pankreas je citlivý na zevní inzulty, zvláště v pozdním období fetálního vývoje a v počátečním období života dítěte. Ze studií u zvířat vyplývá, že nerovnováha stimulace pankreatu v tomto období vyvolává hyperinzulinismus, což může být příčinou rozvoje nadváhy a vyšší citlivosti k diabetu v pozdějším věku. Hyperkalorická strava dále navozuje rezistenci na inzulin, což dále vede k rozvoji patologického procesu. Rozdílné hodnoty leptinu během morfogeneze hypotalamu trvale mění distribuci excitálních a inhibičních synapsí pro neuropeptidy a tak modifikují odpovědi pro početnou skupinu hormonů (ghrelin, orexin, apelin a další), které ovlivňují energetický metabolismus, termogenezi, apetit a jiné momenty, které souvisejí s výživou.

Do procesu metabolického programování se v časném období života dítěte zapojuje především počáteční výživa dítěte. Nezastupitelnou úlohu zde má samozřejmě mateřské mléko. K aktivním složkám mateřského mléka, které podle našich současných znalostí do procesu programování zasahují, patří: leptin, nižší obsah kvalitních bílkovin, větší obsah polynenasycených mastných kyselin (zvláště omega 3), přítomnost oligosacharidů (prebiotik), které podporují rozvoj fyziologické střevní mikrobioty dítěte. Samozřejmě nelze opomenout ani ostatní složky mateřského mléka – minerální látky a vitamíny.

Ze studií (17) vyplynulo, že aplikoval-li se leptin mláďatům zvířat s IUGR (intrauterinní růstovou

retardací), zvýšila se rychle jejich hmotnost, včetně velikosti jednotlivých orgánů, které jsou významné pro regulaci metabolismu (slinivky břišní, jater, ledvin). Leptin je tak významným hormonem, který příznivě zasahuje do prevence rozvoje metabolických komplikací do dospělosti. Mateřské mléko se tak na daném procesu významně podílí.

Na problematiku významu nižšího obsahu bílkovin v přirozené výživě a tím lepší ochraně dítěte před rozvojem obezity primárně upozornila Rolland Cacherová, což potvrdily i následné metaanalytické studie (18). Riziko rozvoje obezity bylo u školáků o 15–25 % nižší v případech, kdy byly tyto děti v časném věku kojeny. Koletzko se spoluautory (19) testoval tzv. časnou bílkovinnou hypotézu v rámci „Evropského projektu dětské obezity“. Randomizovaná dvojité zaslepená studie proběhla v pěti evropských zemích. Studie prokázala, že u dvouletých dětí živěných v kojeneckém věku formulí se sníženým obsahem bílkoviny se růst přibližoval křivce růstu dětí plně kojených. Nižší obsah bílkoviny snižuje sekreci inzulinu a IGF1 a tím i snižuje adipogenní aktivitu a diferenciaci adipocytů.

Úprava stravy v časném věku dítěte tak stimulovala dlouhodobou ochranu před pozdějším rozvojem obezity. V rámci programingu ochrany před rozvojem obezity se zajisté uplatňuje i vyšší obsah omega-3 mastných kyselin (MK) mateřského mléka. Z pokusů u zvířat je patrné, že omega-3 MK inhibují diferenciaci prekurzorových buněk k adipocytům, redukuje lipolýzu a indukují apoptózu preadipocytů.

Význam prebiotik a následně probiotické střevní mikrobioty v procesu adekvátní aktivace imunitního systému dítěte je předmětem výzkumů, je i ukázkou současného nutričního inženýrství, které se promítá do úpravy kojeneckých formulí.

### Praktické aspekty nutrigenomiky

Péče o výživu těhotné ženy je mimo praktický dosah pediatrií. Z mého pohledu by však této problematice mělo být věnováno více péče, než je tomu v současné době. Z naší pilotní nepublikované studie vyplynulo, že těhotné ženy získávají informace především z internetu, bez ověřování zdrojů, což může být i zavádějící. Přímá a hodnověrná edukace často schází. Význam nedostatků výživy těhotné ženy na vývoj plodu je dobře znám. Nedostatek kyseliny listové, nedostatek zinku, nadbytek vitamínu A, nedostatek jodu, konzumace alkoholu a další disbalance ve výživě mají bezprostřední dopad na vývoj a životnost plodu a dítěte po narození. Nutrigenomika však přináší další pohledy na zdraví člověka do dospělosti. Jak se ukazuje, je již v možnostech praktického dětského

lékaře zabránit rozvoji případných nutrigenomicky nepříznivě navozených změn organismu.

Mateřské mléko je přirozenou funkční potravinou, která příznivě ovlivňuje zdravotní stav člověka do dospělosti. Propagace kojení má tak další argumenty.

Nutrigenomika významně mění pohled na poradenství kojenecké výživy. Užívané percentilové grafy, referenční údaje o hmotnosti a délce kojení jsou samozřejmě základním východním materiálem k hodnocení prospívání dítěte. Nutrigenomické studie však ukazují, že není vždy žádoucí měnit výživu dítěte tak, aby hmotnost a výška dítěte měnila pásma referenčních údajů k dokonalosti. Vždy bylo platné, že nejlépe lze posoudit prospívání dítěte v jeho dynamickém sledování. Zvláště u dětí s IUGR lze předpokládat metabolické a hormonální odchylky a v prevenci následného rozvoje obezity je nutné vhodně kontrolovat odpovídající catch-up růstu.

Je pravděpodobné, že bez výkyvů navozený pravidelný, referenčně přiměřený růst a vývoj dítěte zabrání i předčasnému a stále do mladších věkových skupin předškolních dětí se promítajícímu „rebound adiposity“ (19), kde tento jev posiluje rozvoj pozdější obezity.

Velmi žádoucí a pozitivní trend „nutričního inženýrství“ se promítá do vývoje nových přípravků kojenecké výživy. Lze předpokládat, že tento trend bude výhledově zasahovat i do dalších sfér našeho potravinářství.

### Závěr

Znalosti nutrigenomiky rozšiřují naše poznatky o vlivu výživy na zdraví člověka, o možnostech lepší prevence i včasné cílené léčby pro později se rozvíjející onemocnění.

### Literatura

1. Kalač P. Vynořuje se nová koncepce: Nutriční genomika a individualizovaná výživa. *Výživa a potraviny* 2010; 1: 24–26.
2. Allegrucci C, Denning CN, Burrige P, et al. Human embryonic stem cells as a model for nutritional programming: an evaluation. *Repris Toxicol* 2005; 20(3): 353–367.
3. Fleming TP, Kong WY, Porter R, et al. The embryo and its future. *Biol. Reprod* 2004; 71: 1046–1054.
4. De Moura AS, Franco de Sa CN, Cruz HG, et al. Malnutrition during lactation as a metabolic imprinting factor inducing the feeding pattern of offspring rats when adults. The role of insulin and leptin. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35: 617–622.
5. 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.
6. Barker DJP. Fetal origins of coronary diseases. *Brit. Med. J.* 1995; 311: 171–174.
7. Barker DJP. Mothers, babies and health in later life. Harcourt Brace and Co Ltd, Edinburgh, 1998.
8. Rosenboom TJ, et al. Coronary heart diseases in adults after perinatal exposure famine. *Heart* 2000; 84: 595–598.

9. Symonds ME, et al. Longterm effects of nutritional programming of the embryo and fetus. *Rep Fert Dev* 2007; 19: 53–63.
10. Lau C, et al. Embryonic and fetal programming of physiological disorders in adulthood. *Birth Defects Research Embryo Today* 2004; 72: 300–312.
11. Drake AJ. Intergenerational consequences of fetal programming by utero exposure to glucocorticoids in rats. *Am J Physiol Re Integr Comp Physiol* 2005; 288: 34–38.
12. Shek EW, et al. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409–414.

13. Campbell DM, et al. Diet in pregnancy and the offspring's blood pressure 40 years later. *Br J Obst Gynaec* 1996; 103: 273–280.
14. Devereux G. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 853–859.
15. Wells JCK, et al. Programming of body composition by early growth and nutrition. *Proc Nutr Soc* 2007; 66: 4232–4234.
16. Jimenez-Chillaron, et al. To catch up or not to catch up: is this the question? Lessons from animal models. *Curr Opin Endocrin Diabetes Obes* 2007; 14(1): 23–29.
17. Pico C, et al. The intake of physiological doses of leptin during lactation in rats prevents obesity in later life. *Int J Obst* 2007; 31: 973–980.

18. Koletzko B, et al. Can infant feeding choices modulate later obesity risk? *Am. J. Clin. Nutr* 2009; 90: 248–250.
19. Vignerová J. Celostátní antropologický výzkum. *NJ/6792-3/2001*; Praha-SZU.

**MUDr. Petr Tlaskal, CSC.**

Dětská poliklinika FN Motol a 2. LF UK  
V Úvalu 84, 150 00 Praha 5  
petr.tlaskal@fnmotol.cz

## Pýtate sa – my odpovedáme

### KORTIKOIDY A ICH VEDĽAJŠIE ÚČINKY

*Aké sú vedľajšie účinky kortikoidov pri akútnej aj dlhodobej liečbe?*

*I. M., Liptovský Mikuláš*

Od zavedenia glukokortikoidov (GK) so silným protizápalovým a imunosupresívnym účinkom do klinickej praxe uplynulo viac ako 60 rokov. Mechanizmus ich účinku je: 1. genomický (t. zn. pôsobia na receptory v bunke), ktorý je zodpovedný za vznik väčšiny ich nežiaducich účinkov, a tiež 2. nengenomický (interakcia s membránovými receptormi buniek). Nengenomický účinok sa objaví rýchlo, už za niekoľko minút až sekúnd po podaní, avšak len v prípade aplikácie vysokých dávok.

Liečba GK je súčasťou takmer každodennej praxe lekára. Vzhľadom na jej nežiaduce účinky je nutné k nej pristupovať uvážlivo, sledovať pacienta nielen počas liečby, ale aj po jej vysadení. Podľa indikácie a dĺžky podávania preparátu môže byť liečba GK: 1. akútna (niekedy až život zachraňujúca), 2. substitučná, resp. 3. dlhodobá pri chronických ochoreniach.

**Akútna liečba.** Všeobecná indikácia akútneho podania GK u detí je pri subglotickej laryngitíde, alergickom zápale horných dýchacích ciest, astme, bronchiolitíde, meningokokovej sepe, anafylaktikom šoku, meningitíde. Pri tranzverzálnej miešnej lézii je podanie metylprednizolónu absolútnou

indikáciou. Za určitých okolností sú GK indikované pri status epilepticus, popáleninách, septickom šoku s hypovolémiou.

Preparátom voľby pri akútnom podaní je dexametazón 0,3–0,6–1 mg/kg 2 x denne, ev. metylprednizolón v bolusovej dávke 30 mg/kg denne, avšak nie viac ako 1 500 mg/24 hodín. Menej je vhodné podanie hydrokortizónu (10 mg/kg hmotnosti intravenózne 1–4 x denne) ako aj prednizónu (2 mg/kg/deň), pretože jeho účinný derivát sa objaví v krvi až po 2 hodinách. Rektálne podanie prednizónu má nižší terapeutický efekt v porovnaní s parenterálnym podaním GK (3).

Pri krátkodobej akútnej liečbe je možné úplné vynechanie aj veľkej dávky GK, keď je podávanie kortikoidov niekoľkodňové (maximálne desaťdňové).

Ihneď ako to stav pacienta dovoľí, dávku kortikoidov znižujeme. Napriek tomu, že krátkodobá liečba kortikoidmi neohrozuje pacienta vznikom adrenálnej insuficiencie a nevyžaduje postupnú detrakciu, aj táto liečba môže mať nežiaduce účinky (retencia vody a sodíka, hypokaliémia, hypertenzia, edémy, metabolická alkalóza, hyperglykémia, supresia imunity, svalová slabosť, eufória, nepokoj, glaukóm).

**Substitučná liečba.** Za normálnych okolností je denná produkcia GK ekvivalentná 12 mg hydrokortizónu na 1 m<sup>2</sup> povrchu tela, preto substitučná dávka podávaného GK je pomerne malá. Pri záťaži môže byť sekrécia GK zvýšená až desaťnásobne, preto pri strese, teplotách, vracaní, hnačkách je nutné adekvátne zvýšiť substitučnú dávku (2). V detskom veku sa pri substitučnej liečbe používajú preparáty, ktoré najmenej ovplyvňujú rast pacienta (hydrokortizón,

fludrokortizón). Pretože ide o substitučnú liečbu, môžeme počas nej pacienta očkovať podľa pravidiel očkovacieho kalendára.

**Dlhodobá liečba GK** pri chronických ochoreniach má skôr paliatívny charakter, jej cieľom je ovplyvniť bludný kruh zápalových a imunitných reakcií a prerušiť progresiu ochorenia. Po prerušení liečby však môže choroba znovu vzplanúť. U dieťaťa s dlhodobou kortikoterapiou sa v trojmesačných intervaloch sleduje rast, hmotnosť, prítomnosť akné, ev. hirsutizmus. Odoberajú sa vzorky krvi na vyšetrenie glykémie, hepatálnych testov, alkalických fosfatázy, ionogramu. Nutná je suplementácia kálie, vápnika a vitamínu D, ev. gastroprotektívna liečba inhibítormi protónovej pumpy (1).

Pri dlhodobej liečbe GK sa suprimuje os hypotalamus – hypofýza – nadobličky a môže vzniknúť až atrofia nadobličiek. Po vysadení je preto nutné považovať dieťa minimálne 6 mesiacov za adrenálne insuficientné, najmä pri záťažovej situácii. Okrem toho, počas liečby môže vzniknúť tzv. „návyk na zvýšenú dávku kortikoidov“, čo môže pri rýchlom vysadení spôsobiť tzv. detrakčný syndróm (konjunktivitída, rinitída, artralgie a pokles hmotnosti z anorexie). Pri voľbe jednotlivého preparátu berieme do úvahy farmakologické vlastnosti GK (tabuľka 1) (4).

### Literatúra

- Dahl R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respir. Medicine* 2006; 100: 1307–1317.
- Pribilincová Z. Ako pristupovať k pacientovi s kongenitálnou adrenálnou hyperpláziou s deficitom 21-hydroxylázy? *Detský lekár* 2005; 12: 19–22.
- Štarha J, Štepánková D, Geryková H, Faltusová I, Dostálová D, Doležal Z. Terapie akútnej subglotickej laryngitídy: srovnání účinku rektálně podaného prednisonu s kortikoidy aplikovanými parenterálně. *Čes-Slov. Pediat* 2002; 57: 348–351.
- Šteňová E, Koreň M. Systémová kortikoterapia – špecifická liečba glukokortikoidmi. *Ambulantná terapia* 2009; 7: 38–42.

**Tabuľka 1.** Farmakologické vlastnosti vybraných kortikosteroidov

| Preparát         | Relatívny protizápalový účinok | Ekvivalentná dávka | Retardácia rastu | Biologický polčas | Mineralokortikoidný účinok |
|------------------|--------------------------------|--------------------|------------------|-------------------|----------------------------|
| Hydrokortizón    | 1,0                            | 20 mg              | 1,0              | 8 h               | 1,0                        |
| Predniz(ol)ón    | 4,0                            | 5 mg               | 5,0              | 16 h              | 0,8                        |
| Metylprednizolón | 4,0                            | 4 mg               | 7,5              | 18–40 h           | 0,5                        |
| Dexametazón      | 30,0                           | 0,6 mg             | 80               | 36–54 h           | 0                          |
| Fludrokortizón   | 15                             | 1,2 mg             |                  | 18–36 h           | 200                        |

**MUDr. Ľubica Tichá, PhD.**

1. detská klinika LF UK a DFNSP  
Limbová 1, 833 40 Bratislava  
ticha.lubica@gmail.com

