Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

**Wydział Nauk o Żywności i Żywieniu**

**Katedra Żywienia Człowieka i Dietetyki**

# ROZPRAWA DOKTORSKA

mgr Monika Aleksandra Młodzik-Czyżewska

# Metabolizm grup jednowęglowych u osób z prawidłową i nadmierną masą ciała

Rozprawa doktorska wykonana pod kierunkiem

**prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Agaty Chmurzyńskiej**

w Katedrze Żywienia Człowieka i Dietetyki

Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu

5.04.2023 Młodzik-Czyżewska

Poznań, 2023

## Streszczenie

Metabolizm człowieka jest siecią powiązanych ze sobą szlaków biochemicznych, z których nadal wiele wymaga wyjaśnienia. Jedną z takich niewiadomych, jest kwestia związku między determinacją masy ciała, metabolizmem lipidów, a metabolizmem grup jednowęglowych (ang. *one-carbon metabolizm* - OCM).

Badania w ostatnich latach wykazały, że dieta osób z otyłością charakteryzuje się niską zawartością witamin. Ponadto osoby otyłe są bardziej predysponowane do występowania ich niedoborów w organizmie. Kilka badań sugeruje, że niedobór składników pokarmowych, szczególnie witaminy B9 (foliany), betainy i choliny, czyli związków kluczowych dla OCM, może wpływać na metabolizm lipidów i metabolizm glukozy, powodując wystąpienie innych schorzeń, m.in. insulinooporności, zespołu metabolicznego czy niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. OCM może być regulowany np. poprzez dostępność związków pokarmowych, genotyp oraz aktywność enzymów kluczowych dla tego metabolizmu (np. reduktaza dihydrofolianowa (DHFR) reduktaza metylenotetrahydrofolianowa (MTHFR), metylotransferaza betaino-homocysteinowa (BHMT) i transferaza fosfatydyloetanoloaminowa (PEMT)), a pewną rolę może odgrywać również masa ciała.

Aby wyjaśnić kwestię związku między OCM, a otyłością i powiązanymi z nią zaburzeniami gospodarki lipidowej i glukozy, sformułowano hipotezę badawczą zakładającą, że OCM przebiega inaczej u osób o prawidłowej i nadmiernej masie ciała, a także że istnieje związek pomiędzy OCM a składem ciała, metabolizmem lipidów i wskaźnikami stłuszczenia wątroby.

W ramach niniejszej rozprawy doktorskiej uwzględnione zostało zrealizowanie następujących zadań badawczych: analiza parametrów antropometrycznych (zawartość tkanki tłuszczowej została oznaczona metodą pletyzmografii), analiza markerów metabolizmu folianów i choliny (wykorzystano metody: ELISA, chromatografia cieczowa ze spektrofotometrią mas oraz HPLC), analiza markerów metabolizmu lipidów (metody enzymatyczne, analizator biochemiczny), analiza wskaźników stłuszczenia wątroby, analiza polimorfizmów: rs70991108 w genie *DHFR*, rs2236225 w genie *MTHFD1*, rs1801133 w genie *MTHFR*, rs7946 oraz rs12325817 w genie *PEMT (*za pomocą sond molekularnych typu TaqMan), analiza sposobu żywienia metodą bieżącego notowania w grupie 421 zdrowych kobiet i mężczyzn w wieku 20-40 lat o prawidłowej oraz nadmiernej masie ciała. Ochotników

do badań rekrutowano w latach 2016-2018 na Uniwersytecie Przyrodniczym w Poznaniu.

Pierwszym etapem badań była analiza różnic markerów OCM u osób o prawidłowej i nadmiernej masie ciała. Następnym etapem badań była analiza związków między markerami OCM, a parametrami antropometrycznymi. Ostatnim etapem badań była analiza związków między markerami OCM, a markerami metabolizmu lipidów i markerami tłuszczenia wątroby; osobno dla osób o prawidłowej i nadmiernej masie ciała.

Wyniki badań wskazały, że w porównaniu do osób o prawidłowej masie ciała osoby z nadmierną masą ciała charakteryzowały się niższym o 8,5% stężeniem folianów w surowicy ($p < 0,01$), wyższym o 5,81% stężeniem choliny ($p < 0,05$), wyższym o 10,1% stężeniem l-karnityny w osoczu ($p < 0,001$), a także mniejszym o 12% spożyciem folianów. Analizy z wykorzystaniem wieloczynnikowej regresji liniowej wykazały, że wyższe stężenie folianów w surowicy i ich większe spożycie były związane z mniejszą procentową zawartością tkanki tłuszczowej ($p < 0,05$) oraz mniejszym obwodem talii (odpowiednio $p < 0,001$ i $p < 0,05$). Wykazano również, że stężenie choliny w osoczu było związane z wyższym indeksem masy ciała (ang. *body mass index* - BMI) ($\beta = 0,19$; $p < 0,01$), większą masą ciała ($\beta = 0,13$; $p < 0,05$), większą procentową zawartością tkanki tłuszczowej ($\beta=0,11$; $p < 0,05$), obwodem talii ($\beta = 0,15$; $p < 0,01$) i obwodem bioder ($\beta = 0,12$; $p < 0,05$). Stężenie choliny było natomiast związane z niższą procentową zawartością tkanki tłuszczowej ($\beta = -0,13$; $p < 0,05$) oraz mniejszym obwodem talii ($\beta = -0,12$; $p < 0,05$). W grupie kobiet genotyp CC *MTHFR* (rs1801133) był związany z wyższą wartością wskaźnika stosunku obwodu talii do obwodu bioder (ang. *waist–hip ratio*, WHR) ($\beta = 0,15$, $p < 0.05$). W grupie mężczyzn natomiast zaobserwowano związek między stężeniem betainy w osoczu a niższym BMI ($\beta = -0,20$, $p < 0.05$) oraz mniejszą masą ciała ($\beta = -0,16$, $p < 0,05$).

Wykazano również istotne związki między markerami OCM a markerami metabolizmu lipidów i stłuszczenia wątroby. Między innymi wykazano, że wyższe stężenie folianów i betainy w surowicy było związane z niższym stężeniem całkowitego cholesterolu ($p < 0,001$ i $p < 0,05$) oraz cholesterolu LDL (odpowiednio $p < 0,001$ i $p < 0,05$). Ponadto udowodniono, że genotyp CC w genie *PEMT* (rs12325817) był związany z wyższym stężeniem cholesterolu HDL ($p < 0,01$) tylko u osób z nadwagą i otyłością, podczas gdy genotyp AA w genie *PEMT* (rs7946) był związany z niższym stężeniem triacyloglicerolі (TG) ($p < 0,05$) u osób o prawidłowej masie ciała.

Niniejsze badania wykazały, że OCM jest powiązany z masą ciała oraz metabolizmem lipidów. Zaobserwowano, że związki między markerami OCM a metabolizmem lipidów i markerami stłuszczenia wątroby różnią się u osób o prawidłowej i nadmiernej masie ciała.