

Rola nutrigenomiki w zdrowym starzeniu się

The role of nutrigenomics in healthy aging

Olga Barbarska^{1,2}, Marta Gacparska¹, Agnieszka Skubiszewska¹, Gabriela Olędzka¹

¹ Zakład Biologii Medycznej, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Biologiczne starzenie się organizmu ludzkiego rozpoczyna się już od 30 roku życia i jest procesem wielowymiarowym i długofalowym obejmującym pogarszanie się funkcji życiowych na wielu płaszczyznach: fizycznej, psychicznej a także społecznej. W związku z wciąż postępującym zjawiskiem starzenia się populacji ludzkiej celem jest poszukiwanie nie tylko czynników wpływających na zachowanie jak najdłużej i jak najlepszej kondycji psychofizycznej, ale również zrozumienie mechanizmów samego procesu starzenia się, chorób towarzyszących i roli diety w tym fizjologicznym zjawisku. Rozwój nauki w obszarze biologii molekularnej wyposażył naukowców w nowe techniki badań ilościowych, tym samym umożliwiając zmierzenie subtelnych zmian w ekspresji genów, na poziomie pojedynczej komórki. Takie badania, skupiające się na zmianach w ekspresji genów pod wpływem czynnika żywieniowego są głównym tematem nowej dziedziny nauki nutrigenomiki. Poprzez analizę interakcji między żywnością a genami, nutrigenomika identyfikuje mechanizmy, w których dieta wpływa na stan zdrowia i rozwój chorób cywilizacyjnych (otyłości, cukrzycy, chorób układu krwionośnego oraz nowotworów). Obiektem badań nutrigenomicznych są bioaktywne składniki diety pełniące rolę cząsteczek sygnałowych przenoszących informację ze środowiska zewnętrznego do wnętrza organizmu. Zmieniają one ilościowo i jakościowo poziom ekspresji genów. Zmiany te mogą być krótkookresowe i/lub wywierać wpływ na cały genom przez dłuższy okres czasu prowadząc do permanentnych modyfikacji, które następnie mogą być dziedziczone. (Gerontol Pol 2018; 26; 214-219)

Słowa kluczowe: nutrigenomika – żywienie – bioaktywne składniki diety – choroby związane z wiekiem

Abstract

Biological aging of the human body begins from the age of 30 and is a multi-dimensional and long-term process involving the deterioration of vital functions on many levels: physical, mental and social. With the ever progressive aging of the human population, it is advisable to seek the factors allowing to retain the best psycho-physical condition. The development of science in the field of microbiology has delivered novel quantitative techniques of researches to the scientists, thereby enabling the measurement of subtle genes expression alterations in one cell. The type of research, focusing on the changes in genes expression caused by dietary factor is the main subject of a new branch of science: nutrigenomics. By the analysis of interaction between food and genes, nutrigenomics identifies the mechanisms involved in organism's response to nutrients. Depending on the mechanism, organism's response may influence health or development of diseases of civilization (obesity, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, cancers). The nutrigenomics researches' object is dietary bioactive compounds being signal molecules that transfer information from external environment to the inside of the body. They change qualitatively and quantitatively levels of genes expression. The changes may be short-term or affect the entire genome for extended periods of time leading to permanent modification. Then they may be inherited by the next generation. (Gerontol Pol 2018; 26; 214-219)

Key words: nutrigenomics – nutrition – dietary bioactive compounds – age-related diseases

Wstęp

Starzenie się jest złożonym, wieloczynnikowym procesem zależnym od interakcji czynników genetycznych i środowiskowych. Według najnowszych badań, zaprogramowana w genomie długość ludzkiego życia to 120

lat jednak aż 70% poziomu naszej kondycji zależy od zdrowej diety i stylu życia [1].

Od około 30 roku życia obserwujemy rozpoczęcie wolnego procesu biologicznego starzenia się organizmu ludzkiego i choć początkowo możemy nie dostrzegać bezpośrednich zmian, stopniowo w sposób wielowymia-

Adres do korespondencji: ✉ Olga Barbarska; Zakład Biologii Medycznej Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny; ul. Nowogrodzka 73, 02-018 Warszawa ☎ (+48 22) 625 32 23 ✉ olga.barbarska@wum.edu.pl

rowy i długofalowy pogarsza się nasze funkcjonowanie w płaszczyznach: fizycznej, psychicznej a często także socjalnej [2].

W związku z wciąż postępującym zjawiskiem starzenia się populacji ludzkiej celem jest poszukiwanie czynników wpływających na zachowanie jak najdłuższej i jak najlepszej kondycji psychofizycznej, jak również zrozumienie wpływu diety na występowanie chorób związanych z podeszłym wiekiem. W ciągu ostatnich dwóch dekad badania w obszarze żywienia przeszły istotną zmianę, przekierowując centrum uwagi z epidemiologii i fizjologii na biologię molekularną i genetykę. Poznanie wpływu odżywiania na zdrowie i chorobę wymaga wnikliwego zrozumienia mechanizmów działania substancji odżywczych na poziomie molekularnym [3,4].

Poszukiwaniem związków między stylem życia, dietą, zdrowiem oraz długością naszego życia zajmuje się między innymi nutrigenomika. Obszarem zainteresowania badań nutrigenomicznych są bioaktywne składniki diety – naturalnie występujące komponenty żywności, dostarczające korzyści zdrowotnych ponad odżywcze. Jako elementy żywności, będące mikro- lub makroelementami, pełnią rolę cząsteczek sygnałowych przenoszących informację ze środowiska zewnętrznego do wnętrza organizmu. Bioaktywne składniki diety mogą zmieniać strukturę chromatyny, powodując aktywację lub represję procesu transkrypcji. Mogą również wpływać na ekspresję genów, pełniąc rolę czynnika transkrypcyjnego w wyniku połączenia się z odpowiednim receptorem [5], mogą, więc aktywować czy hamować powstawanie zmian i chorób towarzyszących procesowi starzenia się.

Obszary badań z zakresu nutrigenomiki

Pierwsza definicja nutrigenomiki odnosiła się tylko do badań nad wpływem składników/bioaktywnych związków żywności na ekspresję genów [5]. Obecnie definicja ta została poszerzona o badania nad żywieniowymi czynnikami oddziałującymi protekcyjnie na stabilność genomu. Zatem, celem nutrigenomiki jest określenie wpływu poszczególnych składników diety na genom, transkryptom, proteom i metabolom oraz na przemiany metaboliczne i tym samym na homeostazę organizmu warunkującą jego optymalne funkcjonowanie [6].

Postępowanie nutrigenomiczne nie tylko dostarcza danych o aktualnym stanie genomu badanego organizmu, ale także umożliwia zaobserwowanie jak dany zestaw genów może wpływać na powstawanie odpowiedzi metabolicznej na określone składniki odżywcze. Należy również dodać, iż nutrigenomika dostarcza metod po-

zwalających na ustalenie i opisanie wpływu żywności na syntezę białek [7].

Badania nutrigenomiczne mają charakter perspektywny i interdyscyplinarny, obejmujący biochemię, genetykę, biologię molekularną. Wymagają również stosowania bioinformatycznych i statystycznych analiz i technologii badawczych „omics”, do których należą: genomika, transkryptomika, proteomika, metabolomika. Ich obszar obejmuje badania nad stabilnością genomu (uszkodzenia DNA na poziomie pojedynczych genów oraz całych chromosomów) oraz zmiennością epigenetyczną (np. metylacja DNA). Dodatkowo rozszerzony może być również o analizę transkryptomu (w tym miRNA i siRNA), proteomikę (analizę białek) czy metabolomikę (analizę metabolitów).

Interdyscyplinarność nutrigenomiki wymaga nawiązywania współpracy między grupami badawczymi z różnych obszarów świata, dlatego na potrzeby tej szybko rosnącej dziedziny naukowej w 2004 roku powstała Europejska Organizacja Nutrigenomiki (NuGO) zrzeszająca uniwersytety, organizacje badawcze oraz małe i średnie przedsiębiorstwa z czternastu europejskich krajów. Organizacja NuGO dąży do integracji nauk o żywieniu, genomiki i badań w dziedzinie zdrowia oraz do zwiększenia dostępności postgenomicznej technologii w badaniach nad odżywianiem i żywnością [8,9].

Głównym wyzwaniem nauk zajmujących się żywieniem w kontekście genetycznym, jest dalsza identyfikacja szlaków molekularnych stymulowanych określonymi składnikami odżywczymi oraz określenie dalszych skutków tych regulacji. Nutrigenomika umożliwia tę identyfikację, pozwalając na dokonanie charakterystyki całego genomu pod względem wrażliwości konkretnych genów na działanie określonych składników odżywczych [10] na przestrzeni trwania życia ludzkiego.

Choroby towarzyszące procesowi starzenia się

Starzenie może być postrzegane, jako wynik wielu procesów zachodzących w ludzkim organizmie, a będących wypadkową interakcji czynników genetycznych i środowiskowych, które obejmują również styl życia. Charakteryzuje się występowaniem szeregu chorób związanych z wiekiem (z ang. ARDS), takich jak demencja, osteoporoza, zapalenie stawów, cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe (z ang. CVDS) oraz zaburzenia neurodegeneracyjne (choroba Alzheimera i choroba Parkinsona) czy nowotwory.

Nowotwory

Przyrost liczby zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe na świecie na przestrzeni ostatnich lat jest spowodowany zarówno starzeniem się ludności, jak częstym narażeniem populacji na czynniki rakotwórcze, przede wszystkim związane ze stylem życia i dietą. Wiek stanowi główny czynnik ryzyka zachorowania na choroby nowotworowe [11]. Długotrwałe narażenie na czynniki rakotwórcze, zwiększona wraz z wiekiem podatność komórek na szkodliwe rakotwórcze czynniki środowiskowe [12,13] oraz procesy związane z immunostarzeniem [14] są uważane za jeden z głównych powodów występowania choroby nowotworowej w późniejszym wieku. Jakość i ilość spożywanych pokarmów ma ogromny wpływ na przedłużenie życia oraz rozwój i rokowania w różnych typach nowotworów. Istnieje kilka dobrze udokumentowanych powiązań pomiędzy sposobem odżywiania a przyczynami zachorowań na choroby nowotworowe. Przyjmuje się, że dieta odgrywa ważną rolę w rozwoju ponad jednej trzeciej wszystkich przypadków chorób nowotworowych. Periclesous i wsp. udowodnili, iż za 70% wszystkich przypadków nowotworu jelita grubego stoją czynniki dietetyczne [15]. Wyniki badań jednoznacznie dowodzą, że ograniczenie dziennego spożycia kalorii znacznie obniża ryzyko choroby nowotworowej [16]. Rodrigue i wsp. wykazali korelację między ograniczeniem spożycia kalorii i obniżeniem występowania mutacji w białku p53, które są obserwowane w dużym odsetku nowotworów [17]. Dokładny mechanizm za pomocą, którego obniżenie ilości spożywanych kalorii obniża ryzyko występowania chorób nowotworowych, w późniejszym wieku, nie jest jeszcze poznany, jednak badania epidemiologiczne potwierdzają tę zależność. Willcox i wsp. badając mieszkańców Okinawy, którzy spożywają znacznie mniej kalorii niż Japończycy zamieszkujący inne wyspy, zaobserwowali zmniejszenie w tym rejonie liczby zgonów związanych z nowotworzeniem [18]. Eliminacja głównych czynników ryzyka choroby nowotworowej: ograniczenie wartości energetycznej spożywanych posiłków, zachowanie prawidłowej masy ciała, zwiększenie udziału w diecie bioaktywnych składników diety, warzyw i owoców oraz regularna aktywność fizyczna, może przyczynić się do obniżenia ryzyka wystąpienia niektórych typów nowotworów nawet o 50% [19].

Miażdżycy

Choroby układu sercowo-naczyniowego (Ch.S.N. z ang. cardiovascular disease, CVD), stanowią 50%

wszystkich zgonów w krajach rozwiniętych i 25% w krajach rozwijających się. Miażdżycy (atherosclerosis, arteriosclerosis), jako przewlekły proces zapalny dużych i średnich naczyń jest najczęstszą przyczyną chorób serca i udaru mózgu [20]. Podstawowym procesem patologicznym leżącym u podstaw rozwoju zmian miażdżycowych jest dysfunkcja śródbłonna, pojawiająca się najczęściej w następstwie wysokiego stężenia frakcji LDL cholesterolu, wysokiego ciśnienia tętniczego, cukrzycy, hiperhomocysteinemii, niedotlenienia, przebytych infekcji czy w wyniku mechanicznych uszkodzeń [21]. Powstawanie miażdżycy inicjują lub nasilają również takie czynniki jak cukrzyca, nikotynizm, otyłość, spożywanie alkoholu, mała aktywność fizyczna, niewłaściwe odżywianie się, stres, różne czynniki zapalne. Ryzyko wystąpienia zdarzeń miażdżycowych wzrasta wraz z wiekiem. Wyniki badań jednoznacznie dowodzą, że czynniki żywieniowe odgrywają istotną rolę w prewencji chorób sercowo-naczyniowych [22]. Ograniczenie spożywanych kalorii może przyczynić się do obniżenia rozwoju miażdżycy tętnic czy cukrzycy [23]. W związku z tym propagowanie zachowań prozdrowotnych i upowszechnienie informacji z zakresu prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego może w znaczący sposób przyczynić się do obniżenia ryzyka ich wystąpienia w późniejszym wieku.

Zaburzenia neurodegeneracyjne

Starzenie się populacji czyni zaburzenia neurodegeneracyjne coraz bardziej poważnym problem zdrowia publicznego. Wraz ze starzeniem się populacji w społeczeństwach, istnieje coraz większa potrzeba prewencji chorób neurodegeneracyjnych, ponieważ odsetek chorych na chorobę Alzheimera czy Parkinsona stale rośnie.

Choroba Alzheimera (z ang. AD) jest najczęstszą chorobą neurodegeneracyjną w krajach rozwiniętych. Choroba objawia się postępującym spadkiem pamięci i zdolności intelektualnych, zubożeniem funkcji języka i umiejętności. Choroba Parkinsona jest również jedną z najczęstszych chorób neurodegeneracyjnych i podobnie jak choroba Alzheimera dotyczy przede wszystkim pacjentów po 50. roku życia [24]. Głównymi objawami choroby Parkinsona są zaburzenia w postaci spowolnienia ruchowego, drżenia spoczynkowego i wzmożenia napięcia mięśni typu plastycznego. Zaburzenia w profilu metylacji DNA oraz histonów mogą przyczyniać się do wystąpienia wielu chorób metabolicznych, nowotworowych i neurodegeneracyjnych związanych z wiekiem jak choroba Alzheimera czy Parkinsona [25,26].

Nutrigenomika w chorobach związanych z wiekiem

Wszystkie procesy molekularne zachodzące w naszym organizmie są wypadkową oddziaływania zarówno procesów fizjologicznych zachodzących w komórkach jak i czynników egzogennych, do których należą bioaktywne składniki diety. Ponieważ składniki odżywcze wpływają bezpośrednio na zmiany fizjologiczne, naszą dietą możemy selektywnie modyfikować poszczególne szlaki metaboliczne, a tym samym wpływać na rozwój lub progresję chorób takich jak choroby układu krążenia czy nowotwory. Wiele bioaktywnych składników diety jest już opisanych i scharakteryzowanych a ich efekty kliniczne i molekularny mechanizm działania dobrze opisany.

Witamina D3 znana dobrze, jako regulator gospodarki wapniowo-fosforanowej, wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów jądrowych. Na drodze przyłączania się do różnych receptorów może modyfikować funkcjonowanie układu immunologicznego i układu renina-angiotensyna, wpływać na proliferację, różnicowanie się oraz śmierć komórek [27].

Lista genów aktywowanych lub wyciszanych przez witaminę D3 sukcesywnie powiększa się. Od ponad 10 lat witamina D3 rozpatrywana jest, jako inhibitor wzrostu guzów nowotworowych poprzez jej umiejętność modulowania ekspresji genów zaangażowanych w proces nowotworzenia. Poprzez analizę mikromacierzy DNA (komplementarny DNA, z ang. complementary DNA), zaobserwowano zmiany w poziomie ekspresji wielu genów w komórkach osteoblastycznych traktowanych aktywną formą witaminy D3 oraz zmiany w ekspresji kinaz białkowych, fosfataz [28].

Z badań nad witaminami, mikro- i makroelementami, wynika, że oprócz umiejętności modulowania procesu metylacji DNA oraz indukcji apoptozy, posiadają one również zdolność do regulacji procesów syntezy i naprawy DNA. W regulacji tych procesów uczestniczą, jako m.in. kofaktory enzymów ich katalizujących. Niedobór cynku, będącego kofaktorem m.in. dysmutazy nadtlenkowej przyczynia się do nadmiernej oksydacji cząsteczki DNA, co wiąże się z częstszym jej uszkodzeniami. Niedobory witaminy B12, kwasu foliowego, B6, niacyny, C, E czy żelaza również skutkują zwiększonym poziomem pęknięć nici DNA oraz zmian oksydacyjnych prowadzących do inicjacji zmian nowotworowych lub neurodegeneracyjnych [29].

Bioaktywne składniki diety, pełniąc rolę ligandów receptorów jądrowych, mają również bezpośredni wpływ na proces ekspresji genów.

Obecnie dobrze udokumentowano, iż aktywność telomerazy i skrócenie długości telomerów odgrywa ważną rolę w procesie starzenia się, chorobie Alzheimera i występowaniu cukrzycy typu 2 (z ang. T2DM) [30,31]. Znane są wyniki badań dotyczących związku między wariantami polimorficznymi genu dla apolipoproteiny E4 (APOE) a zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera [32]. Z obniżoną zdolnością do naprawy DNA i niestabilnością genomu są zwykle powiązane nie tylko procesy starzenia się, ale także nowotworzenia [33,34]; z dysfunkcją mitochondriów wiąże się zarówno proces starzenia jak i pojawienie się wielu chorób związanych z wiekiem, w tym chorób układu krążenia i nowotworów [35,36]; zespołu metabolicznego, cukrzycy i chorób neurodegeneracyjnych [37,38]. Prowadzone są badania nad rolą poszczególnych wariantów genetycznych dla genów zaangażowanych w szlaki metabolizmu lipidów, które mogą mieć związek z progresją chorób zwyrodnieniowych mózgu chorobą Alzheimera i Parkinsona [32]. Udokumentowano znaczenie peroksydacji lipidów wynikające z aktywacji fosfolipaz w patogenezie choroby Parkinsona [38].

Bioaktywne składniki diety, do których należą związki fitochemiczne pochodzenia roślinnego zostały opisane w literaturze, jako promotory dobrego starzenia się [39]. Istnieje coraz więcej dowodów, iż mogą one zmniejszyć także ryzyko kardiometaboliczne, zespołu zaburzeń występowania chorób przewlekłych w tym chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy typu 2 [40].

Podsumowanie

Zdolność bioaktywnych składników diety do modulowania profilu ekspresji genów jest jednym z czynników determinujących całkowitą odpowiedź organizmu na składniki pożywienia. Reakcja organizmu na spożyty pokarm skutkująca zmianą w ekspresji genów, nazywana jest efektem nutrigenetycznym. Zmiany te mogą następować na drodze hipometylacji lub hipermetylacji nici DNA lub białek histonowych na skutek działania określonych związków bioaktywnych z pokarmu. Powyższe modyfikacje wpływają na syntezę, degradację oraz posttranslacyjną modyfikację białek. Zrozumienie interakcji zachodzących między ludzkim genomem, a składnikami diety umożliwi precyzyjną modulację funkcji genomu oraz jego stabilności podczas całego cyklu życia dla utrzymania optymalnego stanu zdrowia człowieka oraz w prewencji chorób związanych z wiekiem. Wnikliwe poznanie interakcji genomu ludzkiego ze składnikami odżywczymi może pomóc w lepszej ochronie przed nowotworami, zmniejsz-

szeniu częstości epizodów kardiologicznych oraz innych chorób przewlekłych, a nawet przyczynić się do zwiększenia długości życia człowieka. Zdolność do wykrywania stabilnych różnic genetycznych występujących w populacji ludzkiej wpływa na obecny kierunek rozwoju nauk żywieniowych. W rezultacie pojawia się nowa wizja poradnictwa żywieniowego – żywienie spersonalizowane. Zindywidualizowane żywienie rozwija się na podłożu spersonalizowanej medycyny i farmakologii, opierających się na różnorodności ludzi pod względem

metabolizmu składników odżywczych i reakcji na dietę. Kluczową cechą spersonalizowanego żywienia jest zróżnicowane ryzyko choroby w populacji, które może być modulowane przez interakcje geny-żywienie. Ostatecznym celem nutrigenomiki nie jest leczenie, lecz skuteczna prewencja i zachowanie jak najlepszej kondycji człowieka aż do późnej starości.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Piśmiennictwo

1. Rescigno T, Micolucci L, Tecce MF, et al. Bioactive Nutrients and Nutrigenomics in Age-Related Diseases. *Molecules*. 2017;22(1):105.
2. Żołądź J, Majerczak J, Duda K. Starzenie się a wydolność fizyczna człowieka. W: Górski J (red.). *Fizjologia wysiłku i treningu fizycznego*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2011. ss. 157-165.
3. Vergčres G. Nutrigenomics – linking food to human metabolism. *Trends Food Sci Tech*. 2013;31:6-12.
4. Dauncey MJ. Recent advances in nutrition, genes and brain health. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(4):581-91.
5. Peregrin T. The new frontier of nutrition science: nutrigenomics. *J Am Diet Assoc*. 2001;101(11):1306.
6. Sales NNR, Pelegrini PB, Goersch MC. Nutrigenomics: Definitions and advances of this new science. *J Nutr Metab*. 2014;2014:202759.
7. Farhud DD, Yeganeh MZ. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Iran J Public Health*. 2010;39:(4)1-14.
8. NuGO Nutrigenomics Organisation. <http://www.nugo.org> 10.07.2015.
9. Dauncey MJ. Recent advances in nutrition, genes and brain health. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(4):581-91.
10. Wang J, Wu Z, Lil D, et al. Nutrition, epigenetics, and metabolic syndrome. *Antioxid Redox Signal*. 2012;17(2):282-301.
11. Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, et al. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist*. 2003;8(6):541-52.
12. Serrano M, Blasco MA. Cancer and ageing: Convergent and divergent mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(9):715-22.
13. Finkel T, Serrano M, Blasco MA. The common biology of cancer and ageing. *Nature*. 2007;448(7155):767-74.
14. Derhovanessian E, Solana R, Larbi A, et al. Immunity, ageing and cancer. *Immun Ageing*. 2008;5:11.
15. Pericleous M, Rossi RE, Mandair D, et al. Nutrition and pancreatic cancer. *Anticancer Res*. 2014;34(1):9-21.
16. Li Y, Liu L, Tollefsbol TO. Glucose restriction can extend normal cell lifespan and impair precancerous cell growth through epigenetic control of hTERT and p16 expression. *FASEB J*. 2010;24(5):1442-53.
17. Rodriguez OC, Choudhury S, Kolukula V, et al. Dietary downregulation of mutant p53 levels via glucose restriction: mechanisms and implications for tumor therapy. *Cell Cycle*. 2012;11(23): 4436-46.
18. Willcox BJ, Willcox DC, Todoriki H, et al. Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging: the diet of the world's longest-lived people and its potential impact on morbidity and life span. *Ann N Y Acad. Sci*. 2007;1114:434-55.
19. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research. Washington DC: AICR, 2007: 72.
20. Epstein FH, Ross R. Atherosclerosis – An Inflammatory Disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-126.
21. Criqui MH, Denenberg JO. The generalized nature of atherosclerosis: how peripheral arterial disease may predict adverse events from coronary artery disease. *Vasc Med*. 1998;3(3):241-5.
22. Cruzen C, Colman RJ. Effects of caloric restriction on cardiovascular aging in non-human primates and humans. *Clin Geriatr Med*. 2009;25(4):733-43.

23. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*. 2009;325(5937):201-4.
24. Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(1):19-31.
25. Jurkowska RZ, Jurkowski TP, Jeltsch A. Structure and function of mammalian DNA methyltransferases. *Chembiochem*. 2011;12(2):206-22.
26. Anderson OS, Sant KE, Dolinoy DC. Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. *J Nutr Biochem*. 2012;23(8):853-9.
27. Traczyk I. Żywnienie zindywidualizowane oparte na badaniach genetycznych – możliwości zastosowania w praktyce – projekt Food4me. *Żyw Człow Metab*. 2013;2:82-92.
28. Paoloni-Giacobino A, Grimble R, Pichard C. Genetics and nutrition. *Clin Nutr*. 2003;22(5):429-35.
29. Fergusson LR, Fenech MF. Vitamin and minerals that influence genome integrity, and exposure/intake levels associated with DNA damage prevention. *Mutat Res*. 2012;733(1-2):1-3.
30. Bonfigli AR, Spazzafumo L, Prattichizzo F, et al. Leukocyte telomere length and mortality risk in patients with type 2 diabetes. *Oncotarget*. 2016;7(32):50835-44.
31. Adibhatla RM, Hatcher JF. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. *Subcell Biochem*. 2008;49:241-68.
32. Srivastava I, Thukral N, Hasija Y. Genetics of human age related disorders. *Adv Gerontol*. 2015;28(2):228-47.
33. Olivieri F, Albertini MC, Orciani M, et al. DNA damage response (DDR) and senescence: Shuttled inflammatory miRNAs on the stage of inflamm-aging. *Oncotarget*. 2015;6(34):35509-21.
34. Dai DF, Chiao Y, Marcinek DJ, et al. Mitochondrial oxidative stress in aging and healthspan. *Longev Healthspan*. 2014;3:6.
35. Bhatti JS, Bhatti GK, Reddy PH. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders – A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta*. 2017;1863(5):1066-77.
36. Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, et al. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: A focused review. *Front Neurosci*. 2014;8:315.
37. Guarner V, Rubio-Ruiz ME. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Interdiscip Top Gerontol*. 2015;40:99-106.
38. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, et al. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet*. 2007;39:17-23.
39. Holst B, Williamson G. Nutrients and phytochemicals: from bioavailability to bioefficacy beyond antioxidants. *Curr Opin Biotechnol*. 2008;19(2):73-82.
40. Howes MJ, Simmonds MS. The role of phytochemicals as micronutrients in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(6):558-66.