

## Polimorfizm rs9930506 genu FTO a zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie u osób zgłaszających się do poradni ogólnej podstawowej opieki zdrowotnej

Polymorphism rs9930506 of FTO gene but fat content in the body of patients who were admitted to the outpatient clinic

Łukasz Woźny, Elżbieta Wojtas, Grzegorz Chuchmacz, Mateusz Gola, Władysław Grzeszczak

Katedra Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

### STRESZCZENIE

**CEL PRACY:** Celem niniejszej pracy była ocena potencjalnego związku między polimorfizmem rs9930506 genu FTO a występowaniem nadwagi i otyłości w populacji osób zgłaszających się do poradni ogólnej podstawowej opieki zdrowotnej (POZ).

**MATERIAŁ I METODY:** Badaniem objęto 464 kolejnych pacjentów z rejonu Polski Południowej, którzy zgłaszali się do poradni ogólnej POZ. Badanych podzielono na 3 grupy, zależnie od występowania nadwagi, otyłości lub ich braku (grupa kontrolna, grupa z otyłością, grupa z nadwagą). Genotypowanie polimorfizmu FTO rs 9930506 prowadzono z wykorzystaniem znakowanych fluorescencyjnie sond, używając gotowych zestawów do oznaczania polimorfizmu pojedynczego nukleotydu – TaqMan Pre-designed SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems).

**WYNIKI:** Wśród kolejno zgłaszających się osób do poradni ogólnej POZ częstość występowania nadwagi i otyłości wynosiła 72,3% (nadwaga – 23,9%, otyłość brzuszna – 48,4%). W surowicy osób z nadwagą i otyłych stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenia glukozy w stosunku do osób z grupy kontrolnej ( $p < 0,001$ ). Poziomy insuliny w surowicy były u osób otyłych znamienne wyższe niż u osób z nadwagą ( $p < 0,05$ ) i zdrowych ( $p < 0,001$ ), zaś u osób z nadwagą znamienne wyższe niż u osób bez nadwagi ( $p < 0,01$ ). Cukrzycę stwierdzono u blisko 13% osób otyłych, a tylko u 2,13% osób bez nadwagi i otyłości. U osób z nadwagą i otyłością stwierdzono istotnie wyższe wartości ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu i triglicerydów oraz obniżone eGFR. Nasze badania nie wykazały znamiennej zależności między badanym polimorfizmem a częstością występowania nadwagi lub otyłości brzusznej. Nie stwierdzono również znamiennej zależności między rs9930506 a obwodem pasa czy BMI. W badaniu wykazano natomiast znamienne statystycznie zależność między zawartością tkanki tłuszczowej w ustroju a badanym polimorfizmem rs9930506 genu FTO.

**WNIOSKI:** 1. Nadwaga i otyłość są związane z wieloma metabolicznymi zaburzeniami dotyczącymi zarówno gospodarki węglowodanowej, jak i lipidowej. 2. Polimorfizm rs9930506 nie wykazał znamiennej zależności z występowaniem nadwagi i otyłości. 3. Polimorfizm rs9930506 wykazuje istotną statystycznie zależność z zawartością trzewnej tkanki tłuszczowej w organizmie.

#### SŁOWA KLUCZOWE

Otyłość, nadwaga, FTO, rs9930506

Received: 15.01.2014

Revised: 13.08.2014

Accepted: 13.08.2014

Published online: 09.04.2015

**Adres do korespondencji:** Prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak, Katedra Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze, tel. +48 32 370 44 14, e-mail: wgrzeszczak@sum.edu.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
www.annales.sum.edu.pl

## ABSTRACT

**AIM:** The objective of the study was to assess the potential connection between rs 9930506 within the FTO gene and the incidence of obesity and being overweight in a population of people who were admitted to an outpatient clinic.

**MATERIAL AND METHODS:** We cumulatively investigated 464 consecutive patients from southern Poland who were admitted to the local outpatient clinic. They were divided into 3 groups (normal, overweight, obese). Genotyping of polymorphism rs 9930506 was performed by using fluorescent marked probes which had been previously prepared to detect a single nucleotide polymorphism – TaqMan Pre-designed SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems).

**RESULTS:** In our group the prevalence of being overweight and obese was 72.3%, whence 23.9% constitutes people who were overweight and 48.4% those suffering from obesity. Patients being overweight and obese have a significantly higher blood glucose level than those from the normal group ( $p < 0.001$ ). The levels of serum insulin in the obese subjects was significantly higher than in the other groups (overweight:  $p < 0.05$ , normal:  $p < 0.001$ ) as well as the levels of overweight people compared to those of a proper weight ( $p < 0.01$ ). Diabetes was reported in about 13% obese subjects, whereas for people with normative weight was it 2.13%. Subjects being overweight and obese have a significantly higher blood pressure level, higher cholesterol and triglyceride levels and lower eGFR. Our study did not show any vital correlation between our FTO polymorphism and the prevalence of being overweight or obese. Moreover no significant relationship between rs9930506 FTO and waistline or BMI was found. Finally we proved that the studied polymorphism is connected with the content of adipose tissue in the human body.

**CONCLUSIONS:** Being overweight and obese are connected with many metabolic disorders including carbohydrate and lipid metabolism.

We did not find any correlation between rs9930506 and the prevalence of being overweight or obese.

Polymorphism rs9930506 was found to be associated with the content of adipose tissue in the human body.

## KEY WORDS

Overweight, obesity, FTO, rs9930506

## WSTĘP

Nadwaga i otyłość stanowią obecnie poważny problem medyczny, społeczny i ekonomiczny, dotyczący w Europie około 30% dorosłych oraz około 20% dzieci [1]. Szacuje się, że z powodu konsekwencji, jakie niesie za sobą otyłość, każdego roku na świecie umiera około 2,8 mln osób. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, World Health Organization) przewiduje, iż do 2015 r. liczba chorych znacząco wzrośnie i osiągnie 2 mld osób z nadwagą i 700 mln otyłych [2].

W patogenezie otyłości oprócz nieprawidłowych nawyków żywieniowych (główna przyczyna), ważną rolę odgrywają również czynniki genetyczne [3]. W wyniku wielu badań odkryto wiele polimorfizmów genów związanych z tym problemem, w tym takich jak gen leptyny, adiponektyny, rezystyny, wisfatyny, receptora aktywowanego proliferatorami peroksyosomów typu gamma, TCF7L2, INSIG2, MC4R, TMEM18 oraz FTO [4].

Ostatni z wymienionych genów po raz pierwszy został zidentyfikowany w 1999 r. jako jeden z 6 sąsiadujących genów w naturalnie pojawiającej się 1,6 Mb delecji chromosomu 8 u mysich modeli, znanych jako „zrosnięte palce” [5]. Niemniej najbardziej przełomowym odkryciem było (w 2007 r.) potwierdzenie przez Fraylinga i wsp. związku między polimorfizmami pierwszego intronu genu FTO a podwyższonym BMI [6]. Doniesienia te zostały potwierdzone w kolejnych badaniach na populacjach europejskich [2]. Wykazano

ściśle korelacje między polimorfizmami wymienionego genu a takimi wykładnikami otyłości, jak masa ciała, obwód pasa i bioder, BMI oraz wskaźnik talia–biodro. Ponadto gen ten wykazuje znaczącą rolę w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego i nerwowego oraz wiąże się z takimi zaburzeniami, jak cukrzyca typu 2 czy zespół metaboliczny [7].

Gen jest zlokalizowany na ludzkim chromosomie 16 (16q12.2). Jest to duży gen złożony z 9 egzonów obejmujących obszar ponad 400 kb (417 979 zasad) [8]. Wszystkie zidentyfikowane dotychczas SNPs są zlokalizowane w pierwszym i zarazem największym intronie. Gen koduje jądrowe białko – alfa-ketoglutaranozależną dioksygenazę (*Fe(II)-and 2-oxoglutarate-dependent dioxygenases*), uczestniczące w demetylacji 3-metylotyminy w pojedynczej nici DNA, z towarzyszącą produkcją bursztynianu, formaldehydu i CO<sub>2</sub> [9]. Wspomniany proces oksydatywnej demetylacji bierze udział w naprawie alkilowanego DNA [10]. Ekspresja genu odbywa się w wielu tkankach zarówno płodu, jak i osobników dorosłych, szczególnie w mózgu, podwzgórzu (jądro łukowate, okołokomorowe, grzbietowo-środkowe, komorowo-środkowe) oraz tkance tłuszczowej [9]. Wybrano polimorfizm A/G rs 9930506, ponieważ inni autorzy badający to zagadnienie uzyskiwali rozbieżne wyniki w tym względzie.

Poszukiwanie genetycznych przyczyn otyłości i badanie konkretnych polimorfizmów genów, które są z nią związane, pomoże odnaleźć odpowiedzi na wiele pytań oraz pozwoli na rozwój skutecznych metod

profilaktyki i przeciwdziałanie epidemiologii otyłości. Posługując się nowoczesnymi metodami genotypowania poszukuje się etiopatogenezy problemu od poziomu submolekularnego oraz stawia się na indywidualne podejście do pacjenta [11].

Celem niniejszej pracy była ocena potencjalnego związku między polimorfizmem rs9930506 genu FTO a występowaniem nadwagi i otyłości w populacji osób zgłaszających się do poradni ogólnej podstawowej opieki zdrowotnej (POZ).

## MATERIAŁ

Badaniem objęto łącznie 464 pacjentów, którzy zgłosili się do Poradni Ogólnej Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej „GMIN-MED” w Dobieszowicach. U 330 badanych stwierdzono nadwagę i otyłość, pozostałe 134 osoby (bez nadwagi i otyłości) stanowiły grupę kontrolną. Udział w badaniu zaproponowano każdemu pełnoletniemu pacjentowi wspomnianej poradni. Pacjentów, którzy wyrazili zgodę na udział w eksperymencie medycznym, poproszono w trakcie wizyty o udzielenie odpowiedzi na pytania zawarte w ankiecie badawczej, dotyczące występowania choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, czasu trwania cukrzycy, palenia tytoniu, współistnienia innych chorób metabolicznych i endokrynologicznych. Z badania zostali wykluczeni pacjenci z chorobami endokrynologicznymi, zaburzeniami odżywiania, w trakcie terapii sterydami oraz z rozsiałym nowotworem złośliwym. Otrzymane dane weryfikowano na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej. Dodatkowo każdy pacjent poddany został badaniu lekarskiemu, włącznie z pomiarem ciśnienia tętniczego, wzrostu, masy ciała i obwodu pasa.

Otyłość i nadwagę oceniano na podstawie obwodu pasa w talii (na wysokości pępka). Za osoby z nadwagą uznano pacjentów, u których obwód pasa wynosił 94–102 cm (mężczyźni) oraz 80–88 cm (kobiety), natomiast otyłość stwierdzano przy obwodzie pasa powyżej 102 cm (mężczyźni) oraz powyżej 88 cm (kobiety). Grupę kontrolną stanowiły 134 osoby z prawidłowym obwodem pasa, u których nie stwierdzono nadwagi, otyłości ani innych przewlekłych schorzeń metabolicznych i endokrynologicznych, mogących predysponować do rozwoju nadwagi i otyłości.

Po uzyskaniu świadomej zgody w formie pisemnej na udział w badaniu klinicznym, w miejscowym laboratorium poradni pobrano krew żylną (20 ml) do badań biochemicznych (cholesterol całkowity, HDL, LDL, trójglicerydy, kreatynina, glukoza przy użyciu spektrofotometru Epoll 20 Bio), hormonalnych i genetycznych (w laboratorium należącym do Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Ne-

frologii SUM). Na prowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Śląskiej Izby Lekarskiej w Katowicach (Uchwała nr 20/2010).

## METODY

### Materiał genetyczny

DNA genomowy izolowano z leukocytów pełnej (mrożonej) krwi obwodowej zestawem do izolacji DNA firmy Epicentre Technologies w modyfikacji Laboratorium Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrze. Stężenie wyizolowanego DNA mierzono spektrofotometrem NanoDrop firmy Thermo Scientific. W genie FTO badano polimorfizm: +26 [A/G] rs9930506. Do genotypowania polimorfizmów wykorzystano znakowane fluorescencyjnie sondy, używając gotowych zestawów do oznaczania polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) – TaqMan Pre-designed SNP Genotyping Assay (Applied Biosystem). Następnie za pomocą łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym (*real time polymerase chain reaction* – PCR) zidentyfikowano poszczególne allele, monitorując jednocześnie ilość produktu reakcji w każdym cyklu PCR. Proces ten przeprowadzano w aparacie 7300 Real Time PCR System (Applied Biosystems).

### Oznaczanie wybranych wskaźników klinicznych

Na podstawie wyników badań laboratoryjnych obliczano – według wzoru MDRD – współczynnik przesączania kłębuszkowego eGFR:

$$186 \cdot \text{kreatynina [mg\%]} - 1,1154 \cdot \text{wiek} - 0,203 \cdot (0,742 \text{ dla kobiet})$$

Do oceny insulinooporności wykorzystano m.in. wskaźnik HOMA-IR (*homeostatic model assessment*).

### Analiza statystyczna

Dane o rozkładzie normalnym zostały przedstawione jako średnia  $\pm$  odchylenie standardowe. Dane odbiegające od rozkładu normalnego oraz dane porządkowe przedstawiono jako medianę oraz kwartyle dolny i górny. Dane jakościowe przedstawiono w postaci wartości procentowych. Oceny normalności rozkładu otrzymanych wyników dokonano na podstawie testu Shapiro-Wilka. W celu porównania zmiennych dycho- tomicznych zastosowano test  $\chi^2$  lub test dokładny Fishera. Korelacje między parametrami wyznaczono na podstawie korelacji liniowej Pearsona. W przypadku analiz wieloczynnikowych zastosowano jednoczynnikową analizę wariancji ANOVA (dla danych o rozkładzie normalnym i spełniających założenia analizy) oraz analizę ANOVA Kruskala-Wallisa (dla

pozostałych danych). Jednorodność wariancji oceniono testem Hartleya. Porównania post-hoc przeprowadzono testem Duncana lub przez wielokrotne porównania średnich rang. Za parametry istotne statystycznie uznawano zmienne, dla których poziom istotności  $p$  był mniejszy niż 0,05. Obliczenia wykonano z użyciem programów: Statistica 8.0 wersja PL oraz Excel pakietu MS Office.

## WYNIKI

### Charakterystyka grupy badanej

Badana grupa liczyła 464 osoby, w tym 260 kobiet (56%) i 204 mężczyzn (44%). W grupie kontrolnej było 41 (30,5%) kobiet oraz 93 (69,5%) mężczyzn, w grupie z nadwagą 63 (57,8%) kobiety i 46 (42,2%) mężczyzn, w grupie otyłych 156 (70,6%) kobiet i 65 (29,4%) mężczyzn. Obserwujemy zatem w kolejnych grupach (wraz ze wzrostem obwodu pasa) rosnący procentowy udział kobiet, a malejący procentowy udział mężczyzn ( $p < 0,001$ ). Ponadto osoby z grupy otyłych są istotnie statystycznie starsze (średnia wieku 64 lata) niż grupa kontrolna (47 lat) i grupa z nadwagą (56 lat) ( $p < 0,001$ ). W wywiadzie 119 osób podało, że pali papierosy, 39 cierpi na cukrzycę typu 2, 221 choruje na nadciśnienie tętnicze, a 64 na chorobę wieńcową. Średni czas trwania nadciśnienia tętniczego wyniósł 7,88 roku, a cukrzycy typu 2 – 7,59 roku.

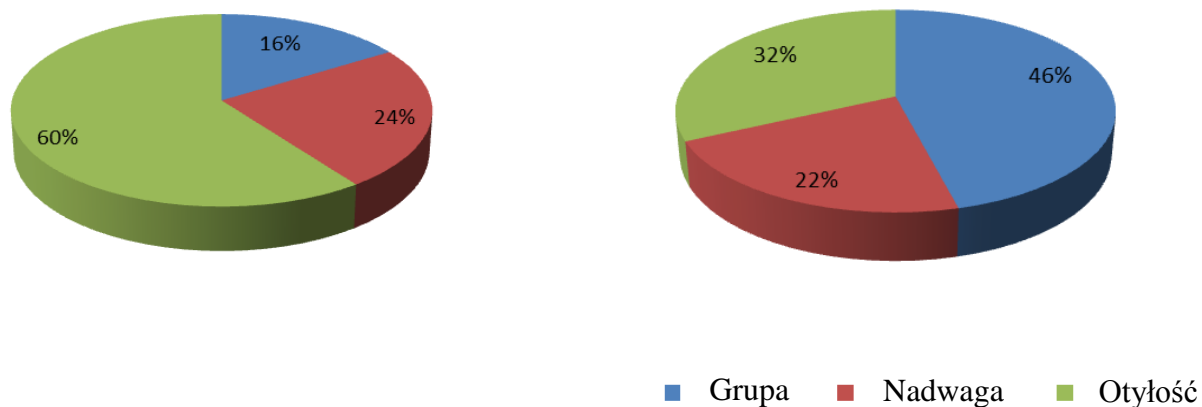
W tabeli I przedstawiono podsumowanie parametrów antropometrycznych i biochemicznych przeprowadzonych u chorych, a na rycinie 1 podział badanych w zależności od obwodu pasa.

Średnie ciśnienie skurczowe wyniosło w grupie kontrolnej 127 mmHg, w grupie z nadwagą 131, a istotnie wyższe w grupie z otyłością – 138 ( $p < 0,001$ ). Wartości średniego ciśnienia rozkurczowego były następujące: grupa kontrolna: 78 mmHg, grupa z nadwagą 79, grupa otyłych 81 ( $p < 0,01$ ). Wykazano również znaczącą statystycznie korelację między poszczególnymi grupami a wartością współczynnika przesączania kłębuszkowego. Wraz ze wzrostem obwodu pasa zaobserwowano niższą wartość eGFR ( $p < 0,001$ ), w grupie kontrolnej był on najwyższy i wyniósł 92,3 (ml/min/1,73m<sup>2</sup>), u osób z nadwagą do 81,5 zaś w grupie otyłych do 75,4.

W tabeli II i III przedstawiono wyniki rozkładu genotypu FTO rs9930506 w całej badanej grupie, w grupie kobiet i mężczyzn, w grupie osób z nadwagą, otyłością i zdrowych. Po przeprowadzeniu badań nie wykazaliśmy istotnego powiązania między badanym polimorfizmem FTO a grupami badanych z nadwagą czy otyłością i to zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Rycina 2 ilustruje zależność między polimorfizmem FTO rs9930506 a zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie. Wartość zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie wynosiła odpowiednio: AA – 31,5 ± 8,4, AG – 32,2 ± 7,9, 33,9 ± 7,6 (średnia – w% ± SD). Wykazano zmienną statystycznie zależność między badanym polimorfizmem a zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie ( $p = 0,019630$ ).

**Tabela I.** Wyniki badań antropometrycznych i biochemicznych przeprowadzonych u badanych  
**Table I.** Results of anthropometric and biochemical studies conducted on subjects

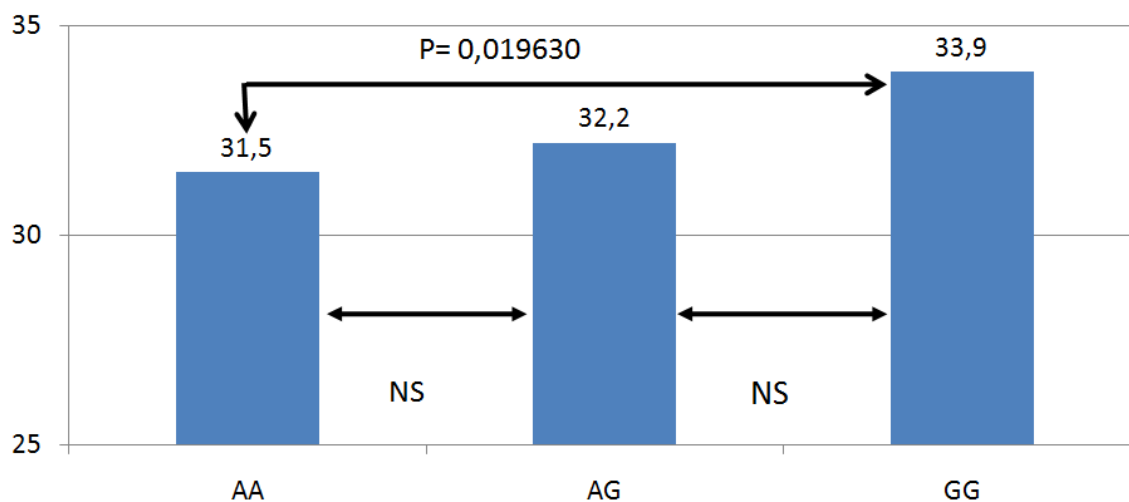
Badani/parametr	Grupa kontrolna	Nadwaga	Otyłość	P
Kobiety (%)	41 (30,5%)	63 (57,8%)	156 (70,6%)	< 0,001
Mężczyźni (%)	93 (69,5%)	46 (42,2%)	65 (29,4%)	< 0,001
Wiek (lata)	47	56	64	< 0,001
Obwód pasa (cm)	84	96	109	< 0,001
Glukoza (mg%)	75,0 (69,0/81,0)	78,0 (71,0/85,0)	81,0 (75,0/92,0)	< 0,001
Insulina (μIU/ml)	8,84 (6,39/12,78)	11,55 (8,39/15,34)	13,63 (9,65/18,40)	< 0,001
Współczynnik insulinooporności HOMA-IR	1,63 (1,23/2,42)	2,27 (1,64/2,96)	2,84 (1,94/3,94)	< 0,001
Obecność cukrzycy	2,12% (n = 3/141)	4,09% (n = 5/122)	12,95% (n = 32/247)	< 0,001
Obecność nadciśnienia	25,5% (n = 36/141)	44,3% (n = 54/122)	61,13% (n = 151/247)	< 0,001
SBP (mmHg)	127 ± 11	131 ± 12	138 ± 14	< 0,001
DBP (mmHg)	78 ± 7	79 ± 9	81 ± 9	< 0,01
Cholesterol (mmol/l)	5,94 ± 1,5	6,18 ± 1,26	6,38 ± 1,26	< 0,01
Trójglicerydy (mmol/l)	1,13 ± 1,01	1,46 ± 1,26	1,57 ± 1,23	< 0,002
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	92,3 ± 20,7	81,5 ± 19,6	75,4 ± 20,0	< 0,001



**Ryc. 1.** Podział badanych na podstawie obwodu pasa i płci.  
**Fig. 1.** Distribution of respondents based on waist circumference and sex.

**Tabela II.** Rozkład procentowy genotypów FTO rs9930506 u badanych  
**Table II.** Percentage distribution of FTO rs9930506 genotype in subjects

Badani	AG	AA	GG	Znamiennie statystycznie różnice
Cała grupa	49	26	25	
Kobiety	53	20	27	nie stwierdzono
Mężczyźni	48	30	22	nie stwierdzono
Grupa kobiet – cała	53	20	27	
Kobiety zdrowe	51	22	27	nie stwierdzono
Kobiety z nadwagą	50	23	27	nie stwierdzono
Kobiety z otyłością	48	24	28	nie stwierdzono
Grupa mężczyzn – cała	48	30	22	
Mężczyźni grupa kontrolna	47	35	18	nie stwierdzono
Mężczyźni z nadwagą	49	28	23	nie stwierdzono
Mężczyźni z otyłością	50	25	25	nie stwierdzono



**Ryc. 2.** Zależność między polimorfizmem genu FTO rs9930506 a zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie. Obliczenia przeprowadzono testem ANOVA. Porównanie post hoc testem Scheffego. Zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie (% ± SD).  
**Fig. 2.** Relationship between FTO rs9930506 polymorphism and the content of fat in the body. Calculations were performed using ANOVA. Comparison Scheffe post hoc test. The content of body fat (% ± SD).

## DYSKUSJA

Zaledwie 27,7% badanej populacji pacjentów miało prawidłowy obwód pasa, niemal połowa (48,4%) cierpi na otyłość brzuszna. Dzieliąc badaną populację ze względu na płeć, obserwujemy znaczne różnice między liczbą kobiet i mężczyzn z prawidłowym obwodem pasa a osobami zdrowymi. Tylko 16% kobiet ma prawidłowy obwód pasa, co przy 46% zdrowych mężczyzn jest zagadnieniem godnym przedyskutowania. Odsetek osób, u których stwierdzono nadwagę, jest dość podobny – 22% mężczyzn i 24% kobiet. Otyłość według kryteriów obwodu pasa zdecydowanie częściej stwierdzono u kobiet, co jest zgodne z wynikami większości badań na terenie Polski.

Rozkład genotypów w całej grupie badanej w porównaniu z rozkładem z uwzględnieniem płci nie wykazuje znamienych statystycznie różnic. We wszystkich trzech grupach dominują osobnicy heterozygotyczni: ok. 50%, zaś udział homozygot wynosi w przybliżeniu 25%. Analizując badany polimorfizm w kolejnych podgrupach w obrębie płci żeńskiej nie odnotowano znamienych statystycznie różnic. Ta sama sytuacja ma miejsce u mężczyzn. Zestawiając całą grupę badaną i grupę kontrolną nie zaobserwowano znaczących odmienności, niezależnie od płci. Zauważalne różnice w porównaniu grupy mężczyzn i kobiet odpowiednio z nadwagą i otyłością nie przekraczają kilku procent i nie są znamienne statystycznie.

Biorąc pod uwagę zawartość trzewnej tkanki tłuszczowej u badanych pacjentów i rozkład polimorfizmu rs9930506 genu FTO, obserwujemy znamienne statystyczną różnicę między homozygotami AA (31,5) a GG (33,9), co w obliczeniach statystycznych wyraża się współczynnikiem prawdopodobieństwa równym 0,019.

Wcześniejsze badania związku genu FTO z występowaniem nadwagi i otyłości koncentrowały się w większości na polimorfizmie rs9939609. Wyniki potwierdziły różne zależności między występowaniem różnych alleli wspomnianego polimorfizmu a m.in. ilością spożywanych kalorii [12], poczuciem sytości, BMI i obwodem pasa [13], otyłością [14] i in.

Coraz więcej analiz przytacza polimorfizm rs9930506 jako mający znaczące powiązanie z wykładnikami otyłości. Scuteri i wsp. badali polimorfizmy w populacji ponad 6000 osób (mieszkańcy Sardynii, kobiety i mężczyźni w wieku 14–102 lat), biorąc pod uwagę takie wykładniki otyłości, jak: BMI, obwód bioder i masa ciała. W przypadku 8 polimorfizmów stwierdzono ich silny związek z masą ciała i obwodem bioder, a w przypadku 9 z BMI [15].

Najsilniejszy związek z tymi 3 cechami wykazał badany przez nas polimorfizm rs9930506 genu FTO. U homozygotycznych nosicieli allelu zagrożenia (G) zanotowano wyższą wartość wskaźnika BMI (o 1,3 kg/m<sup>2</sup>) niż u osób nieposiadających tego allelu. Kolejne badania dotyczące tego polimorfizmu przeprowadzono w grupie ponad 3400 osób z podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Grupa składała się z Amerykanów różnego pochodzenia. Potwierdzono zależność między występowaniem wariantu genu FTO (homozygoty GG) a BMI, masą ciała i obwodem bioder. U Amerykanów pochodzenia afrykańskiego nie wykazano zależności między występowaniem polimorfizmu a otyłością, co – jak przypuszczają autorzy – może wiązać się z niewielką częstotliwością występowania allelu G w tej populacji [8].

W najnowszym badaniu na populacji włoskiej, przeprowadzonym na 950 pacjentach, badano zależność między polimorfizmami rs9939609 oraz rs9930506 a BMI oraz innymi parametrami związanymi z otyłością. Próbowano też określić związek między badanymi polimorfizmami a wiekiem, w którym rozpoczął się rozwój otyłości [16]. Wykazano, że oba polimorfizmy są silnie związane z BMI i obwodem talii, natomiast allel G rs9930506 był znacząco związany z większym BMI, homozygoty GG ważyły 2,8 jednostek BMI więcej niż homozygoty AA. Dodatkowo udowodniono, iż zależność ta jest znacząco wyższa w młodszej populacji nosicieli homozygotycznych tego allelu (poniżej 46 r.ż.) niż powyżej tej granicy. Zależność ta nie występuje dla rs9939609 [16].

W badaniu na chińskiej populacji Han próbowano odnaleźć korelację między trzema polimorfizmami FTO: rs9930506, rs8050136, rs9939609 a BMI, obwodem pasa i zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie. Ku zaskoczeniu, żaden z polimorfizmów nie był związany z wymienionymi cechami, nie powiązano ich również z wyższym poziomem glukozy, insuliny czy A1C w surowicy krwi [18].

Rozważania dotyczące polimorfizmu rs9930506 dowodzą, że nie pozostaje on obojętny w kontekście otyłości i parametrów z nią związanych, potrzebne są jednak kolejne badania, które rozwiną jego potencjalne korelacje.

W naszych badaniach nie udało się potwierdzić tej zależności. Z jednej strony może to być skutkiem różnic fenotypowych między populacją badaną przez nas a innymi populacjami, z drugiej zaś może wynikać z innych nawyków żywieniowych. Być może, inne polimorfizmy w genie FTO wpływają w niskim stopniu na nadwagę i otyłość. Wynika z tego, że należałoby przeprowadzić dodatkowo badania innych polimorfizmów wymienionego genu.

## WNIOSKI

1. Nadwaga i otyłość są związane z wieloma metabolicznymi zaburzeniami dotyczącymi zarówno gospodarki węglowodanowej, jak i lipidowej.

2. Polimorfizm rs9930506 nie wykazał znamiennej zależności z występowaniem nadwagi i otyłości.  
3. Polimorfizm rs9930506 wykazuje istotną statystycznie zależność od zawartości trzewnej tkanki tłuszczowej w organizmie.

## Author's contribution

Study design – W. Grzeszczak

Data collection – Ł. Woźny, E. Wojtas, G. Chuchmacz

Data interpretation – Ł. Woźny, E. Wojtas, G. Chuchmacz

Statistical Analysis – W. Grzeszczak

Manuscript preparation – Ł. Woźny, E. Wojtas, G. Chuchmacz

Literature search – Ł. Woźny, E. Wojtas, G. Chuchmacz

## PIŚMIENNICTWO

1. Branca F., Nikogosian H., Lobstein T. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen 2007.
2. Man-Ka Marcella Cheung, Giles S.H. Yeo Why do a billion of us weigh 3 kg more? Lausanne 2011.
3. Farooqi S., O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr. Rev.* 2006; 27: 710–718.
4. Comuzzie A., Allison D. The search for human obesity genes. *Science* 1998; 280: 1374–1377.
5. Peters T., Ausmeier K., Rütger U. Cloning of Fatso (FTO), a novel gene deleted by the Fused toes (Ft) mouse mutation. *Mamm. Genome* 1999; 10: 983–986.
6. Frayling T., Timpson N., Weedon M. i wsp. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316: 889–894.
7. Liu C., Mou M., Pan C. The FTO Gene rs9939609 Polymorphism Predicts Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2013; 8(8): e71901.
8. Kolackov K., Łaczmanski Ł., Bednarek-Tupikowska G. Wpływ polimorfizmu genu FTO na ryzyko otyłości. *Endokrynol. Otył. Zab. Przem. Mat.* 2010; 6(2): 101–107.
9. Fredriksson R., Hagglund M., Olszewski P.K. et al. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. *Endocrinology* 2008; 149: 2062–2071, 246–250.
10. Gerken T., Girard CA., Tung YC. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science* 2007; 318: 1469–1472.
11. Choquet H., David Meyre D. Genetics of Obesity: What have we learned? *Curr. Genomics*. 2011; 12(3): 169–179.
12. Cecil J., Tavendale R., Watt P. i wsp. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2558–2566.
13. Wardle J., Carnell S., Haworth C. i wsp. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 3640–3643.
14. Müller D., Hinney A., Scherag A. i wsp. Fat mass and obesity associated gene (FTO): no significant association of variant rs9939609 with weight loss in a lifestyle intervention and lipid metabolism markers in German obese children and adolescents. *BMC Med. Gen.* 2008; 9: 85–90.
15. Scuteri A., Sanna S., Chen W. i wsp. Genome-Wide Association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 2007; 3: 1200–1210.
16. Sentinelli F., Incani M., Coccia F. I wsp. Association of FTO polymorphisms with early age of obesity in obese Italian subjects. *Exp Diabetes Res.* 2012; 872176.
17. Li H., Wu Y., Loos R.J. I wsp. Variants in the fat mass- and obesity-associated (FTO) gene are not associated with obesity in a Chinese Han population. *Diabetes* 2008; 57(1): 264–268.