

Received: 17.01.2014
 Revised: 14.02.2014
 Accepted: 14.02.2014
 Published online: 27.08.2014

Polimorfizm rs7903146 genu *TCF7L2* a występowanie nadwagi i otyłości u osób zgłaszających się do poradni ogólnej podstawowej opieki zdrowotnej

Polymorphism rs7903146 of *TCF7L2* gene
 and occurrence of being overweight and obesity
 among patients admitted to outpatient clinic

Ewa Kała, Izabela Bodek, Oliwia Trelińska, Patrycja Gładysz, Oskar Lepiarczyk,
 Aleksandra Śmigiel, Mateusz Gola, Władysław Grzeszczak

STRESZCZENIE

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

WSTĘP

TCF7L2 uczestniczy w patogenezie cukrzycy typu 2. Udział polimorfizmu genu kodującego *TCF7L2* w rozwoju nadwagi i otyłości pozostaje nadal kontrowersyjny. Celem pracy była ocena potencjalnego związku między wybranym polimorfizmem genu *TCF7L2* a występowaniem nadwagi i otyłości w populacji pacjentów zgłaszających się do poradni ogólnej podstawowej opieki zdrowotnej (POZ).

MATERIAŁ I METODYKA

Badaniem objęto łącznie 476 dorosłych pacjentów (208 mężczyzn i 268 kobiet) z rejonu Polski Południowej, którzy kolejno zgłaszali się po poradę do poradni ogólnej POZ. Badanych podzielono na 3 grupy na podstawie wartości obwodu pasa (grupa kontrolna, grupa z otyłością, grupa z nadwagą). Genotypowanie polimorfizmu *TCF7L2* (rs7903146) prowadzono z wykorzystaniem znakowanych fluorescencyjnie sond, używając gotowych zestawów do oznaczania polimorfizmu pojedynczego nukleotydu-TaqMan Pre-designed SNP Genotyping Assai (Applied Biosystems).

WYNIKI

Częstość występowania nadwagi ocenianej na podstawie obwodu talii wynosiła w badanej grupie 23,9%, zaś u 47,1% osób stwierdzono występowanie otyłości brzusznej.

Nasze badania nie wykazały znamiennej zależności między badanym polimorfizmem a częstością występowania nadwagi lub otyłości u pacjentów zarówno w całej grupie badawczej, jak i oddzielnie u kobiet i mężczyzn.

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 15
 e-mail: wgrzeszczak@sum.edu.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2014, 68, 4, 200–206
 Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
 w Katowicach
 eISSN 1734-025X

WNIOSKI

Częstość występowania nadwagi i otyłości wśród pacjentów zgłaszających się do poradni POZ wynosi aż 72,3%, z czego 23,9% to osoby z nadwagą, a 48,4% z otyłością.

Nie stwierdzono związku między badanym polimorfizmem *TCF7L2* a obwodem talii i występowaniem otyłości brzusznej.

SŁOWA KLUCZOWE

nadwaga, otyłość, polimorfizm, *TCF7L2*

ABSTRACT

INTRODUCTION

TCF7L2 is linked with the pathogenesis of insulin-resistant diabetes. The participation of the gene polymorphism encoding *TCF7L2* in the development of being overweight and obesity is still controversial.

MATERIAL AND METHODS

The study included a total of 476 patients (208 men and 268 women) from southern Poland who successively reported to the primary healthcare clinic for medical help. The patients were divided into three groups, depending on girth (control group, obese group, overweight group). In genotyping the *TCF7L2* (rs 7903146) polymorphism, fluorescent probes from a prepared set for assaying single nucleotide polymorphism were used: TaqMan Pre-designed SNP Genotype Assai (Applied Biosystems).

AIM

The aim of this study was to evaluate the possible association between the chosen *TCF7L2* polymorphism and the prevalence of being overweight and obesity in a population of patients reporting to a primary healthcare clinic.

RESULTS

The prevalence of being overweight as assessed by waist circumference in the study group was found to be 23.9% while 47.1% of patients were determined to be suffering from abdominal obesity. Our study did not show any significant correlation between the observed rs 7903146 polymorphism of the *TCF7L2* gene and the prevalence of being overweight and obesity. Moreover, no significant relationship between the rs 7903146 polymorphism of the *TCF7L2* gene and waistline or BMI was found in the entire study group or separately for men and women.

CONCLUSIONS

The prevalence of obesity and being overweight in the examined group amounted to 72.3% (23.9% – overweight and 48.4% – obese). The research did not confirm an association between the studied rs 7903146 polymorphism of the *TCF7L2* gene and waist circumference and the prevalence of being overweight and abdominal obesity.

KEY WORDS

Overweight, obesity, polymorphism, *TCF7L2*

WSTĘP

Otyłość jest szybko rosnącym problemem społecznym, dotykającym coraz większej liczby zarówno

dorosłych, jak i dzieci i młodzieży. Występowanie otyłości wiąże się z wyższym ryzykiem rozwoju m.in. cukrzycy, chorób sercowo-naczyniowych czy nowotworów. W patogenezie tego schorzenia sugeruje się rolę czynników genetycznych, wśród których wy-

mieniać można polimorfizmy genów kodujących: leptynę, adiponektynę, FTO oraz TCF7L2.

TCF7L2 jest genem kodującym jednoimienny białkowy czynnik transkrypcyjny, znany również jako TCF4. Należy on do szlaku sygnalizacyjnego Wnt, wpływającego na rozwój wielu istotnych klinicznie jednostek, takich jak nowotwory piersi i prostaty, glioblastoma I oraz cukrzyca typu 2 [1,2].

Polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (*single nucleotide polymorphism* – SNP) tego genu, a szczególnie rs7903146, są obecnie uważane za najbardziej znaczący czynnik predysponujący do rozwoju cukrzycy typu 2 [3]. Mutacje w genie *TCF7L2* prowadzą do licznych zmian metabolicznych, takich jak upośledzone wydzielanie insuliny czy produkcji i tolerancji glukozy [4,5]. Nawet u normoglikemicznych pacjentów można zaobserwować zmniejszoną obróbkę proinsuliny oraz podwyższone poziomy hemoglobiny glikowanej (HbA1c) i żołądkowego peptydu hamującego (GIP) [6,7].

Ze względu na podobną etiopatogenezę otyłości i cukrzycy typu 2, wymienione czynniki tworzą warunki biochemiczne, które w połączeniu z uwarunkowaniami środowiskowymi sprzyjają rozwojowi nadwagi.

Celem badań było poszukiwanie znamiennej korelacji między obecnością polimorfizmu rs7903146 genu *TCF7L2* a wystąpieniem nadwagi czy otyłości. Uzyskane wyniki pozwolą pogłębić zrozumienie etiopatogenezy tak istotnych społecznie schorzeń, jakimi są nadwaga i otyłość, oraz istotnie wpłyną na standardy praktyki klinicznej, pozwalając na skuteczniejszą prewencję występowania cukrzycy i otyłości.

MATERIAŁ

Badaniem objęto łącznie 476 dorosłych pacjentów zgłaszających się do Poradni Ogólnej POZ Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Dobieszowicach. Udział w badaniu zaproponowano każdemu pełnoletniemu pacjentowi. Pacjentów poddano badaniu lekarskiemu, podczas którego dokonano pomiaru masy ciała, wzrostu oraz obwodu pasa w talii.

Na podstawie wyniku pomiaru obwodu pasa w talii, tj. na wysokości pępka, dokonano oceny występowania nadwagi lub otyłości. Za pacjentów z nadwagą uznano tych, u których obwód pasa wynosił odpowiednio: dla kobiet ≥ 80 cm i < 88 cm, dla mężczyzn ≥ 94 cm i < 102 cm. Otyłość stwierdzano przy wartościach ≥ 88 cm u kobiet oraz ≥ 102 cm u mężczyzn. Zależnie od wartości tego parametru badaną populację podzielono na 3 grupy: pacjenci z nadwagą (114 osób), pacjenci z otyłością (224 osoby) oraz grupa kontrolna (138 osób z prawidłowym obwodem pasa w talii, bez nadwagi i otyłości, a także bez współist-

niejących schorzeń metabolicznych i endokrynologicznych mogących sprzyjać rozwojowi nadwagi i otyłości).

Schorzenia endokrynologiczne (zespół Cushinga, hipo- i hipertyreoza, zespół policystycznych jajników), zaburzenia odżywiania na tle psychicznym, rozsiana choroba nowotworowa czy stosowanie leków (glikokortykosteroidy, estrogeny) stanowiły kryterium wykluczające udział pacjenta w badaniu. Dane na temat występowania tych schorzeń, a także choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy czy innych zaburzeń metabolicznych lub hormonalnych otrzymano na podstawie przeprowadzonej ankiety i zweryfikowano z dostępną dokumentacją medyczną i podstawowym badaniem lekarskim.

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), hormonalnych i genetycznych (w laboratorium należącym do Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii SUM).

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

METODY

Badania biochemiczne

Oznaczenie cholesterolu całkowitego, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglicerydów, kreatyniny i glukozy przeprowadzono metodami spektrofotometrycznymi przy użyciu spektrofotometru Epoll 20 Bio, zaś oznaczenie insuliny metodą radioimmunologiczną.

Badania genetyczne

Z pobranego materiału (krew pacjenta) wyizolowano DNA zestawem firmy Epicentre Technologies w modyfikacji Laboratorium Kliniki i Katedry Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii SUM.

Za pomocą spektrometru oznaczono stężenie wyizolowanego DNA. W genie *TCF7L2* oznaczono polimorfizm (rs 7903146) C/T. Oznaczenie alleli wykonano metodą polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP), używając gotowych zestawów firmy TaqMan Pre-designed SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems). W badaniu zastosowano znakowane barwnikami sondy (barwnikami fluorescencyjnymi VIC i FAM). W aparacie 7300 Real Time PCR System (Applied Biosystems) wykonano łańcuchową reakcję polimerazy w czasie rzeczywistym (*real time*

PCR) oraz dokonano identyfikacji alleli na podstawie pomiaru fluorescencji badanych próbek.

Oznaczenie wybranych wskaźników klinicznych

Na podstawie wyników badań laboratoryjnych obliczono współczynnik przesączania kłębuszkowego na podstawie podanego wzoru według MDRD:

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

Do oceny insulinooporności wykorzystano m.in. współczynnik HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment).

Analiza statystyczna

Dane o rozkładzie normalnym zostały przedstawione jako średnia \pm odchylenie standardowe. Dane odbiegające od rozkładu normalnego, a także dane porządkowe przedstawiono jako medianę oraz kwartyły dolny i górny. Dane jakościowe przedstawiono w postaci wartości procentowych. Ocenę normalności rozkładu otrzymanych wyników dokonano na podstawie testu Shapiro-Wilka.

W celu porównania zmiennych dychotomicznych zastosowano test χ^2 lub test dokładny Fishera. Korelacje między parametrami wyznaczono opierając się na 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 pozostających danych). Jednorodność wariancji oceniono testem Hartleya. Porównania *post-hoc* przeprowadzono testem Duncana lub poprzez 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, Excel pakietu MS Office.

WYNIKI

Charakterystyka badanej grupy

Badana grupa liczyła 476 osób, w tym 268 (56,3%) kobiet oraz 208 (43,7%) mężczyzn. W wywiadzie 131 pacjentów podało palenie tytoniu. Wśród badanych 40 osób (8,4%) chorowało na cukrzycę, 241 (50,6%)

na nadciśnienie tętnicze, 76 na chorobę wieńcową, a u 69 wskaźnik przesączania kłębuszkowego był mniejszy bądź równy 60 ml/min/1,73 m². Osoby bez nadwagi i otyłości miały istotnie statystycznie niższe ciśnienie skurczowe krwi (< 0,001), niższe stężenie cholesterolu całkowitego (< 0,01) i trójglicerydów (< 0,002), cechowały się także rzadszym występowaniem cukrzycy typu 2 (< 0,001), mniejszą insulinoopornością obliczaną za pomocą współczynnika HOMA-IR (< 0,001); wśród tych pacjentów eGFR mniejszy bądź równy 60 ml/min/1,73 m² występował znamienne rzadziej (< 0,001).

Częstość występowania nadwagi i otyłości w badanej grupie wynosiła 72,3% (23,9% nadwaga, 47,1% otyłość). Zarówno nadwadze, jak i otyłości towarzyszyło częstsze występowanie zaburzeń metabolicznych dotyczących gospodarki węglowodanowej i lipidowej. W surowicy osób z nadwagą i otyłych stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenia glukozy i insuliny niż u osób z grupy kontrolnej ($p < 0,001$).

Zarówno u osób otyłych, jak i z nadwagą stwierdzono znamienne wyższe wartości wskaźnika insulinooporności HOMA-IR (p dla korelacji między każdą z grup < 0,01). W surowicy osób z nadwagą i otyłych stężenia glukozy i insuliny były istotnie statystycznie wyższe niż u osób z grupy kontrolnej ($p < 0,001$).

Wyniki badań antropometrycznych i biochemicznych zestawiono w tabeli I.

Rozkład genotypów dla polimorfizmu rs7903146 genu *TCF7L2*

Rozkład genotypów dla polimorfizmu rs7903146 genu *TCF7L2* w całej grupie badawczej wynosił odpowiednio: 56% – homozygoty CC, 38% – heterozygoty CT, 6% – homozygoty TT. Zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet wartości występowania danych alleli genu były zbliżone. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między występowaniem danego polimorfizmu a obecnością nadwagi lub otyłości w badanej grupie pacjentów. Po uwzględnieniu płci zarówno u osób z prawidłowym obwodem pasa, jak i z nadwagą i otyłością, rozkład alleli badanego polimorfizmu był zbliżony do rozkładu w całej badanej populacji i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w jego występowaniu w zależności od obwodu pasa.

Nie zaobserwowano korelacji między badanym polimorfizmem rs7903146 genu *TCF7L2* a zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie. Także różnice w rozkładzie alleli badanego polimorfizmu tego genu po uwzględnieniu wartości BMI nie były znamienne statystycznie. Rozkład genotypów rs 7903146 genu *TCF7L2* u badanych przedstawiono w tabeli II.

Tabela I. Wyniki badań antropometrycznych i biochemicznych przeprowadzonych u badanych
Table I. Results of anthropometric and biochemical tests among subjects

| Badania antropometryczne i biochemiczne | Badani z otyłością | Badani z nadwagą | Grupa kontrolna | Znamiennosc statystyczna różnic |
|---|---------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| Kobiety n (%) | 160 (59,7) | 64 (23,9) | 44 (16,4) | < 0,001 |
| Mężczyźni n (%) | 64 (30,8) | 50 (24) | 94 (45,2) | < 0,001 |
| Wiek (lata) | 53 (18/80) | 52 (18/88) | 53 (18/84) | < 0,001 |
| Obwód pasa (cm) | | | | |
| kobiety | 100 | 84 | 74 | < 0,001 |
| mężczyźni | 109 | 96 | 84 | < 0,001 |
| Glukoza (mg/dl) | 81,0 (75,0 / 92,0) | 78,0 (71,0 / 85,0) | 75,0 (69,0 / 81,0) | < 0,001 |
| Insulina (μIU/ml) | 13,63 (9,65 / 18,40) | 11,55 (8,39 / 15,34) | 8,84 (6,39 / 12,78) | < 0,001 |
| Insulinooporność HOMA-IR | 2,84 (1,94 / 3,94) | 2,27 (1,64 / 2,96) | 1,63 (1,23 / 2,42) | < 0,001 |
| Obecność cukrzycy | 12,95% (n = 32 / 247) | 4,09% (n = 5 / 122) | 2,12% (n = 3 / 141) | < 0,001 |
| Obecność nadciśnienia | 61,13% (n = 151 / 247) | 44,3% (n = 54 / 122) | 25,5% (n = 36 / 141) | < 0,001 |
| SBP (mmHg) | 138 ± 14 | 131 ± 12 | 127 ± 11 | < 0,001 |
| DBP (mmHg) | 81 ± 9 | 79 ± 9 | 78 ± 7 | < 0,01 |
| Cholesterol (mmol/l) | 6,38 ± 1,26 | 6,18 ± 1,26 | 5,94 ± 1,5 | < 0,01 |
| Triglicerydy (mmol/l) | 1,57 ± 1,23 | 1,46 ± 1,26 | 1,13 ± 1,01 | < 0,002 |
| eGFR (ml/min/1,73 m ²) | 75,4 ± 20,0 | 81,5 ± 19,6 | 92,3 ± 20,7 | < 0,001 |

Tabela II. Rozkład genotypów rs 7903146 genu *TCF7L2* u badanych
Table II. Distribution of rs7903146 genotypes of *TCF7L2* gene among subjects

| Badani | CC | CT | TT |
|---------------------------|----|----|----|
| Cała badana populacja (%) | 56 | 38 | 6 |
| kobiety (%) | 56 | 36 | 8 |
| mężczyźni (%) | 56 | 40 | 4 |
| Kobiety: | | | |
| z otyłością (%) | 58 | 35 | 7 |
| z nadwagą (%) | 55 | 41 | 4 |
| grupa kontrolna (%) | 55 | 32 | 13 |
| Mężczyźni: | | | |
| z otyłością (%) | 58 | 41 | 2 |
| z nadwagą (%) | 56 | 36 | 8 |
| grupa kontrolna (%) | 54 | 41 | 5 |

DYSKUSJA

Prawidłowy obwód pasa miało 29% badanej populacji, 23,9% stanowili pacjenci z nadwagą, zaś aż 47,1% pacjenci z otyłością. W grupie kobiet otyłość występowała zdecydowanie częściej niż w grupie mężczyzn (kobiety – 59,7%, mężczyźni – 30,8%). Liczba osób

z nadwagą była podobna u obu płci (kobiety – 23,9%, mężczyźni – 30,8%), natomiast prawidłowy obwód pasa miało znacznie więcej mężczyzn (45,2%) niż kobiet (16,4%).

W badaniach potwierdzono znamienne częstsze występowanie insulinooporności u osób otyłych. W tym celu wykorzystano wskaźnik HOMA-IR. Stwierdzono także znamienne niższą insulinooporność, używając wskaźnika QUICKI, którego wartości były zna-

miennie niższe u pacjentów z nadwagą i otyłością niż u osób z prawidłowym obwodem talii.

Wartości przesączania kłębuszkowego, wyrażone za pomocą wzoru MDRD, były znamienne niższe u osób z nadwagą i otyłością. U pacjentów z nieprawidłowym obwodem pasa znamienne częściej występowały również nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, które są najczęstszymi przyczynami przewlekłej choroby nerek, co może tłumaczyć istotnie statystycznie niższe eGFR u tych osób.

Kolejnym zaburzeniem metabolicznym stwierdzanym znamienne częściej u pacjentów z nadwagą i otyłością było podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów.

Już w 2006 r. zidentyfikowano różne warianty genu *TCF7L2* jako najbardziej znaczące czynniki prowadzące do rozwoju cukrzycy typu 2 i zmniejszonego wytwarzania insuliny [9,10]. Szczególnie polimorfizm pojedynczego nukleotydu rs7903146 jest wiązany z rozwojem tego schorzenia, mimo iż jego rola w etiopatologii nie jest do końca wyjaśniona [11]. Badania przeprowadzone w populacji niemieckiej wykazały, że występowanie niektórych polimorfizmów *TCF7L2*, w tym rs 7903146, upośledza sekrecję insuliny zależną od efektu inkretynowego, co ma bardziej związek z defektem samej sygnalizacji tego szlaku niż ze zmniejszonym wydzielaniem GLP-1 [5]. Również w badaniach przeprowadzonych w duńskiej populacji nosiciele allelu T genu *TCF7L2* charakteryzowali się zmniejszonym stężeniem insuliny i zmniejszoną jej sekrecją w odpowiedzi na doustną podaż glukozy, czego nie obserwowano po jej podaży parenteralnej. Mimo podwyższonej wątrobowej produkcji glukozy, u nosicieli allelu T badanego genu stwierdzono także zmniejszone stężenie glukagonu, sugerujące zmienioną funkcję komórek A trzustki [12].

Cukrzyca występuje u osób z nadwagą i otyłością znacznie częściej niż w populacji generalnej, a jej częstość wzrasta ze stopniem otyłości [13]. Częstsze występowanie w otyłości cukrzycy i innych rodzajów zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest uwarunkowane wieloma czynnikami patofizjologicznymi. Niewątpliwie najistotniejsze znaczenie ma insulinoporność towarzysząca otyłości. Rozpatrując występo-

wanie cukrzycy w otyłości, należy uwzględnić typ otyłości. Rozwojowi cukrzycy wybitnie sprzyja element tzw. zespołu polimetabolicznego, szczególnie otyłość androidalna typu brzuszego. Większa ilość tłuszczu w obrębie jamy brzusznej przyspiesza rozwój cukrzycy wskutek większego generowania insulinoporności i nadprodukcji kwasów tłuszczowych (lipotoksyczność). Zależności te nie są jednak liniowe i wiążą się również ze stopniem ogólnej nadwagi [13,14].

Uwzględniając cytowane wcześniej prace, można było przypuszczać, że istnieje korelacja między badanym przez nas występowaniem polimorfizmu rs 7903146 genu *TCF7L2* i jego allelu T a stwierdzeniem częstszego występowania nadwagi i otyłości u nosicieli tego allelu.

Badany przez nas wariant tego czynnika transkrypcyjnego znamienne wpływa na występowanie i rozwój insulinoporności i cukrzycy typu 2, które z kolei często towarzyszą nadwadze i otyłości, szczególnie typu brzuszego (a właśnie obwód pasa był naszym kryterium rozpoznania tego schorzenia). Mimo to nasze badania nie potwierdziły znamienego statystycznie występowania nadwagi i otyłości u nosicieli allelu T genu *TCF7L2*.

WNIOSKI

1. Częstość występowania nadwagi i otyłości w badanej grupie wyniosła 72,3% (23,9% nadwaga; 47,1% otyłość).
2. Z nadwagą i otyłością współwystępuje wiele zaburzeń metabolicznych dotyczących gospodarki węglowodanowej i lipidowej.
3. W badanej grupie nadwadze i otyłości znamienne częściej towarzyszą takie schorzenia, jak nadciśnienie tętnicze czy upośledzenie wydzielniczej funkcji nerek.
4. Nasze badania nie potwierdziły związku między wybranym polimorfizmem genu *TCF7L2* a obwodem pasa czy częstością występowania nadwagi i otyłości brzusznej.

PISMIENNICTWO

1. Logan C.W., Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Cell Dev. Bio.* 2004; 20: 781–810. doi:10.1146/annurev.cellbio.20.010403.113126. PMID 15473860.
2. Komiya Y., Habas R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis* 2008; 4: 68–75. doi:10.4161/org.4.2.5851. PMC 2634250. PMID 19279717
3. Grant S.F., Thorleifsson G., Reynisdottir E. et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat. Genet.* 2006; 38: 320–323.
4. Lyssenko V., Lupi R., Marchetti P. et al. Mechanisms by which common variants in the *TCF7L2* gene increase risk of type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 2155–2163.

5. Schafer S.A., Tschritter O., Machicao F. et al. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene polymorphisms. *Diabetologia* 2007; 50: 2443–2450.
6. Gjesing A.P., Kjems L.L., Vestmar M.A. et al. Carriers of the *TCF7L2* rs7903146 TT genotype have elevated levels of plasma glucose, serum proinsulin and plasma gastric inhibitory polypeptide (GIP) during a meal test. *Diabetologia* 2011; 54: 103–110.
7. Gautier A., Roussel R., Lange C. et al. Effects of genetic susceptibility for type 2 diabetes on the evolution of glucose homeostasis traits before and after diabetes diagnosis: data from the D.E.S.I.R. Study. *Diabetes* 2011; 60: 2654–2663.

8. Source: Applied Biosystems 7300/7500/7500 Fast Real – Time PCR System Allelic Discrimination Getting Started Guide.
9. Florez J.C., Jablonski K.A., Bayley N. et al. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 241–250.
10. Florez J.C. Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: Where are the insulin resistance genes? *Diabetologia* 2008; 51: 1100–1110.
11. Vaquero A.R., Ferreira N.E., Omae S.V. et al. Using gene-network landscape to dissect genotype effects of TCF7L2 genetic variant on diabetes and cardiovascular risk. *Physiol Genomics*. 2012; 44: 903–914. doi: 10.1152/physiolgenomics.00030.2012. Epub 2012 Aug 7.
12. Pilgaard K., Jensen C.B., Schou J.H. et al. The T allele of rs7903146 TCF7L2 is associated with impaired insulinotropic action of incretin hormones, reduced 24 h profiles of plasma insulin and glucagon, and increased hepatic glucose production in young healthy men. *Diabetologia* 2009; 52: 1298–1307. doi: 10.1007/s00125-009-1307-x. Epub 2009 Mar 14.
13. Modan M., Karasik M., Halkin H. Effect of past and present body mass index on prevalence of glucose intolerance and type 2 diabetes and on insulin response. *Diabetologia* 1986; 29: 82–89.
14. Ferrannini E., Camastra S. Relationship between impaired glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity. *Eur. J. Clin. Invest.* 1998; 28 (suppl. 2): 3–7.