

Wpływ polimorfizmu rs1421085 genu FTO na rozwój nadciśnienia tętniczego u osób z nadwagą i otyłością

The effect of rs1421085 polymorphism of FTO gene on progress of hypertension in overweight and obese subjects

Łukasz Woźny, Elżbieta Wojtas, Grzegorz Chuchmacz, Justyna Maciejczek, Magdalena Karon, Beata Kandefer,
Mirosław Śnit, 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 pracy było znalezienie związku między polimorfizmem rs1421085 genu FTO a występowaniem nadciśnienia tętniczego u osób z nadwagą i otyłością.

MATERIAŁ I METODYKA: Badaniem objęto łącznie kolejnych 391 pacjentów z rejonu Polski południowej, którzy zgłaszali się do poradni ogólnej POZ. Badanych podzielono na 3 grupy na podstawie wartości obwodu pasa (grupa kontrolna, grupa z nadwagą, grupa z otyłością). Genotypowanie polimorfizmu FTO rs1421085 prowadzono z wykorzystaniem znakowanych fluorescencyjnie sond, używając gotowych zestawów do oznaczania polimorfizmu pojedynczego nukleotydu – TaqMan Pre-designed SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems). Do obliczeń poszczególnych parametrów w ujęciu statystycznym zastosowano program Statistica 9.0.

WYNIKI: Częstość występowania nadwagi i otyłości ocenianej na podstawie obwodu pasa wynosiła w badanej grupie 71,35% (24,04% – nadwaga, 47,31% – otyłość brzuszna). W surowicy osób z nadwagą i otyłych stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenia glukozy, insuliny, wartości średniego ciśnienia tętniczego i składowych profilu lipidowego w stosunku do osób z grupy kontrolnej ($p < 0,001$), w której żaden z genotypów nie korelował z wyższym średnim ciśnieniem skurczowym ($p \geq 0,05$). W grupach z nadwagą i otyłością osobnicy homozygotyczni względem allelu T wykazują wyższe wartości średniego ciśnienia skurczowego niż inne genotypy ($p < 0,05$).

WNIOSKI: 1. Polimorfizm rs1421085 genu FTO nie wykazuje znamiennej statystycznie korelacji z występowaniem nadwagi i otyłości w populacji Polski południowej. 2. Prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia tętniczego u osoby będącej homozygotą TT w obrębie polimorfizmu rs1421085 jest znamiennej statystycznie wyższe niż w przypadku innych genotypów u osób z nadwagą lub otyłością.

SŁOWA KLUCZOWE

nadciśnienie tętnicze, otyłość, FTO

Received: 10.02.2015

Revised: 22.04.2015

Accepted: 08.07.2015

Published online: 30.03.2016

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 aim of the study was to demonstrate the potential association between the rs1421085 polymorphism of the FTO gene and the incidence of hypertension and overweight and obesity in consecutive patients reporting to a primary care physician in a Public Health Centre.

MATERIALS AND METHODS: The study included a total of 391 patients from the area of southern Poland, who in turn reported to the Public Health Centre.

The patients were divided into 3 groups based on their waist circumference score (control group, group of overweight patients and obese patients). Genotyping was carried out using a fluorescently labeled probe and readily prepared single nucleotide polymorphism kits – TaqMan Pre-designed SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems). For statistical analysis we used the Statistica 9.0 program.

RESULTS: The prevalence of overweight and obesity judged by the waist circumference score was 71.35%, for 24.04% of which constituted overweight people and 47.31% the obese. In the serum of overweight and obese people statistically significant higher levels of glucose concentration, insulin, mean arterial pressure and lipid profile components were found in comparison to the people from the control group ($p < 0.001$).

In the control group no genotype showed a correlation with a higher average systolic pressure – statistically expressed as $p \geq 0.05$. In the overweight and obese groups, homozygotes for the T allele exhibit a higher average systolic pressure than the other genotypes ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: 1. Polymorphism rs1421085 of the FTO gene does not show a statistically significant correlation with the prevalence of overweight and obesity in the population of southern Poland. 2. The probability of exhibiting hypertension in a person who is a TT homozygote within the rs1421085 polymorphism is statistically significantly higher than in other genotypes, in overweight or obese subjects.

KEY WORDS

obesity, hypertension, FTO, overweight

WSTĘP

Nadciśnienie tętnicze stanowi poważny problem społeczny, medyczny i ekonomiczny, będący istotnym wyzwaniem dla przyszłych pokoleń. Określa się je mianem światowej epidemii, a rosnąca liczba zapadających na to schorzenie oraz obniżająca się średnia wieku chorych jest sygnałem alarmującym dla lekarzy i badaczy naukowych. Znaczenie dalszego zainteresowania problemem nie podlega dyskusji, gdyż nadciśnienie stało się najczęstszą przyczyną powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak udar mózgu czy zawał serca. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO), na nadciśnienie tętnicze choruje prawie miliard osób na świecie, a przewiduje się, że w 2025 r. liczba ta przekroczy 1,5 mld [1]. W Polsce również obserwujemy rosnącą tendencję zachorowań w każdej grupie wiekowej. W ostatnich latach przeprowadzono szereg badań, których celem była ocena częstości występowania nadciśnienia tętniczego w Polsce i skuteczności jego terapii. W badaniu NATPOL PLUS z 2002 r., przeprowadzonym na grupie ponad 3000 osób w wieku 18–94 lat, wykazano, że 29% polskiej populacji cierpi na nadciśnienie tętnicze, co stanowi 8,6 mln osób. Tylko u 14% kobiet i 10% mężczyzn odnotowano satysfakcjonującą skuteczność leczenia. Ponadto,

zaobserwowano współistnienie innych zaburzeń zarówno gospodarki węglowodanowej, jak i lipidowej. U około 34% chorych stwierdzono nadwagę, a u 19% otyłość [2,3].

Wysokość ciśnienia tętniczego jest uwarunkowana dwoma parametrami hemodynamicznymi: pojemnością minutową i oporem naczyniowym, które regulowane są zarówno przez oś hormonalną, jak i nerwową [4,5].

W badaniach klinicznych poszukuje się możliwych związków między nadciśnieniem tętniczym a polimorfizmami genów: angiotensynogenu, konwertazy angiotensyny, pierwszego typu receptora angiotensyny II, kodującego podjednostkę β_3 białka G, receptora β_2 -adrenergicznego, alfa-adducyny, śródbłonkowej syntazy tlenu azotu oraz wiązanego dotychczas jedynie z cukrzycą typu 2 i otyłością genu FTO. Coraz częściej odnajdywane korelacje genu FTO sugerują istotę badania fenotypów pośrednich, takich jak insulinooporność, hiperinsulinemia, sodowrażliwość, zwiększona aktywność układu współczulnego, które będąc zmiennymi, stanowią wynik ekspresji różnych genów kandydatów. W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano zależność pomiędzy polimorfizmem rs1421085 genu FTO a występowaniem nadwagi i otyłości [6,7].

Celem pracy było znalezienie związku między polimorfizmem rs 1421085 genu FTO a występowaniem nadciśnienia tętniczego u osób z nadwagą i otyłością.

MATERIAŁ

W badaniu wzięło udział łącznie 391 kolejnych pacjentów, którzy zgłosili się do Poradni Ogólnej Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej „GMIN-MED” w Dobieszowicach. U 279 badanych stwierdzono nadwagę i otyłość, pozostałe 112 osób (bez nadwagi i otyłości) stanowiło grupę kontrolną. Wśród badanych były 223 kobiety (57%) i 168 mężczyzn (43%), w tym grupie kontrolnej 34 (30,6%) kobiety i 78 (69,4%) mężczyzn, w grupie z nadwagą 54 (57,4%) kobiety i 40 (42,6%) mężczyzn, natomiast w grupie otyłych 135 (63%) kobiet i 50 (27%) mężczyzn. Osoby z grupy otyłych okazały się istotnie statystycznie starsze (średnia wieku 58 lat) w porównaniu z grupami kontrolną (50 lat) i z nadwagą (44 lata) ($p < 0,001$). W wywiadzie 91 osób podało, że pali papierosy, 35 cierpi na cukrzycę typu 2, 191 choruje na nadciśnienie tętnicze, a 61 na chorobę wieńcową. Średni czas trwania nadciśnienia tętniczego wyniósł 8 lat, a cukrzyca typu 2 – 7,31 roku. U 65 pacjentów stwierdzono wartość współczynnika przesączania kłębuszkowego mniejszą niż 60 (ml/min/1,73 m²).

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 cm i < 102 cm (mężczyźni) oraz ≥ 80 cm i < 88 cm (kobiety), natomiast otyłość stwierdzano przy obwodzie pasa ≥ 102 cm (mężczyźni) oraz ≥ 88 cm (kobiety). Po wyrażeniu świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu klinicznym, w miejscowym laboratorium poradni pobrano krew żyłą (20 ml) do badań 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

Material 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 SUM. Stężenia wyizolowanego DNA mierzono za pomocą spektrofotometru NanoDrop firmy Thermo Scientific. W genie FTO badano polimorfizm +26 [C/T] rs1421085. 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).

Rozkład badanego polimorfizmu we wszystkich grupach (osoby z nadwagą, osoby z otyłością, osoby z grupy kontrolnej) był zgodny z równaniem Hardy'ego Weinberga.

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. Ocenę normalności rozkładu otrzymanych wyników dokonano na podstawie testu Shapiro-Wilka. W celu porównania zmiennych dichotomicznych 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-Wallis (dla pozostałych danych). Jednorodność wariancji oceniono testem Hartleya. Porównania post-hoc przeprowadzono testem Newmana-Keulsa 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 oraz Excel pakietu MS Office.

WYNIKI

W tabeli I przedstawiono wyniki przeprowadzonych badań.

Wyniki badań polimorfizmów rs142085 genu FTO

W tabeli II zaprezentowano wyniki oznaczenia polimorfizmu rs1421085 genu FTO.

Nie stwierdzono różnic w rozkładzie polimorfizmu rs1421085 genu FTO pomiędzy badanymi grupami, a także między kobietami i mężczyznami z nadwagą i otyłością a osobami z grupy kontrolnej. W przeprowadzonej analizie uwzględniono również wiek badanych, nie wykazując istotnych różnic.

Tabela I. Średnie wartości poszczególnych parametrów biochemicznych w kolejnych grupach
Table I. Average values of particular biochemical parameters in consecutive groups

Parametry	Grupa kontrolna	Osoby z nadwagą	Osoby z otyłością	Znamiennosc statystyczna różnic
Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w badanych grupach	25,89%	45,74%	64,32%	< 0,05
Ciśnienie skurczowe [mmHg]	128 ± 11	131 ± 13	139 ± 14	< 0,05
Ciśnienie rozkurczowe [mmHg]	78 ± 6	80 ± 9	81 ± 10	< 0,05

Tabela II. Rozkład polimorfizmu rs1421085 genu FTO
Table II. Distribution of rs1421085 polymorphism of FTO gene

Badana grupa	Osoby z otyłością (%)			Osoby z nadwagą (%)			Grupa kontrolna (%)			Znamiennosc statystyczna różnic
	CC	CT	TT	CC	CT	TT	CC	CT	TT	
Cała grupa	22	48	30	21	55	24	27	45	28	NS
Grupa mężczyzn	22	48	30	23	52	25	23	45	32	NS
Grupa kobiet	22	47	31	21	57	22	35	44	21	NS

Tabela III. Rozkład alleli polimorfizmu rs1421085 genu FTO
Table III. Distribution of rs1421085 polymorphism alleles of FTO gene

Badana grupa	T (%)	C (%)
Osoby z otyłością	55,39	44,61
Osoby z nadwagą	51,85	48,15
Osoby zdrowe	51,15	48,85

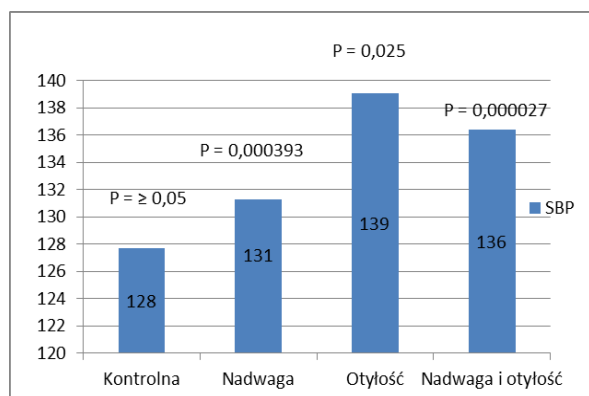
DYSKUSJA

Analiza populacji badanych pacjentów pokazuje, że zaledwie 28,6% osób miało prawidłowy obwód pasa, a niemalże połowa (47,3%) cierpi na otyłość brzuszna. Przy podziale badanej grupy ze względu na płeć, uwidacznia się znacząca różnica pomiędzy liczbą kobiet i mężczyzn z prawidłowym obwodem pasa a osobami z nadwagą lub otyłością. Tylko 8,69% kobiet ma prawidłowy obwód pasa, przy 19,94% zdrowych mężczyzn. W grupach z nadwagą rozbieżność staje się mniejsza, sięgając u kobiet wartości 13,81%, a u mężczyzn 10,23%. Zagadnieniem godnym przedyskutowania jest znacząca przewaga kobiet w grupie z otyłością (34,52%) nad liczbą mężczyzn (12,78%).

Po przeprowadzeniu badań stwierdziliśmy, iż rozkład polimorfizmu rs142085 genu FTO nie różni się pomiędzy osobami z nadwagą i otyłością oraz osobami z grupy kontrolnej, a także w grupie kobiet i mężczyzn oraz u osób bez zaburzeń metabolicznych charakteryzujących się nadwagą i otyłością. Nie zaobserwowaliśmy także podobnej zależności po uwzględnieniu wieku badanych ani pomiędzy poszczególnymi grupami. Podczas badań udało nam się natomiast wykazać korelację między polimorfizmem TT rs142085 genu FTO a obecnością podwyższonego ciśnienia tętniczego skurczowego.

Po przeprowadzeniu badań i analiz nasunęły nam się następujące pytania:

1. Dlaczego nie stwierdzono różnic w rozkładzie polimorfizmu rs142085 genu FTO pomiędzy badanymi z nadwagą i otyłością a osobami zdrowymi?
2. Jak uzasadnić różnice w ciśnieniu tętniczym pomiędzy osobami z nadwagą i otyłością z obecno-



Ryc. 1. Zależność między częstością występowania genotypu TT polimorfizmu rs1421085 a średnim skurczowym ciśnieniem tętniczym.
Fig. 1. Relationship between prevalence of rs1421085 polymorphism genotype TT and mean systolic blood pressure.

Nie stwierdzono różnic w rozkładzie alleli genu FTO pomiędzy badanymi grupami, a także pomiędzy kobietami i mężczyznami z nadwagą i otyłością a osobami z grupy kontrolnej.

W przeprowadzonych badaniach zależność pomiędzy obecnością genotypu TT genu FTO a skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi u osób z nadwagą i otyłością była znamienna statystycznie. Podobnej korelacji nie wykazano w grupie kontrolnej (ryc. 1).

ścią polimorfizmu TT rs142085 genu FTO a osobami z nadciśnieniem tętniczym samoistnym?

Ad. 1. W genie FTO występuje wiele polimorfizmów. Zdecydowaliśmy się zbadać polimorfizm rs142085, ponieważ w dotychczas zaobserwowano zależność pomiędzy jego obecnością a nadwagą i otyłością. Okazuje się jednak, że w badanej przez nas polskiej populacji polimorfizm ten nie odgrywa żadnej roli, bądź jedynie niewielką, w patogenezie nadwagi i otyłości. Przeprowadzone badanie wymaga potwierdzenia w większej kohorcie.

Ad. 2. U osób z nadwagą i otyłością z genotypem TT rs142085 genu FTO ciśnienie tętnicze skurczowe jest wyższe niż u osób z grupy kontrolnej, pomimo stosowania u badanych leków hipotensyjnych. Może to sugerować, iż w patogenezie rozwijającego się nadciśnienia badany polimorfizm odgrywa istotną rolę bądź przynajmniej nie pozostaje bez znaczenia. W chwili obecnej brakuje odpowiedzi na pytanie, skąd taka zależność. Aby jej udzielić, należałoby przepro-

wadzić badania na liczniejszej grupie, z zastosowaniem całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego w celu określenia średnich wartości ciśnienia skurczowego w ciągu dnia, w nocy oraz w trakcie całej doby. Z pewnością zagadnienie to będzie przedmiotem naszych dalszych obserwacji.

WNIOSKI

1. Polimorfizm rs1421085 genu FTO nie wykazuje znamiennej statystycznie korelacji z występowaniem nadwagi i otyłości w populacji Polski południowej.
2. Prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia tętniczego u osoby będącej homozygotą TT w obrębie polimorfizmu rs1421085 jest znamienne statystycznie wyższe niż w przypadku innych genotypów, zwłaszcza gdy ma ona nadwagę lub otyłość.

Author's contribution

Study design – Ł. Woźny, M. Śnit, W. Grzeszczak

Data collection – M. Śnit, W. Grzeszczak

Data interpretation – Ł. Woźny, E. Wojtas, G. Chuchmacz, J. Maciejczek, M. Karon, B. Kandefer

Statistical analysis – Ł. Woźny, E. Wojtas, G. Chuchmacz, J. Maciejczek, M. Karon, B. Kandefer

Manuscript preparation – Ł. Woźny, E. Wojtas, G. Chuchmacz, J. Maciejczek, M. Karon, B. Kandefer, M. Śnit, W. Grzeszczak

Literature research – Ł. Woźny, M. Śnit, W. Grzeszczak

PIŚMIENNICTWO

1. Hypertension: uncontrolled and conquering the world. *Lancet* 2007; 370(9587): 539.
2. Zdrojewski T., Szpakowski P., Bandosz P., Szpakowski P., Konarski R., Jakubowski Z., Manikowski A., Wołkiewicz E., Łysiak-Szydłowska W., Bautembach S., Wyrzykowski B. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol. Pol.* 2004; 61 (supl. 4): 1–26.
3. Rutkowski M., Bandosz P., Czupryniak L., Gaciong Z., Sołnica B., Jasiel-Wojculewicz H., Wyrzykowski B., Pencina M.J., Zdrojewski T. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland-the NATPOL 2011 Study. *Diabet Med.* 2014; 31(12): 1568–1571.
4. Hall J.E. Pathophysiology of obesity hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2000; 2(2): 139–147.
5. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 374–381.
6. Scuteri A., Sanna S., Chen W., Uda M., Albai G., Strait J., Najjar S., Nagaraja R., Orru M., Usala G., Dei M., Lai S., Maschio A., Busonero F., Mulas A., Ehret G., Fink A., Weder A., Cooper R., Galan P., Chakravarti A., Schlessinger D., Cao A., Lakatta A., Abecasis G. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet.* 2007; 3(7): e115.
7. He D., Fu M., Miao S., Hotta K., Chandak GR., Xi B. FTO gene variant and risk of hypertension: a meta-analysis of 57,464 hypertensive cases and 41,256 controls. *Metabolism* 2014; 63(5): 633–639.