

Iwona Wybrańska

**Genetyczne uwarunkowania otyłości i jej wybranych
następstw w grupie rodzin otyłych z terenu Małopolski**

Rozprawa habilitacyjna

Zakład Biochemii Klinicznej Katedry Biochemii Klinicznej

Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

Kierownik Zakładu: Prof. dr hab. med. Aldona Dembińska-Kieć

KRAKÓW 2008

Praca wykonana w ramach projektów KBN:

4P05D01016 „Mutacje związanych z otyłością i insulinoopornością genów czynników ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca w wyselekcjonowanej grupie rodzin Polski Południowej” – kierownik projektu Prof. dr hab. med. Aldona Dembińska-Kieć – projekt ukończony

P05D 084 24 „Mutacje genów związanych z rozwojem zespołu metabolicznego w otyłości” – kierownik projektu dr Iwona Wybrańska – projekt ukończony

Praca została zrealizowana na podstawie badań pacjentów Poradni Leczenia Zaburzeń Lipidowych i Otyłości przy Zakładzie Biochemii Klinicznej CM UJ

Bardzo serdecznie dziękuję Pani Profesor Aldonie Dembińskiej-Kieć za inspirację, umożliwienie mi prowadzenia badań i pomocną dyskusję w trakcie realizacji tej pracy.

Serdeczne podziękowania składam moim koleżankom: Małgorzacie Malczewskiej-Malec, Małgorzacie Kwaśniak, Annie Zdzenickiej, Iwonie Leszczyńskiej-Gotąbek i Annie Grucy, które zechciały podzielić się ze mną tym, co robiłyśmy wspólnie dla nauki.

Mojej Najukochańszej Rodzinie dziękuję za słowa zachęty, wsparcie i wyrozumiałość podczas pisania tej pracy.

RECENZENT WYDAWNICZY

*Prof. dr hab. med. Zbigniew Gaciąg, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii Akademii Medycznej w Warszawie*

PROJEKT OKŁADKI

Dorota Heliasz

REDAKTOR

Dorota Węgierska

KOREKTOR

Katarzyna Jagieła

SKŁAD I ŁAMANIE

Regina Wojtylko

© Copyright by Iwona Wybrańska & Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego

Wydanie I, Kraków 2008

All rights reserved

ISBN 978-83-233-2484-3



www.wuj.pl

Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego

Redakcja: ul. Michałowskiego 9/2, 31-126 Kraków

tel. 012-631-18-81, tel./fax 012-631-18-83

Dystrybucja: ul. Wrocławska 53, 30-011 Kraków

tel. 012-631-01-97, tel./fax 012-631-01-98

tel. kom. 0506-006-674, e-mail: wydaw@if.uj.edu.pl

Konto: BPH SA, nr 62 1060 0076 0000 3200 0047 8769

SPIS TREŚCI

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	11
1. WPROWADZENIE	15
1.1. CZYNNIK DZIEDZICZNY OTYŁOŚCI	17
1.2. MUTACJE CHROMOSOMOWE.....	22
1.2.1. Choroba określana jako zespół Pradera-Willego lub zespół Angelmana.....	22
1.2.2. Zespół Bardeta-Biedla.....	24
1.2.3. Inne ciężkie wady genetyczne współwystępujące z otyłością.	26
1.3. MUTACJE JEDNOGENOWE BĘDĄCE PRZYCZYNĄ ROZWOJU OTYŁOŚCI	27
1.3.1. Przykłady naturalnie występujących jednogennych mutacji wywołujących otyłość u zwierząt i mutacje w genach homologicznych u ludzi	28
1.3.1.1. Mutacja genu <i>agouti</i> – otyłość dziedziczona dominująco.	28
1.3.1.2. Mutacje genu <i>tubby</i>	29
1.3.1.3. Mutacje w genie leptyny jako jednogenne przyczyny otyłości.....	30
1.3.1.4. Mutacje w genie receptora leptyny jako przyczyna otyłości u zwierząt i u ludzi.....	30
1.3.2. Przykłady poznanych mutacji jednogennych będących przyczyną otyłości u ludzi ...	31
1.3.2.1. Mutacje jednogenne w genie proopiomelanokortyny	32
1.3.2.2. Jednogenne przyczyny otyłości spowodowane mutacjami w genach receptorów melanokortyny 3 i 4.	33
1.3.2.3. Konwertaza proprotein subtylizyny/keksyny typ 1 – gen PCSK1	34
1.3.2.4. Jednogenna mutacja w receptorze jądrowym aktywowanym przez proliferatory peroksosomów gamma (PPAR- γ).....	34
1.4. POLIMORFIZM GENETYCZNY.	34
1.5. WYBRANE CECHY POLIMORFICZNE I ICH ZNACZENIE DLA ROZWOJU OTYŁOŚCI.....	42
1.5.1. Regulacja apetytu. Wybrane do badania mutacje genów białek uczestniczących w regulacji apetytu.	43
1.5.1.1. Mutacja w genie leptyny – LepArg105→Trp.....	48
1.5.1.2. Polimorfizm w genie receptora dopaminergicznego-2 (DRD2) C→T w regionie regulatorowym od 3' końca	49
1.5.1.3. Polimorfizm receptora melanokortyny – MCR-3(G→A), substytucja Ile81Val	50
1.5.2. Polimorfizmy genów białek uczestniczących w regulacji podstawowego metabolizmu ustroju.....	51
1.5.2.1. Polimorfizm genu receptora β_2 -adrenergicznego (β_2 -AR) Gln→Glu w kodonie 27	51
1.5.2.2. Polimorfizm genu receptora β_3 -adrenergicznego (β_3 -AR) Trp→Arg w kodonie 64	52
1.5.2.3. Polimorfizm genu białka rozprzegającego łańcuch oddechowy UCP-1 (w sekwencji promotorowej –3826A→G).....	53
1.5.3. Polimorfizmy genów białek uczestniczących w przemianach gospodarki lipidowej	55
1.5.3.1. Polimorfizm lipazy lipoproteinowej (LPL) w intronie 6 (LPL-P) i 8 (LPL-H)	55

1.5.3.2. Polimorfizm apolipoproteiny CIII (apoCIII) w pozycji 3238 w odcinku regulatorowym 3'	59
1.5.3.3. Polimorfizm transportera kwasów tłuszczowych (FABP-1) 48A→G w intronie 8	59
1.5.3.4. Mutacja genu receptora "scavenger" typu B (SR-BI) w C→T w eksonie 8 typu silent (Arg).....	60
1.5.3.5. Polimorfizm genu białka transportującego estry cholesterolu (CETP) w intronie 1 G→A	60
1.5.4. Polimorfizmy genów białek uczestniczących w regulacji gospodarki węglowodanowej	61
1.5.4.1. Polimorfizm genu TNF- α w pozycji -308 G→A sekwencji promotora.....	61
1.5.5. Polimorfizmy czynników działających na różne miejsca w metabolizmie energetycznym ustroju	63
1.5.5.1. Polimorfizmy genu białka szoku cieplnego HSP-70 (HSP-70-2 – mutacja typu silent [Gln] w kodonie 351 A→G oraz HSP-70-hom substytucja T→C; Met493Thr).....	63
1.5.5.2. Polimorfizm genu receptora jądrowego aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów gamma 2 (PPAR- γ 2) w eksonie 1 Pro12→Ala.....	64
1.5.5.3. Polimorfizm w promotorze czynnika transkrypcyjnego FOX-C2 (-512C→T)	68
2. CEL PRACY	69
3. WYBÓR METOD BADAWCZYCH I SPOSÓB PRZEPROWADZANIA BADAŃ	71
3.1. DOBÓR PACJENTÓW	71
3.2. PROTOKÓŁ WYKONANYCH BADAŃ.....	71
3.3. ZAKRES BADAŃ BIOCHEMICZNYCH	72
3.4. ZAKRES BADAŃ GENETYCZNYCH	73
3.5. STATYSTYCZNE OPRACOWANIE WYNIKÓW	78
4. OPIS WYNIKÓW BADAŃ	81
4.1. CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ	81
4.2. CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA I ANALIZA ODMIAN ALLELICZNYCH POJEDYNCZYCH POLIMORFIZMÓW A RÓŻNICE W PARAMETRACH ANTROPOMETRYCZNYCH, WPŁYWIE NA PARAMETRY OCENIAJĄCE GOSPODARKĘ LIPIDOWĄ I WSKAŹNIKI INSULINOOPORNOŚCI.....	85
4.2.1. Analiza częstości występowania badanych polimorfizmów.....	85
4.2.2. Ocena znaczenia polimorfizmu genetycznego wybranych genów białek regulujących łaknienie.....	89
4.2.2.1. Mutacja genu leptyny w kodonie 105C→T wywołująca substytucję Arg/Trp.....	89
4.2.2.2. Polimorfizm genu receptora dopaminergicznego-2 (DRD2) w regionie regulatorowym 3' C→T.....	89
4.2.2.3. Polimorfizm genu receptora melanokortyny – MCR-3(G→A); substytucja Ile81Val	93
4.2.3. Ocena znaczenia wybranych polimorfizmów genów białek odpowiedzialnych za regulację metabolizmu podstawowego i termogenezę	94
4.2.3.1. Polimorfizm genu receptora β_3 -adrenergicznego – β_3 -AR(T→G); substytucja Trp64Arg	94
4.2.3.2. Polimorfizm genu receptora β_2 -adrenergicznego – β_2 -AR(C→G); substytucja Gln27Glu	97
4.2.3.3. Polimorfizm genu białka rozprzegającego łańcuch oddechowy (UCP-1) w sekwencji promotorowej -3826A→G	98
4.2.4. Ocena znaczenia polimorfizmu genów białek biorących udział w regulacji gospodarki lipidowej.....	100

4.2.4.1. Polimorfizm genu lipazy lipoproteinowej (LPL) w intronie 6 (LPL-P) i 8 (LPL-H).....	100
4.2.4.2. Polimorfizm apolipoproteiny CIII w pozycji 3238 w odcinku regulatorowym końca 3'	107
4.2.4.3. Polimorfizm genu transportera kwasów tłuszczowych FABP-1; substytucja A→G w intronie 8	107
4.2.4.4. Polimorfizm genu receptora "scavenger" typu B (SR-BI); C→T substytucja Arg8Arg.....	108
4.2.4.5. Polimorfizm genu białka transportującego estry cholesterolu (CETP); substytucja G→A w intronie 1	110
4.2.5. Ocena znaczenia polimorfizmu wybranych genów białek biorących udział w regulacji gospodarki węglowodanowej.	111
4.2.5.1. Polimorfizm genu TNF- α ; substytucja -308 G→A w sekwencji promotora....	111
4.2.6. Ocena znaczenia polimorfizmu genów białek o różnym działaniu na metabolizm energetyczny	112
4.2.6.1. Polimorfizmy genu białka szoku cieplnego HSP-70 (HSP-70-2 – mutacja typu silent [Gln] w kodonie 351 A→G oraz HSP-70-hom T→C; substytucja Met493Thr).....	112
4.2.6.2. Receptory jądrowe aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (PPAR). Mutacja w kodonie 115 (substytucja Pro115Gln) i polimorfizm C→G; substytucja Pro12Ala	114
4.2.6.3. Polimorfizm czynnika transkrypcyjnego FOX-C2 – substytucja C→T w pozycji -512 promotora	116
4.2.7. Analiza pojedynczych mutacji genów sprzyjających rozwojowi otyłości i ich wpływ na antropometryczne wskaźniki otyłości, poziom leptyny, insulinooporność, gospodarkę lipidową i lipemię poposiłkową (DTTL).....	118
4.3. PRÓBY ANALIZY KSZTAŁTOWANIA FENOTYPU OTYŁOŚCIOWEGO POPRZEZ ZMIENNOŚĆ GENETYCZNĄ (MODELOWANIE WIELOGENOWE)	129
4.3.1. Badanie interakcji pomiędzy dwiema cechami polimorficznymi	129
4.3.2. Przykłady szczegółowej analizy interakcji zmienności w dwu genach modyfikujących efekt wpływu genotypu na fenotyp	131
4.3.3. Próba określenia modelu wielogenowej podatności indywidualnej za pomocą analizy czynnikowej i analizy składowych głównych.....	136
5. PODSUMOWANIE I UWAGI KOŃCOWE	141
5.1. WNIOSKI WYNIKAJĄCE Z PRZEDSTAWIONYCH WYNIKÓW	141
5.2. ROLA ŻYWNOŚCI W POWSTAWANIU OTYŁOŚCI.	145
5.3. TRUDNOŚCI STATYSTYCZNEGO OKREŚLENIA RYZYKA CHOROBY DZIEDZICZONEJ WIELOCZYNNIKOWO	149
6. PIŚMIENNICTWO	151
7. SUPLEMENT	183
8. SPIS RYCIN	265
9. SPIS TABEL	271
10. STRESZCZENIE	279

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

α -MSH	hormon metabotropowy pochodzący z hydrolizy proopiomelanokortyny
γ -MSH	hormon metabotropowy pochodzący z hydrolizy proopiomelanokortyny
λ	współczynnik ryzyka względnego
ACP1	kwaśna fosfataza-1
ACTH	hormon adrenokortykotropowy
ADA	dezaminaza adenozyne
β_2 -AR	receptor β_2 -adrenergiczny
β_3 -AR	receptor β_3 -adrenergiczny
AGRP	produkt białkowy genu (ang. <i>agouti related protein</i>)
AGT	angiotensynogen
apoA4	apolipoproteina A4
apoB	apolipoproteina B
apoCII	apolipoproteina CII
apoCIII	apolipoproteina CIII
apoD	apolipoproteina D
apoE	apolipoproteina E
AR	receptor androgenowy
ASP	produkt białkowy genu <i>agouti</i> (ang. <i>agouti signaling protein</i>)
ATP1A2	podjednostka A2 ATPazy, Na^+/K^+
<i>BBS</i> 1–5	<i>locus</i> genowe sprzężone z rozwojem choroby Bardeta-Biedla
<i>BBS6</i>	gen odpowiedzialny za rozwój choroby Bardeta-Biedla znaleziony w Nowej Funlandii
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CAPN10	czynnik wiążący rdzeń
CART	peptydowy czynnik transkrypcyjny regulowany przez kokainę i amfetaminę
CCAAT-EBP- - α , β i γ	czynnik transkrypcyjny wiążący się z sekrecją CCAAT
CCKAR	receptor cholecystokininy-A
CD36	białko powierzchniowe CD36
CD36L1	antygen CD36, receptor trombospondyny, receptor HDL
CETP	białko transportujące estry cholesterolu
<i>Cpe</i>	gen karboksypeptydazy E
CPE	karboksypeptydaza E
db	gen receptora leptyny u gryzoni
DELTA	wskaźnik wczesnej odpowiedzi sekrecyjnej na obciążenie glukozą
DNA	kwas dezoksyrybonukleinowy
DRD2	receptor dopaminowy D2

DTTG	doustny test tolerancji glukozy (ang. <i>oral glucose tolerance test</i>)
DTTL	test lipemii poposiłkowej (ang. <i>oral lipid tolerance test</i>)
ENPP1	fosfodiesteraza/ektonukleotydowa pyrofosfataza
FABP-1,2	białko wiążące wolne kwasy tłuszczowe-1,2
FATP-1	białko transportujące długołańcuchowe kwasy tłuszczowe-1
FOX-C2	czynnik transkrypcyjny FOX-C2
GCK	glukokinaza
GNAS1	podjednostka α białka G α
GNB3	podjednostka β_3 białka G
GRL	receptor glukokortykoidowy
GYS1	syntaza glikogenu-1 (mięśnie)
HDL	lipoproteiny o wysokiej gęstości
HLA	antygeny specyficzne tkankowo
HOMA-IR	wskaźnik insulinooporności HOMA
HSP-70-1	białko szoku cieplnego 70 kodowane przez gen HSP-70-1
HSP-70-2	białko szoku cieplnego 70 kodowane przez gen HSP-70-2
HSP-70-hom	białko szoku cieplnego 70 kodowane przez gen HSP-70-hom
HTR2A	receptor 2A 5-hydroksytryptaminy (serotoniny)
HTR2C	receptor 2C 5-hydroksytryptaminy (serotoniny)
IGF-1	insulinowy czynnik wzrostu-1 (somatomedyna C)
IGF-2	insulinowy czynnik wzrostu-2 (somatomedyna A)
IGKC	łańcuch kappa immunoglobuliny
INS	insulina
INSR	receptor insulinowy
IRS1	substrat receptora insulinowego (IRS-1)
IRS-1	białko należące do szlaku przekazu sygnału od receptora insulinowego
ISL1	czynnik transkrypcyjny ISL1 (reguluje ekspresję genu insuliny)
JAK	kinaza tyrozynowa typu Janus
KEL	antygen grupowy krwi Kell (endopeptydaza)
<i>KIFC3</i>	gen kinezy
LDL	lipoproteiny o niskiej gęstości
LDLR	receptor LDL
<i>Lep</i>	gen leptyny u ludzi
LEP	leptyna
<i>LepR</i>	gen receptora leptyny u ludzi
LEPR	receptor leptyny
LIPE	lipaza hormonozależna (HSL)
LMNA	lamina A/C
LPL	lipaza lipoproteinowa
<i>LPL-H</i>	polimorfizm genu lipazy lipoproteinowej wykrywany enzymem restrykcyjnym HindIII
<i>LPL-P</i>	polimorfizm genu lipazy lipoproteinowej wykrywany enzymem restrykcyjnym PvuII
MCR-3	receptor melanokortyny-3
MCR-4	receptor melanokortyny-4
MCR-5	receptor melanokortyny-5

MCR-1–5	receptory melanokortynowe 1–5
<i>mg</i>	“gen mahoniowy”
MKKS/BBS6	<i>locus</i> genowe genu BBS6
mRNA	informacyjny kwas rybonukleinowy
MYO9A	miozyna IXA
NPY	neuropeptyd Y
NPY5R	receptor Y5 neuropeptydu Y
<i>ob</i>	gen leptyny u gryzoni
OB-RB	izoforma przysadkowa receptora leptyny odpowiedzialna za przekazanie sygnału leptynowego
ORM1	orozomukoid
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy
<i>PCSK1</i>	gen konwertazy proprotein subtylizyny/keksyny typ 1
PCSK1	konwertaza proprotein subtylizyna/keksyna typ 1
PGD	dehydrogenaza 6-fosfoglukuronianu
PMM2	fosfomannomutaza 2
POMC	proopiomelanokortyna
PON2	paraoksonaza
PPARGC1	koaktywator PPAR- γ
PPAR- γ	receptory jądrowe aktywowane przez proliferatory peroksysomów gamma
<i>QTL</i>	geny cech ilościowych (ang. <i>quantitative trait loci</i>)
RFLP	metoda badania zmienności genów wykorzystująca specyficzność enzymów restrykcyjnych (ang. <i>restriction fragment length polymorphism</i>)
SAH	transporter krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych
SLC27A1	rozpuszczalny czynnik transportujący kwasy tłuszczowe (rodzina 27)
SLC2A3	transporter dopaminy
SR-BI	receptor typu “scavenger” pełniący funkcję wątrobowego receptora HDL
SREBP-1c	czynnik transkrypcyjny dla ekspresji enzymów odpowiedzialnych za lipogenezę
STAT	aktywator transkrypcji
SUR1	receptor sulfonilomocznika-1
TBX3	czynnik transkrypcyjny T-boks-3
Tg	triglicerydy
THRB	receptor hormonów tarczycy, beta
TNFRSF1B	białko z rodziny receptorów dla czynnika nekrozy nowotworów-1B
TNF- α	czynnik nekrozy nowotworów alfa
TSH	hormon tyreotropowy
TUB	homolog mysiego genu <i>tubby</i> występujący u ludzi
TULP-1–3	homolog mysiego genu <i>tubby-like</i> występujący u ludzi
UCP-1	białko rozprzegające łańcuch oddechowy-1
UCP-2	białko rozprzegające łańcuch oddechowy-2
UCP-3	białko rozprzegające łańcuch oddechowy-3
WHR	współczynnik obwodu pas–biodro
WKT	wolne kwasy tłuszczowe

1. WPROWADZENIE

Otyłość jest wynikiem dysproporcji pomiędzy podażą energii zawartej w pokarmach a zapotrzebowaniem organizmu. Nadmiar substancji zapasowych jest magazynowany w postaci lipidów w tkance tłuszczowej [1–4].

Współczesny świat obserwuje wzrost występowania otyłości w alarmującym tempie. Dotyczy to zarówno krajów rozwiniętych, jak i rozwijających się [5]. Zjawisko to pociąga za sobą konsekwencje medyczne i ekonomiczne. Ze zdrowotnego punktu widzenia otyłość daleko wykracza poza problem estetyczny związany z nadmierną ilością tkanki tłuszczowej. Jest ona ściśle związana ze zwiększoną częstością występowania chorób i zaburzeń metabolicznych, takich jak: cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca (choroba niedokrwienne serca, udary mózgu), choroby zwyrodnieniowe układu kostno-stawowego, nowotwory, niektóre choroby wątroby, płuc i nerek, kamica dróg żółciowych, skaza moczownikowa, a także bezdech nocny i depresja [1]. Stanowi tym samym znaczący czynnik zwiększający liczbę przedwczesnych zgonów. Otyłość przyczynia się więc do powstawania wielu klinicznych powikłań wyraźnie ujemnie wpływających na jakość zdrowia i długość życia. Stanowi także istotny czynnik utrudniający leczenie operacyjne, pogarszający rokowanie w przypadkach urazów mechanicznych czy ostrych zakażeń [1–3, 6].

Profesor Norman Hayhurst Jolliffe (zm. 1961 r.) – wybitny przedstawiciel nauki o żywieniu w Stanach Zjednoczonych – wykazał, że wyeliminowanie nowotworów złośliwych wydłużyłoby przeciętny okres życia obywateli tego kraju o 2 lata, gdy natomiast całkowite usunięcie otyłości przedłużyłoby średni okres życia o 4 lata. Ma to zatem pod względem statystycznym i ekonomicznym dwukrotnie większe znaczenie dla życia jednostek i społeczeństwa [1–3].

Otyłość, zanim stała się przedmiotem badań fizjologicznych i klinicznych, była zjawiskiem z zakresu obyczajowości i kultury. Postrzegana była z jednej strony negatywnie jako ukarane obżarstwo, a z drugiej zaś pozytywnie, gdyż nadmiar tkanki tłuszczowej, w szczególności u dziecka, był synonimem zdrowia. Ten przestarzały pogląd pochodzi z dawnych epok, choć utrzymuje się do tej pory w niektórych środowiskach i kulturach. Niewątpliwie w okresach, gdy ilość dostępnej żywności była ograniczona, wystąpienie otyłości było miarą dobrobytu. Bieda i choroby powodują zazwyczaj wychudzenie, stąd też zrodziło się korzystne kojarzenie nadmiaru masy tkanki tłuszczowej z dobrym stanem zdrowia [2].

Od wielu lat obserwowano niekorzystne zjawiska zdrowotne towarzyszące otyłości, lecz dopiero w 1999 roku na konferencji towarzystw otyłościowych w Mediolanie przyjęto stanowisko, iż otyłość jest chorobą przewlekłą, o skomplikowanej, wieloczynnikowej etiologii [3]. Otyłość została zdefiniowana jako stan chorobowy charakteryzujący się zwiększoną akumulacją lipidów w tkance tłuszczowej, w takim stopniu, że może to wywierać niekorzystny wpływ na zdrowie [6]. Głównym czynnikiem w etiopatologii tego schorzenia jest stan dodatniej nierównowagi energetycznej i przyrost tłuszczowej masy ciała [7].

Nadwaga i otyłość są powszechnie oceniane w praktyce klinicznej na podstawie prostych pomiarów wysokości i masy ciała, których miarą jest wskaźnik masy ciała – BMI (ang. *body mass index*). Obliczany jest on według prostego wzoru matematycznego, w którym w mianowniku podstawiana jest masa pacjenta w [kg], a w liczniku jego wzrost w [m], podniesiony do drugiej potęgi. Nadwaga oznacza stan, w którym BMI mieści się pomiędzy 25 a 29,9 kg/m², otyłość natomiast kwalifikuje się, gdy BMI wynosi 30 kg/m² i powyżej tej wartości [1, 7].

Brzuszną dystrybucją tkanki tłuszczowej (otyłość androidalna, tułowiowa, *upper body*, męski typ otyłości; wyrażona jako obwód tali powyżej 102 cm dla mężczyzn i 88 cm dla kobiet) jest uznana za bardziej wpływającą na fizjologię organizmu niż bardziej wyrównana, mniej patologiczna i obwodowo umiejscowiona otyłość gynoidalna (tzw. żeński typ otyłości) [7].

Rozkład tkanki tłuszczowej w praktyce klinicznej jest powszechnie oceniany wskaźnikiem WHR (ang. *waist/hip ratio*) obliczanym jako stosunek obwodu pasa do obwodu bioder. U mężczyzn otyłość brzuszną charakteryzuje wskaźnik WHR powyżej 1,0, a u kobiet 0,85. BMI i rozkład tkanki tłuszczowej, a zwłaszcza otyłość brzuszna, są niezależnymi czynnikami ryzyka dla wszystkich rodzajów chorób związanych z otyłością [5].

Teoria „stałości zawartości lipidów” zakłada, że sygnał obwodowy jest produkowany proporcjonalnie do masy tkanki tłuszczowej i oddziałuje na ośrodkowy układ nerwowy, regulujący przyjmowanie energii, jej magazynowanie i wydatek [8]. Dlatego też u większości dorosłych ludzi masa ciała jest stale utrzymywana nieco powyżej wartości należącej. Wskazuje to na fakt, że nie do końca poznany biologiczny system musi ciągle monitorować skład organizmu i dostosowywać pobór energii do jej wydatku. Pierwszym poznany hormonem biorącym udział w regulacji tego procesu jest leptyna, małe białko o masie molekularnej 16 kDa, produkt genu *Lep*, którego ekspresja pojawia się głównie w adipocytach, a działając na ośrodkowy układ nerwowy, redukuje ona przyjmowanie pokarmu i promuje zwiększenie wydatku energetycznego [8, 9]. Wiele czynników wpływa na poziom krążącej leptyny. Należą do nich masa adipocytów (zwłaszcza trzewnej tkanki tłuszczowej), płeć (niezależnie od ilości tkanki tłuszczowej), wiek, pora roku czy skład diety [8, 9]. Poziom leptyny obniża się wraz z utratą masy ciała i wzrasta wraz z jej przybywaniem, równoległe ze zmianami w masie tkanki tłuszczowej [8, 9].

Jedną z konsekwencji otyłości jest insulinooporność, stan charakteryzujący się wadliwą biologiczną wrażliwością (głównie tkanki mięśniowej i tłuszczowej) na działanie insuliny, szczególnie u pacjentów otyłych i prowadzących siedzący tryb życia. Wzrost zawartości tłuszczu w organizmie (do 28%) jest liniowo, odwrotnie proporcjonalny do warunkowanej przez insulinę, obwodowej (tkanki pozawątrobowe) dystrybucji glukozy, niezależnie od przynależności do grupy etnicznej czy płci [7, 9, 10]. Powyżej 28% tłuszczu w organizmie zanika zależność liniowa i obwodowy wychwyt glukozy jest zahamowany [9]. Akumulacja brzusznej tkanki tłuszczowej jest przyczynowo i znacząco związana ze wzrostem insulinooporności [10, 11].

Należy zaznaczyć, że u niektórych osób może wystąpić oporność na insulinę pomimo bardzo małej akumulacji tkanki tłuszczowej. Siedzący tryb życia jest niezależnym od otyłości oraz wieku czynnikiem wywołującym insulinooporność u „nie-cukrzycowych” pacjentów [11, 12]. Zostało udowodnione, że aktywność fizyczna

zwiększa aktywność biologiczną insuliny i poprawia tolerancję glukozy (zwiększając jej wychwyty tkankowy) u pacjentów otyłych [10, 12].

Przynależność do grupy etnicznej, ale i styl życia (głównie dieta i aktywność fizyczna) są ważnymi, współzależnymi czynnikami ryzyka rozwoju otyłości i oporności na insulinę. Większy odsetek osób otyłych i wykazujących oporność na insulinę stwierdzono u Indian Pima, żyjących w Arizonie niż u genetycznie spokrewnionych z nimi rdzennych Amerykanów żyjących w Meksyku [9–11, 13]. Podobnie Japończycy żyjący w Japonii wykazują mniejszą tendencję do otyłości i rozwoju cukrzycy typu 2 w porównaniu z emigrantami japońskimi żyjącymi na Hawajach czy też Amerykanami pochodzenia japońskiego [11]. Emigrujący do krajów zachodnich przedstawiciele populacji azjatyckiej wykazują zwiększoną predyspozycję do rozwoju otyłości i insulinooporności niż ich krewni w krajach, z których pochodzą [13]. Wynika to z radykalnej zmiany sposobu żywienia i charakterystycznego dla nich genotypu przystosowanego przez stulecia do innej diety [13].

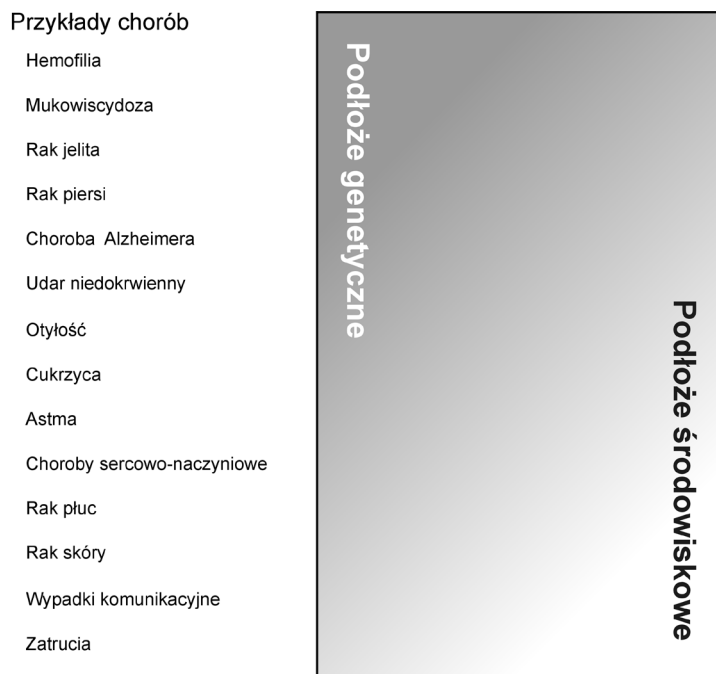
Odnotowano także różnice etniczne dotyczące dystrybucji tkanki tłuszczowej. Hiszpanie i Azjaci wykazują większą tendencję do otyłości typu brzusznej i insulinooporności niż członkowie białej rasy białej czy Afroamerykanie. Wiadome jest także, że każdy stopień otyłości u Indian Pima i u Meksykanów jest związany z większą insulinoopornością, niż stwierdza się u odpowiadającego mu wagowo białego Amerykanina [10, 14]. Tak więc i inne czynniki genetyczne, występujące u ludzi innych ras i narodowości (prawdopodobnie związane z regulacją apetytu i metabolizmem substratów energetycznych), stanowią kolejną ważną zmienną decydującą o rozwoju otyłości i jej powikłań, np. insulinooporności czy zaburzeń gospodarki lipidowej [14].

1.1. Czynniki dziedziczne otyłości

Postęp, jaki dokonał się w ostatnich dwudziestu latach w dziedzinie rozwoju biologii molekularnej i technik bioinformatycznych, doprowadził do odkrycia przyczyn rozwoju chorób i większego zrozumienia zaburzeń o wieloczynnikowej etiologii. Wśród nich można wyróżnić zarówno mutacje chorobotwórcze odpowiedzialne za rzadkie zespoły jednogenowe, dziedziczone zgodnie z prawami Mendla, jak i częste warianty polimorficzne modyfikujące skumulowane ryzyko powszechnie występujących chorób uwarunkowanych wieloczynnikowo, takich jak np. miażdżyca, nadciśnienie tętnicze i kardiomiopatie, otyłość czy osteoporoza [15].

Pule genowe współczesnych populacji i ich zmienność, modyfikowana przez czynniki środowiskowe charakterystyczne dla danej grupy, mają różny udział w powstawaniu chorób.

Ryc. 1 przedstawia schemat uszeregowania przykładowych chorób, opierający się na poznanym udziale w ich powstawaniu czynnika dziedzicznego i środowiskowego. Nieostrycha linia na skrzyżowaniu rzędnej i odciętej, wskazującej na chorobę, pokazuje istniejącą zmienność udziału tych dwu komponent w obrębie danej choroby w różnych grupach etnicznych i rasowych. Otyłość, podobnie do cukrzycy typu 2, mieści się w centralnym miejscu diagramu, co sugeruje istotne równorzędne znaczenie zarówno czynników dziedzicznych, jak i środowiskowych w rozwoju tej choroby [15, 16].



Ryc. 1. Schemat współdziałania genów i czynnika środowiskowego w rozwoju przykładowych chorób [15, 16]

Najprostszą, a zarazem często stosowaną analizą, pokazującą wzajemny udział czynnika dziedzicznego i środowiskowego, jest badanie **asocjacji genetycznej** (ang. *association study*), polegające na porównywaniu częstości występowania cechy w rodzinach osoby chorej i w populacji ogólnej (losowej). Jeżeli w rodzinach częstość występowania jest istotnie wyższa niż w populacji ogólnej, świadczy to o udowodnionym udziale czynnika genetycznego w patomechanizmie powstawania i rozwoju tej choroby [15].

Przykładowo schizofrenia występuje u 0,8% populacji ogólnej, u 4,4% rodziców ludzi chorych, u 8,5% rodzeństwa osób chorych, a w 12,3% choroba ta występuje u potomstwa osób chorych (a nawet u 14,1%, jeżeli uwzględni się korekcję z uwagi na tendencję do bezdzietności w tej grupie) [14–16].

Do szacowania udziału czynnika genetycznego służy wskaźnik ryzyka względnego λ . Oblicza się go ze wzoru, w którym w liczniku jest wartość pokazująca zwielokrotnienie ryzyka u krewnych osoby chorej, a w mianowniku wielkość ryzyka występująca w populacji ogólnej. Można również użyć w liczniku tego wzoru danych odnoszących się do rodzeństwa. Wynik tej kalkulacji świadczy o udziale składowej dziedzicznej, a więc genetycznej, w powstawaniu choroby. Im wyższy jest wskaźnik λ , tym wyższy jest wpływ czynników dziedzicznych [15].

Rzadkie choroby jednogenowe charakteryzują bardzo wysokie wartości względnego ryzyka λ . Na przykład współczynnik λ dla mukowiscydozy (jednogenowej choroby o recesywnym typie dziedziczenia) wynosi 500 (0,25/0,0004), a dla dziedziczonej dominująco choroby Huntingtona λ wynosi 5000 (0,5/0,00001) [13].

Dla chorób złożonych współczynnik ryzyka λ wynosi przykładowo: 3–4 dla choroby Alzheimera; 3–4 dla cukrzycy typu 2; 8–9 dla schizofrenii; 15 dla cukrzycy typu 1; 15–30 dla stwardnienia rozsianego (*sclerosis multiplex*), a 75–150 dla autyzmu. Ogólnie przyjmuje się, że jeżeli λ jest większa od wartości 2, to w patomechanizmie tego schorzenia istnieje istotny udział czynnika dziedzicznego [15]. W zespole metabolicznym i otyłości współczynnik ryzyka względnego waha się w granicach od 1 do 3 w zależności od wieku badanych i fenotypu towarzyszących zaburzeń, takich jak stopień otyłości w cukrzycy typu 2 i nadciśnienie tętnicze [17]. Może wynikać to z faktu istnienia wielu różnych fenotypów otyłości i bardzo niejednorodnego podłoża genetycznego zarówno zespołu metabolicznego, jak i otyłości.

Badania bliźniąt jedno- i dwujajowych są typowymi badaniami w genetyce, które pozwalają na bardziej dokładne określenie proporcji udziału środowiska i genów. Bliźnięta jednojajowe w 100% (wyjątkiem jest dziedziczenie związane z DNA pozajądrowym, np. dziedziczenie cech kodowanych przez genom mitochondrialny), a dwujajowe w około 50% posiadają identyczne cechy genetyczne [15, 18]. Ponadto różnice wpływu środowiska zewnętrznego u bliźniąt wychowujących się razem są praktycznie tak minimalne, że można je pominąć. Współczynnik konkordancji, obrazujący zbieżność cech fenotypowych, dla monogenowej choroby genetycznej u bliźniąt jednojajowych wynosi 100%, a dla dwujajowych 50–25% w zależności od tego, czy występuje recesywny czy dominujący typ dziedziczenia danej cechy.

Dla chorób złożonych współczynniki konkordancji są niższe i tak np. dla cukrzycy typu 1 współczynnik konkordancji w przypadku bliźniąt jednojajowych wynosi 25%, dwujajowych 6%, u rodzeństwa 5%, a w populacji ogólnej wynosi zaledwie 0,4% [15, 18].

Istotny wkład w badania nad procentowym udziałem czynnika genetycznego i środowiskowego w otyłości mają badania prowadzone w Danii [14–16] dotyczące analizy zmienności masy pomiędzy rodzeństwem i rodzicami biologicznymi oraz adoptowanymi. Stunkard i wsp. w swoich publikacjach [19, 20] przedstawili badania różnic w BMI pomiędzy bliźniętami jedno- i dwujajowymi wychowywanymi osobno i razem. Współczynniki konkordancji w obrębie par bliźniąt jednojajowych były podobne bez względu na to, czy dzieci te były wychowywane osobno, czy też razem [19, 20]. Innymi słowy, środowisko, w którym wychowywane są bliźnięta jednojajowe, wpływa w niewielkim stopniu na rozwój otyłości w wieku dorosłym. Badacze ci na podstawie analiz statystycznych przypisują czynnikowi dziedzicznemu aż od 40 do 70% odpowiedzialności za rozwój otyłości [19, 20].

Dodatkową wiedzę na ten temat przynoszą badania Boucharda i wsp. z 1990 roku [21], w których 12 par męskich bliźniąt było żywionych dietą o 1000 kcal większą, niż przewiduje dzienne zapotrzebowanie pokarmowe. Zmienność pomiędzy parami w porównaniu ze zmiennością w obrębie pary była 3-krotnie wyższa. Stwierdzono, że różnice pomiędzy parami w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej i stosunek brzusznej do podskórnej tkanki tłuszczowej różniły się aż sześciokrotnie w stosunku do zmienności w obrębie pary. Autorzy przypisują czynnikowi dziedzicznemu silniejsze znaczenie w kształtowaniu fenotypu otyłościowego niż samej masy ciała mierzonej BMI. Badania adoptowanego rodzeństwa prowadzone w populacji duńskiej Sorensena i wsp. potwierdziły, że udział czynników genetycznych ma znaczący wpływ na rozwój otyłości i waha się w granicach pomiędzy 52–75% [22].

Różnica w średniej masie ciała w rodzinach, w których otyłość występuje dziedzicznie, w porównaniu ze średnią masą ciała w populacji ogólnej, dobranej pod względem wieku i płci, różni się na korzyść rodzin około 3-krotnie. Obserwację tę potwierdzają badania prowadzone w Polsce (Pol-Monica), w których stwierdzono 29% kobiet otyłych, a w rodzinach, w których występuje otyłość, wśród kobiet rośnie ona aż do 67,5% [23].

Innym istotnym elementem brany pod uwagę w ocenie udziału czynnika dziedzicznego jest czas ujawnienia się cechy. Zwykle im wcześniej w rozwoju osobniczym ujawnia się cecha, tym silniejszy jest udział czynnika genetycznego. W chorobach o podłożu jednogenowym i spowodowanych poważną mutacją chromosomową ujawnia się ona już we wczesnym dzieciństwie. Dotyczy to również rzadko spotykanej otyłości, której przyczyną jest mutacja jednogenowa lub mutacja chromosomowa. W przypadku cech ilościowych warunkujących przykładowo wzrost i masę ciała, udział czynnika genetycznego podlega modyfikacjom poprzez silny udział czynnika środowiskowego, a cecha chorobowa, jaką jest najczęstsza postać otyłości, rozwija się zwykle w trzeciej lub czwartej dekadzie życia [1–3, 15].

Poza bardzo nielicznymi przypadkami, w których bezpośrednia przyczyna choroby wynika z jednogenowego zaburzenia, zwykle u podłoża chorób złożonych, takich jak otyłość, leżą przyczyny wielogenowe. Molekularnie są to liczne mutacje neutralne (polimorfizmy genetyczne), które w niewielkim stopniu zmieniają funkcję lub aktywność białek uczestniczących w regulacji biochemicznej procesów leżących u podstaw wielu procesów fizjologicznych. Przyczyną molekularną mogą być również mutacje w regionach niekodujących genów (w intronach i w regionach regulatorowych czy też promotorach genów), mające istotne znaczenie w ilości i tempie generowanego białka w zależności od sytuacji fizjologicznej [15]. Zmienność ta w niektórych sytuacjach w historii naturalnej człowieka była bardzo korzystna. Niektóre korzystne cechy poligeniczne ugruntowane zostały przez wieki przez pozytywną selekcję osobników mniej wrażliwych na niekorzystne wpływy środowiska, np. na niedobory pokarmowe. Teoria opisująca to zjawisko nazwana teorią *thrifty genotype*, czyli „genotypu oszczędnego”, udowadnia, że elastycznie, aczkolwiek z pewnym opóźnieniem, następuje dopasowanie genomu do warunków środowiska [24]. Przez wiele lat człowiek na Ziemi borykał się z brakiem pokarmu i jego genom dopasował się ewolucyjnie do oszczędnego gospodarowania i magazynowania energii. Od niedawna, praktycznie od kilku pokoleń, niektóre społeczeństwa mają dostęp do nadmiaru dostarczanej z pożywieniem energii, która jest magazynowana w tkance tłuszczowej, skutkując gwałtownym wzrostem otyłości w tych społeczeństwach. Muszą przeminąć pokolenia, aby ewolucyjnie genom znów nadażył za zmianami środowiska [24]. Teorię tę stosuje się również do innych chorób, takich jak np. cukrzyca typu 2 czy nadciśnienie tętnicze, w których udowodniono współdziałanie czynników środowiskowych i genetycznych [16, 25]. Potwierdzają tę teorię badania grup ludności rdzennej, która od niedawna poprzez zmiany cywilizacyjne zmieniła radykalnie swój styl życia. Przykładem mogą być Indianie Pima, ludność rdzenna pustyni w Arizonie, gdzie od wieków panowały duże niedobory pokarmowe. Zamerykanizowanie stylu życia, z typowym nadmiarem wysokoenergetycznego pokarmu, spowodowało najwyższy wskaźnik występowania cukrzycy typu 2 w tej społeczności [13].

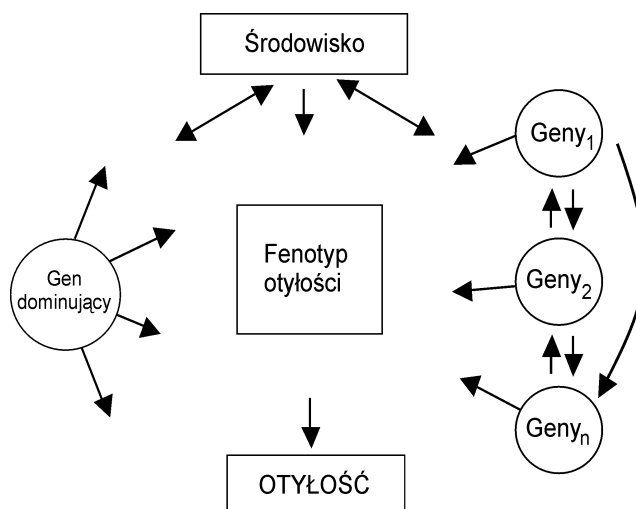
Silnym argumentem przemawiającym za tą teorią są również obserwacje napływowych grup ludności z Azji do krajów wysoko uprzemysłowionych. Zwykle u tej ludności zapadalność na choroby cywilizacyjne jest wyższa niż w kraju ich pochodzenia i u ludzi żyjących w kraju, do którego przybyli [14]. Złożone choroby wielogenowe cechuje więc typ “genetycznej skłonności”, ugruntowanej przez wiele lat u osób na danym terenie, który może być modyfikowany przez gwałtownie zmieniające się warunki środowiskowe [24].

Genetyczne podłoże otyłości jest bardzo niejednorodne. Istnieje niewielki odsetek pacjentów, u których otyłość wiąże się z mutacją chromosomową – delecją bądź insercją w obrębie dużej części chromosomu. Zwykle są to wieloobjawowe zespoły współwystępujące z różnego stopnia upośledzeniem umysłowym, które dziedziczone są zarówno autosomalnie dominująco (syndrom Pradera-Willego), recesywnie (Bardeta-Biedla) lub też jako cecha związana z płcią (syndrom Wilsona-Turnera) [16, 26, 27].

Mutacje jednogenowe, które doprowadzają do powstawania otyłości olbrzymiej, to mutacje zwykle uszkodzające w sposób zasadniczy funkcję białka biorącego udział w regulacji gospodarki energetycznej. Przykładami tego typu mutacji są dziedziczone w sposób autosomalnie dominująco mutacje białka *agouti* czy autosomalnie recesywnie mutacje uszkodzające funkcję białka leptyny, receptora leptyny, karboksypeptydazy E i substratu receptora insuliny (IRS-1) (ang. *insulin receptor substrate-1*). Pacjenci obciążeni takimi mutacjami zdarzają się bardzo rzadko, a ich obserwacja daje możliwość weryfikacji udziału genu i jego produktu białkowego w patomechanizmie powstawania choroby [16, 27].

Najczęstszą przyczyną powstawania otyłości o różnym stopniu nasilenia są cechy poligeniczne, które zmieniają w sposób bardzo nieznaczny regulację gospodarki energetycznej ustroju, uwrażliwiając metabolizm komórkowy na przewagę procesów magazynowania energii nad procesami wydatkowania i rozpraszania w postaci ciepła. Cechy te ugruntowane zostały przez wieki przez pozytywną selekcję osobników mniej wrażliwych na niedobory pokarmowe [16, 24].

Przekazywanie i ujawnianie się cech w tego typu dziedziczeniu jest bardzo skomplikowane. Często bowiem zdarza się, że otyłość nie ujawnia się u osoby, która odziedziczyła skłonność do oszczędnego genotypu. Oznacza to, że ze strony czynników środowiskowych mogły zadziałać mechanizmy zabezpieczające bądź też inny czynnik genetyczny jest na tyle silny, że choroba się nie ujawniła. Oddziaływania genotyp–środowisko i gen–gen są obecnie przedmiotem najwyższego zainteresowania badaczy zajmujących się chorobami o złożonej patogenezie. Możliwości wzajemnych oddziaływań pomiędzy genami wielu szlaków metabolicznych (geny₁–geny_n), genem o znaczeniu dominującym a środowiskiem przedstawia poniższy schemat (ryc. 2).



Ryc. 2. Schemat współdziałania czynników środowiskowych i genetycznych w podatności na rozwój otyłości

Przykładem bardzo silnie genetycznie uwarunkowanej otyłości są choroby wywołane przez mutacje chromosomowe i mutacje jednogenowe. Występują one w populacjach z niewielką częstością. Wywołują zwykle otyłość olbrzymią wraz z towarzyszącymi jej różnorodnymi zaburzeniami umysłowymi. W tym przypadku czynnik środowiskowy ma niewielki wpływ na rozwój tego typu otyłości.

1.2. Mutacje chromosomowe

1.2.1. Choroba określana jako zespół Pradera-Willego lub zespół Angelmana

Model dziedziczenia, w którym zasadnicze znaczenie ma pochodzenie nieprawidłowego allelu, jest określany mianem imprintingu genetycznego. Geny pochodzenia ojcowskiego i matczynego nie są równouprawnione do ekspresji cechy. Różnica między nimi polega na trwałym zablokowaniu ekspresji genetycznej poprzez metylację całych segmentów DNA w chromosomach pochodzących od jednego z rodziców [28].

Szczególnym przykładem imprintingu genetycznego są dwie choroby, które należą do tzw. zespołów dysmorficznych: zespół Pradera-Willego i zespół Angelmana. Geny odpowiedzialne za rozwój obu chorób znajdują się w tym samym regionie długiego ramienia 15 chromosomu (15q11). Obie choroby rozpoznaje się już w wieku dziecięcym, a ich symptomatologia obejmuje opóźnienie rozwoju psychoruchowego [16, 28].

Zespół Pradera-Willego po raz pierwszy został opisany 45 lat temu jako choroba charakteryzująca się zaburzeniami umysłowymi i fizycznymi [29]. Bezpośrednią jej przyczyną jest mutacja polegająca na dużej (zwykle około 4 Mbp) delecji fragmentu chromosomu 15 (15q11–q13) i jest w głównej mierze dziedziczona od ojca (70–75%). W zespole Pradera-Willego stwierdza się imprinting matczyny, oznacza to, że choroba nie występuje, jeśli nieprawidłowy allel przekazała matka. Gen podlegający imprin-

tingowi w zespole Pradera-Willego wykazuje ekspresję w ośrodkowym układzie nerwowym, a jego budowę charakteryzuje wielokrotne powtórzenie długich motywów nukleotydowych i skomplikowany mechanizm składania eksonów [28, 29].

Mutacja dotycząca tego samego fragmentu chromosomu dziedziczona od matki zwana jest zespołem Angelmana [28, 29]. Zespół Angelmana w 75% przypadków spowodowany jest utratą fragmentu matczynego chromosomu 15 (delecja 15q11). Wśród nich do 6% stanowią mikrodelecje regionu odpowiedzialnego za utrzymanie aktywności matczynego chromosomu. W pozostałych przypadkach przyczyną choroby są inne mutacje, w tym mutacje punktowe genu ligazy białkowo-ubikwitynowej [29].

Rzadką przyczyną zespołu Angelmana jest obecność dwóch ojcowskich kopii chromosomu 15 (izodisomiczność ojcowska) (tab. 1), spowodowana zaburzeniem podziału mejotycznego (nondysjunkcją). W szczególnych rodzinach przemieszczenie fragmentów chromatyd (translokacja) między chromosomem 15 a innym autosomem jest przyczyną zaburzeń metylacji i prowadzi (jeśli taki chromosom przekazuje matka) do rozwoju zespołu Angelmana lub gdy translokowany chromosom pochodzi od ojca – do zespołu Pradera-Willego. Konsekwencją każdego z wymienionych zaburzeń genetycznych w zespole Angelmana jest przypisanie choroby stracie matczynego materiału genetycznego; choroba nie może być przekazana (imprinting ojcowski) przez mężczyznę [29].

Zespół Angelmana jest również interesujący z innego powodu. Jest to pierwsze odkryte zaburzenie szlaku degradacji białek spowodowane brakiem ligazy białkowo-ubikwitynowej. Enzym ten jest również pierwszym poznany przykładem odmiennej ekspresji tkankowej allelu matczynego [29].

Tabela 1

Przyczyny genetyczne zaburzeń w obrębie chromosomu 15 (q11–q13) w zespole Pradera-Willego i Angelmana

Molekularna przyczyna	Zespół Pradera-Willego	Zespół Angelmana
Delecja	Delecja chromosomu ojcowskiego (75%)	Delecja chromosomu matczynego (75%)
Izodysmiczność rodzi- cielska	Pochodzenia matczynego powsta- jąca w procesie mejozy (22%)	Pochodzenia ojcowskiego powsta- jąca w procesie mejozy (2%)
Imprinting genetyczny a) wrodzony b) sporadyczny	Mikrodelecje (7–200 kb) 1% + klasyczne 2%	Mikrodelecje (7–200 kb) 1% + klasyczne 2%
Mutacje jednogenowe	Brak	Matczyny gen ligazy białkowo- ubikwitynowej UBE3A (7%)
Translokacje	1% dziedziczone od ojca	Brak
Nieznana etiologia	Brak	13%



Ryc. 3. Zespół Pradera-Willego. Rycinę zaczerpnięto z publikacji [29]. Zamieszczono za zgodą autorów artykułu i rodziców dziecka

Zespół Pradera-Willego charakteryzują różnego typu zaburzenia fizyczne i psychiczne. Są to m.in.: niski wzrost, nadmierny apetyt połączony z szybko narastającą otyłością, dysmorficzna budowa, niskie napięcie mięśniowe, hipogonadyzm, zaburzenia umysłowe, zaburzenia behawioralne, zaburzenia snu, bezdech senny. Ryc. 3 przedstawia 11-letniego chłopca z typowym obrazem zespołu Pradera-Willego. Zaburzenie to pojawia się u jednego dziecka na 10 000–25 000 zdrowych porodów.

Pierwsza charakterystyczna cecha noworodków, które rodzą się z zespołem Pradera-Willego, to niskie napięcie mięśniowe i trudności w ssaniu pokarmu matki. Dzieci te przez swoją nadmierną żarłoczność i nienasycony apetyt wymagają od początku karmienia butelką i stają się już nadmiernie otyłe średnio w wieku 4 lat. Niestety, otyłość pogłębia się z wiekiem, często osiągając wagę nawet dwukrotnie większą od należytą w wieku 15–17 lat. Często chorzy z zespołem Pradera-Willego zapadają na główne choroby będące konsekwencjami otyłości. Zespół metaboliczny, cukrzyca typu 2 i choroba niedokrwienna serca – to główne przyczyny ich wczesnej śmiertelności [29–31].

Najczęstsze zaburzenia metaboliczne towarzyszące zespołowi Pradera-Willego to nietolerancja glukozy, insulinooporność i często występująca cukrzyca typu 2, duży jest tu procent pacjentów cierpiących na nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię i częste zawały serca, zaburzenia snu i bezdech senny. W zespole tym w wielu publikacjach wskazuje się na niższy poziom hormonu wzrostu (GH) i insulinowego czynnika wzrostu-1 (IGF-1) w odpowiedzi na stymulację w porównaniu ze zdrowymi pacjentami. Są też doniesienia wskazujące na poprawę stanu klinicznego pacjentów leczonych hormonem wzrostu [29–31].

1.2.2. Zespół Bardeta-Biedla

Zespół Bardeta-Biedla klasyfikowano dawniej do grupy chorób nazywanych zespołem Laurence'a-Moona-Biedla [32]. Obecnie jednak uważa się zespół Bardeta-Biedla za osobną jednostkę chorobową dziedziczną autosomalnie recesywnie [32]. Cechami charakterystycznymi tej choroby jest znaczna otyłość brzuszna, zaburzenia umysłowe, dysmorficzna budowa kończyn (syndaktylia, brachydaktylizm, polidaktylia), zwyrodnienie i barwnikowe zwyrodnienie siatkówki, niedoczynność gonad, niedoro-

zwój narządów płciowych u mężczyzn, niewydolność nerek, nieprawidłowa budowa nerek i zaburzenia funkcjonalne [32].

Zespół Bardeta-Biedla jest rzadkim zespołem genetycznym, w 1988 roku odnotowano około 500 zdiagnozowanych przypadków tej choroby w Europie. Liczba przypadków różni się znacznie w poszczególnych krajach. W rodzinach pochodzących od angielskich osadników w Kanadzie określono, że częstość tej choroby występuje 1 : 17 500 żywych porodów. Jest to dziesięciokrotnie częściej niż w Szwajcarii (1 : 160 000 żywych porodów) i prawie z podobnym prawdopodobieństwem jak u Beduinów zamieszkujących w Kuwejcie (1 : 13 000). W Wielkiej Brytanii zespół Bardeta-Biedla spotyka się natomiast bardzo rzadko (1 : 125 000). Zaburzenia charakterystyczne w zespole Bardeta-Biedla pojawiają się już w okresie niemowlęcym. U dzieci w wieku 3 lat rozwijają się: niewydolność nerek, nadciśnienie tętnicze, otyłość i opóźnienia rozwojowe. Duże wady rozwojowe doprowadzają do przedwczesnej śmiertelności w dzieciństwie. Choroba ta często nie jest prawidłowo diagnozowana w dzieciństwie [32].

Genetyczna przyczyna choroby Bardeta-Biedla jest heterogenna. Wśród 28% rodowodów nie udało się znaleźć sprzężenia genetycznego z żadnym ze znanych *locus* genowym, a w pozostałych przypadkach wykazano sprzężenie z pięcioma różnymi *locus* (BBS 1–5), znajdującymi się w różnych miejscach genomu:

- BBS1 zlokalizowany na 11q [16, 31, 32];
- BBS2 zlokalizowany na 16q [16, 31];
- BBS3 zlokalizowany na 3p [16, 31];
- BBS4 zlokalizowany na 15q [16, 31];
- BBS5 zlokalizowany na 2q [16, 32].

Największy odsetek (47%) mutacji prowadzących do powstania zespołu Bardeta-Biedla zmapowano w *locus* 11q13 (BBS1). U większości rodzin z zespołem Bardeta-Biedla żyjących w Europie Północnej jest to sprzężenie genetyczne z odcinkiem o długości 2,9 cM w regionie pomiędzy dwoma markerami D11S4205 a D11S913. Znalaziono wiele polimorfizmów w tym regionie, choć żaden z nich nie był mutacją wywołującą tę chorobę bezpośrednio [31, 32].

Choroba ta w 17% jest cechą sprzężoną z *locus* 16q21 (BBS2) w populacji białej. Natomiast sprzężenie BBS3 występuje tylko w populacji Beduinów. W populacji europejskiej w 32–35% spotyka się chorych na zespół Bardeta-Biedla, u których występuje sprzężenie genetyczne z *locus* BBS4 (15q22.3–q23) [31–33].

Pacjenci cierpiący na chorobę Bardeta-Biedla o genotypie BBS1 są zwykle wyższego wzrostu niż ich zdrowi rodzice, w przeciwieństwie do pacjentów o genotypie BBS2 i BBS4, którzy są znacząco niższego wzrostu. U pacjentów o genotypie BBS3 najczęściej występuje polidaktylia wszystkich czterech kończyn, a u pacjentów z genotypem BBS4 deformacja ta dotyczy tylko rąk, wiążąc się równocześnie z otyłością olbrzymią już we wczesnym dzieciństwie. Genotyp BBS2 to najszczerplejsza forma zespołu Bardeta-Biedla. Badania ostatnich lat wykryły sprzężenie tej choroby z *locus* genowym BBS6 zlokalizowanym na 20q12 w populacji emigrantów europejskich w Nowej Funlandii, gdzie zapadalność na zespół Bardeta-Biedla jest dziesięciokrotnie większa niż na kontynencie europejskim. Badania na tym terenie pozwoliły na ustalenie pierwszego genu o nazwie BBS6, którego mutacja doprowadza do rozwoju zespołu Bardeta-Biedla [34].

Zwrócono uwagę na zespół McKusicka-Kaufmana, diagnozowany z dużą częstością w populacji amiszów, wiążący się z również polidaktylią, a dodatkowo z obrzękiem dróg rodnych, powikłaniami sercowo-naczyniowymi występującymi przy braku otyłości. Produkt białkowy genu zlokalizowanego w *locus* genowym MKKS/BBS6 to białko podobne do charperoniny, które bierze udział w procesie fałdowania białek [32, 34].

Prawdopodobną przyczyną zwyrodnienia siatkówki w zespole Bardeta-Biedla o genotypie BBS2 jest mutacja w genie kinezy *KIFC3*, a defekt w miozynie IXA, której ekspresja występuje w wielu tkankach związanych z powstawaniem zmian degeneracyjnych w tym zespole i jest uważana za potencjalną przyczynę rozwoju tej choroby [34].

Mężczyźni z zespołem Bardeta-Biedla są zwykle bezpłodni, a kobiety pomimo wielu zaburzeń endokrynologicznych i płodności rodzą dzieci.

Jak dotąd nie poznano jednoznacznego podłoża molekularnego powstawania zespołu Bardeta-Biedla. Prawdopodobnie jego przyczyna jest plejotropowa, zależna od regionu świata i populacji, w której występuje. Możliwe również, że bezpośrednia przyczyna leży w mutacji genu, którego aktywność jest związana z dojrzewaniem narządów we wczesnym okresie zarodkowym, stąd też analiza sprzężeń genetycznych stosowana w analizie rodowodów nie jest skuteczna do jej identyfikacji [35].

1.2.3. Inne ciężkie wady genetyczne współwystępujące z otyłością

Powyżej opisano najczęściej występujące zespoły wywołane przez mutacje chromosomowe i wykazano ich związek z rozwojem otyłości olbrzymiej. W tab. 2 przedstawiono nieomówione w tekście poważne wady genetyczne (przyczyna genetyczna nie została dotąd wyjaśniona), których występowanie jest również bardzo rzadkie i współwystępuje z otyłością znacznego stopnia. Przedstawiono sposób dziedziczenia oraz typowy obraz kliniczny [30, 34, 35].

Tabela 2

Obraz kliniczny ciężkich wad genetycznych współwystępujących z otyłością

Nazwa choroby	Obraz kliniczny
Zespół Laurence'a-Moona (dziedziczony autosomalnie recesywnie)	opóźnienie rozwoju umysłowego; normalny wzrost; otyłość (ujawniająca się w wieku dziecięcym 1–2 lat) ; hipogenitalizm; retinopatia; nasilająca się ataksja; spastyczna paraplegia
Zespół Alstoma (dziedziczony autosomalnie recesywnie)	otyłość brzuszna (ujawniająca się w wieku dziecięcym 2–5 lat); wzrost normalny; inteligencja normalna; ciężka, postępująca dziecięca dystrofia siatkówki; u mężczyzn hipogonadyzm; zaburzenia słuchu doprowadzające często do głuchoty; cukrzyca pojawiająca się w drugiej lub w trzeciej dekadzie życia; choroby nerek
Zespół Cohena (dziedziczony autosomalnie recesywnie)	otyłość brzuszna (ujawniająca się w wieku około 5 lat) ; niski lub wysoki wzrost; zaburzenia budowy twarzoczaszki (rozszerzenie wargi, podniebienie pierwotne i dysplastyczne uszy); obniżone napięcie mięśniowe; umiarkowane do znacznych zaburzenia umysłowe; niedoczynność gonad i opóźnione dojrzewanie

Nazwa choroby	Obraz kliniczny
Zespół Carpentera (dziedziczony autosomalnie recesywnie)	otyłość pośladkowo-udowa ; normalny wzrost; akrocefalia; polidaktylia lub syndaktylia; hipogonadyzm; niewielkie upośledzenie umysłowe
Zespół Biemonda (bardzo rzadki zespół podobny do zespołu Bardeta-Biedla)	otyłość (występuje nie we wszystkich przypadkach) ; zaburzenia umysłowe; niski wzrost; <i>coloboma</i> tęczówki; polidaktylia; hipogenitalizm; wodogłowie i zaburzenia kostnienia czaszki

1.3. Mutacje jednogenowe będące przyczyną rozwoju otyłości

Funkcjonalne uszkodzenia genów, które doprowadzają do braku ekspresji lub transkrypcji bądź też do powstania niefunkcjonalnego produktu – na trwale uszkadzają jeden ze szlaków odpowiedzialnych za metabolizm energetyczny ustroju i są bezpośrednią przyczyną rozwoju otyłości. Przykłady takich mutacji służą za idealne narzędzie do poznania funkcji białek w etiopatogenezie otyłości. Są to tzw. jednogenowe przyczyny powstawania otyłości. Badania przyczyn dziedzicznych powstawania otyłości na modelach zwierzęcych doprowadziły do sklasyfikowania szeregu genów i ich produktów mogących mieć bezpośrednie znaczenie w etiopatologii otyłości. Opisano wiele klasycznych modeli zwierzęcych posiadających mutacje dziedziczone zarówno autosomalnie dominująco, takie jak np. *agouti*, jak i recesywnie: *fa/fa*, *ob/ob*, *db/db*, *tubby*, *fat* [15, 36–40].

Niektóre mutacje tych genów lub ich homologów stwierdzono również u ludzi (tab. 3). Tego typu choroby ludzi występują jednak niezmiernie rzadko. Opisano pojedyncze rodziny lub też przypadki, w których przyczyną otyłości są mutacje jednogenowe. Otyłość, która powstaje w ich wyniku, rozwija się już w bardzo wczesnym dzieciństwie [36–40].

Obecnie poznano i opisano rolę 10 genów, których mutacje mogą być przyczyną jednogenowej otyłości u ludzi. Liczba poznanych mutacji jednogenowych jest niewielka i wzrasta niezmiernie powoli [36–40]. Wiedza o nich pozwala natomiast ocenić rolę zdefektowanego przez mutację białka w metabolizmie ustroju. Pomagają w tym modele zwierzęce, których udział w badaniu znaczenia fizjologicznego tego typu mutacji jest ogromny.

Do badania genetycznych przyczyn otyłości używa się również zwierząt genetycznie zmodyfikowanych. Naukowcy dysponują obecnie 166 modelami zwierząt transgenicznych i *knock-out* służącymi do badania przyczyn genetycznej otyłości i jej konsekwencji (dane ogłoszone w 2005 roku) [40].

W tab. 3 przedstawiono najbardziej znane, naturalnie występujące mutacje u myszy i odpowiadające im poznane mutacje występujące u ludzi [40].

Tabela 3

Naturalnie występujące mutacje u myszy i ich odpowiedniki u ludzi [wg 40]

Mutacja	Myszy			Homologia u człowieka			Piśmiennictwo
	Chrom.	Gen	Dziedziczenie	Chrom.	Gen	Produkt genu	
Agouti yellow	2	<i>A^y</i>	Dominujące	20q1.2–q12	<i>ASIP</i>	Agouti signaling protein	41, 42
Tubby	7	<i>Tub</i>	Recesywne	11p15.5	<i>TUB</i>	Insulin signaling protein	43–45
Diabetes (db)	4	<i>Lepr</i>	Recesywne	1p31	<i>LEPR</i>	Receptor leptyny	46, 47
Fatty liver dystrophy (fld)	12	<i>Lpin1</i>	Recesywne	2p21	<i>LPIN1</i>	Lipina	48
FAT (fat)	8	<i>Cpe</i>	Recesywne	4q32	<i>CPE</i>	Karboksypeptydaza E	49
OETF	5	<i>Cekar</i>	Recesywne	4p15.2–p15.1	<i>CCKAR</i>	Receptor A Cholecystokiny	50, 51
Little	11	<i>Gh</i>	Recesywne	8q12.3	<i>GH</i>	Hormon wzrostu	52
Obese	6	<i>Lep</i>	Recesywne	7q31.3	<i>LEP</i>	Leptyna	53
Mahogany	2	<i>Atm</i>	Recesywne	20p13	<i>ATRNL</i>	Attractin	54, 55
Mahoganoid	16	<i>Agm1</i>	Recesywne	16p13.3	<i>MGRN1</i>	Mahogunin, ring finger 1	56

1.3.1. Przykłady naturalnie występujących jednogennych mutacji wywołujących otyłość u zwierząt i mutacje w genach homologicznych u ludzi

1.3.1.1. Mutacja genu agouti – otyłość dziedziczona dominująco

Gen *agouti* był pierwszym sklonowanym genem “otyłości” u zwierząt. Produkt tego genu – białko ASP (ang. *agouti signaling protein*) jest białkiem 133-amino-kwasowym (o masie cząsteczkowej 16 kD). Ekspresję tego białka wykryto w skórze, jądrach i tkankach embrionalnych. Indukuje on wytwarzanie feomelaniny w melanocytach, formując w ten sposób charakterystyczną wstęgę w otoczce włosowej (żółta podszczytowa wstęga we włosach koloru brązowego lub czarnego). Mutacje w promotorze tego genu zwane: *A^y* i *A^{vy}* dziedziczone są dominująco i wywołują ektopową nadekspresję tego genu we wszystkich tkankach. Myszy będące nosicielami tej mutacji charakteryzują się nie tylko żółtym kolorem futra, lecz także niepohamowaną żarłocznością, otyłością, hiperinsulinemią i bezpłodnością. Wynika to z roli białka ASP w regulacji apetytu w mózgu. ASP hamuje wiązanie α -MSH, produktu proteolizy proopiomelanokortyny (POMC) do receptorów melanokortynowych, które należą do rodziny receptorów związanych z białkami G [55, 56]. ASP ma szczególnie silne powinowactwo do MCR-1 i MCR-4, dwu z pięciu znanych receptorów z tej rodziny [57, 58]. Otyłość i żółte futro u myszy są konsekwencją dwóch niezależnych od siebie zjawisk. Myszy o genotypie *e/e*, u których nie występuje synteza eumelaniny, są żółte i nieotyłe. Natomiast myszy, które są nosicielami mutacji *A^{vy}*, u których mutacja nie

pozwała na syntezę feomelaniny, są czarne i otyłe. Podobnie mutacja MCR-1 wywołuje powstawanie żółtych i nieotyłych myszy, natomiast myszy pozbawione genu MCR-4, którego ekspresja jest szczególnie wysoka w podwzgórzcu, są otyłe o czarnym futrze. Badania te dały podstawę do twierdzenia, że receptor MCR-4 jest odpowiedzialny za regulację równowagi energetycznej i wiąże mutację ASP z otyłością [58, 59].

Oprócz α -MSH, wytwarzanego przez neurony podwzgórzowe i przysadkę mózgową, ligandami dla receptora MCR-4 są również AGRP (ang. *agouti related protein*) i zdeacetylowana forma α -MSH, których ekspresja występuje normalnie w przysadce mózgowej. Białko AGRP ma strukturę częściowo homologiczną do ASP, a jego nadekspresja występuje w wielu postaciach otyłości typu “yellow” i mutacjach MCR-4 u myszy [39, 41, 42, 57]. W ten sposób ektopowa ekspresja ASP może indukować powstawanie otyłości poprzez zaburzenie normalnego działania AGRP. Ponadto sugeruje się, że γ -MSH, inny metabolit POMC strukturalnie zbliżony do α -MSH, ma również swój udział w regulacji energetycznej poprzez współdziałanie na drodze MCR-3 w podwzgórzcu [39, 57].

Badania ostatnich lat dotyczące genu “mahoniowego” (*mg*) (ang. *mahogany gene*) świadczą o jeszcze bardziej złożonym mechanizmie powstawania otyłości związanej z genem *agouti*. Gen “mahoniowy” odpowiada za ekspresję białka przezbłonowego o masie 150 kD, zbliżonego pod względem homologii do białek podścieliska międzykomórkowego [39, 40]. Homozygotyczna mutacja w genie *mg* prowadzi do ochrony przed powstaniem żółtej barwy włosów i rozwojem otyłości u myszy A^y , a nie u myszy posiadających mutację w MCR-1 i MCR-4. Sugeruje to zaburzenie dotyczące białka na szlaku pomiędzy mutacją A^y a receptorem melanokortyny [40].

U myszy białko AGRP jest silnym regulatorem apetytu, wywołującym po podaniu do naczyń mózgowych mocny efekt hiperfagii. Efekt ten obserwuje się również u myszy transgenicznnych z nadekspresją tego genu. Podanie egzogenego białka AGRP wywołuje nadmierny apetyt na pokarmy wysokokaloryczne o dużej zawartości cukrów i tłuszczów. Ludzki analog tego genu (*hAGRP*) został zmapowany na chromosomie 16q22 i ma tę samą fizjologiczną funkcję. Poznany polimorfizm w 3 eksonie tego genu 199G→A wywołuje substytucję aminokwasową Ala67Thr. Badania tego polimorfizmu u ludzi pokazały, że genotyp G/G cechuje większa podatność na rozwój otyłości, która rozwija się zwykle w średnim wieku [41, 57].

1.3.1.2. Mutacje genu *tubby*

U myszy homozygotyczna mutacja w genie *tubby* jest związana z otyłością powstającą w późnym wieku, głuchotą, i zwyrodnieniem siatkówki. Otyłość ta nie jest związana z rozwojem cukrzycy typu 2. Przyczyną otyłości jest mutacja punktowa, która doprowadza do utraty c-końca białka w wyniku błędu w procesie splicingu mRNA. Gen *tubby* należy do rodziny genów zwanych *tubby-like*, o nieznannej funkcji. U ludzi homologi genów *tubby* to geny *TUB* i *TUB-like* zwane też *TULP-1*, *TULP-2* i *TULP-3*. Otyłość u ludzi nie wykazuje sprzężenia z genami tej rodziny. *TULP-1* i *TULP-2* natomiast są związane z występowaniem *retinis pigmentosa* i zwyrodnieniem pręcików siatkówki. Geny te wykazują wysoką homologię do genów fosfodiesteraz i mogą być związane z regulacją apoptozy komórek [60, 61].

1.3.1.3. Mutacje w genie leptyny jako jednogenne przyczyny otyłości

Duże znaczenie dla zrozumienia etiologii otyłości miało odkrycie u myszy genu *ob* i jego ludzkiego homologu genu *Lep*. Homozygotyczna mutacja u myszy *ob/ob* jest przyczyną otyłości i cukrzycy zaraz po urodzeniu. Dodatkowo myszy te charakteryzują się ogromną żarłocznością, hipotermią, hiperkortykosterolemią, niskim wzrostem i bezpłodnością. Metodą klonowania pozycyjnego (ang. *positional cloning*) scharakteryzowano i zlokalizowano gen odpowiedzialny za wytwarzanie leptyny u myszy i u ludzi [62–64]. Gen ten jest położony w regionie q31.3 na chromosomie 7 u ludzi. Gen *Lep* koduje 167-aminokwasowe (16 kD) białko leptyny, które należy do rodziny cytokin klasy I. Struktura pierwszorzędowa tego białka jest bardzo konserwatywna (84% homologii pomiędzy mysim a ludzkim genem) [63, 64].

Jak dotąd, opisano w piśmiennictwie dwie mutacje u ludzi powodujące zniesienie funkcji leptyny i obserwowany bardzo niski poziom tego hormonu we krwi. Zostały one znalezione u sześciorga dzieci z otyłością olbrzymią [62–64]. Przyczynami molekularnymi tych mutacji są substytucja 314C→T wywołująca zakończenie translacji w kodonie 105 białka (ekson 3) i delecja 398G→Δ w kodonie 133.

Homozygoty pod względem mutacji 314C→T cechuje otyłość olbrzymia, bardzo niski poziom leptyny, hiperinsulinemia i hiperglikemia. Męczyzna heterozygota opisany w piśmiennictwie charakteryzował się podwzgórzową niedoczynnością gonad i zaburzeniem czynności współczulnego układu nerwowego, u kobiet natomiast obserwowano wrodzony brak miesiączkowania. Zaburzenie to połączone było z wczesną cukrzycą i niepłodnością. BMI pacjentów nosicieli tej mutacji już w wieku 6 lat osiągało wartości powyżej 30, a w wieku 30 lat dochodziło do 50 kg/m².

Opisano również bardzo wczesną, silną otyłość, rozpoczynającą się już w okresie niemowlęcym (3. i 4. miesiąc życia) u 8-letniej dziewczynki i jej blisko spokrewnionej kuzynki z rodziny pakistańskiej. U tych dzieci opisano bardzo silną hiperfagię, niski poziom leptyny i znaczną otyłość. Przyczyną była delecja 398G→Δ przesunięcie ramki odczytu i przedwczesne zakończenie translacji po Gly132. Rodzice i jedno z rodzeństwa byli heterozygotami pod względem tej mutacji [63].

Egzogenne podanie leptyny leczyło wszystkie objawy zarówno w przypadku pierwszej, jak i drugiej mutacji [65]. Badania przeprowadzone w tej rodzinie udowodniły rolę leptyny w powstawaniu otyłości i pokazały silny związek leptyny nie tylko z regulacją bilansu energetycznego, lecz i z procesem dojrzewania płciowego [63–65]. Obniżony poziom leptyny nie jest cechą charakterystyczną dla powszechnie występującej otyłości. Zwykle u ludzi z nadwagą i otyłością poziom leptyny jest wysoki [66, 67].

1.3.1.4. Mutacje w genie receptora leptyny jako przyczyna otyłości u zwierząt i u ludzi

Gen receptora leptyny u ludzi nazywany jest genem *lepR*, a u myszy – genem *db*. Gen receptora leptyny zlokalizowany w odcinku p31 chromosomu 1 odpowiada za prawidłowe przekazanie sygnału obwodowego do ośrodków w mózgu regulujących uczucie sytości. Receptor leptyny z powodu dużej zmienności w procesie alternatywnego splicingu występuje w kilku tkankowo specyficznych izoformach. Forma długa OB-Rb, znana również pod nazwą forma B, występująca w przysadce, jest

receptorem odpowiedzialnym za przekazanie sygnału leptynowego. Jest zbudowana z dużej domeny pozakomórkowej, części transmembranowej i wewnątrzkomórkowej. Domena wewnątrzkomórkowa zawiera strukturę wiążącą kinazę typu Janus (JAK) i część przetwarzającą sygnał oraz aktywator transkrypcji STAT. Myszy db/db mają mutacje w części komórkowej receptora leptyny, natomiast mutacje u szczurów typu Zucker i Koletsy dotyczą części pozakomórkowej receptora. Mutacje te fenotypowo wiążą się z dyslipidemią, hiperglikemią lub zaburzoną tolerancją glukozy. U szczurów typu Koletsy dodatkowo występuje genetycznie uwarunkowane nadciśnienie [68–71].

U ludzi znaleziono również mutację w genie receptora leptyny, powodującą otyłość olbrzymią. Substytucja G→A w egzonie 16 tego genu powoduje tak nadmierny apetyt, że w wieku 13 lat osoby obciążone tą mutacją osiągają BMI = 71 kg/m² [63, 65, 67, 71].

Osoby obciążone dziedzicznie mutacją receptora leptyny mają identyczny fenotyp z opisanym powyżej fenotypem u ludzi obciążonych mutacją w genie leptyny. Jedyną różnicą jest brak wrażliwości na egzogenne podawanie leptyny. Wynika to z defektu genetycznego występującego w samym szlaku przekazywania sygnału [65, 71].

W przysadce mózgowej szlak aktywowany na drodze leptyna/receptor leptyny powoduje aktywację drogi przekazywania poprzez kinazy JAK/STAT w neuronach posiadających koekspresję hormonu α -MSH (ang. *melanocyte stimulating hormone*) i CART (ang. *cocaine amphetamine-regulated transcript*) oraz hamowanie sygnału w neuronach z ekspresją neuropeptydu Y (NPY), a także zależnych od ekspresji AGRP. Działanie leptyny nie ogranicza się tylko do neuronów jądra łukowatego, lecz również do innych leptynowrażliwych neuronów. Leptyna działa więc, nie tylko hamując apetyt, lecz również jako regulator wydatkowania energii w celu zachowania homeostazy organizmu [69].

W trakcie ujemnego bilansu energetycznego, np. podczas głodzenia, obniżenie poziomu leptyny powoduje wzrost apetytu, zwiększenie przyjmowania pokarmów i zmniejszenie wydatkowania energii na drodze aktywacji szlaku NPY/AGRP i zahamowania aktywności neuronów zależnych od aktywacji proopiomelanokortyny/CART (POMC/CART) [71].

1.3.2. Przykłady poznanych mutacji jednogenowych będących przyczyną otyłości u ludzi

W tab. 4 przedstawiono wybrane cechy kliniczne będące wynikiem opisanych mutacji jednogenowych u ludzi, prowadzących do otyłości olbrzymiej, ujawniającej się we wczesnym wieku.

Tabela 4

Wybrane cechy kliniczne otyłości o podłożu jednogennym. Przygotowano na podstawie Human Obesity Gene Map wydanej w 2005 roku [40]

	Mutacje jednogenne					
	<i>LEP</i>	<i>LEP-R</i>	<i>PCSK1</i>	<i>POMC</i>	<i>PPAR-γ2</i>	<i>MCR-4</i>
Liczba opisanych przypadków w piśmiennictwie	6	3	2	8	4	143
Dziedziczenie	autosomalne recesywne	autosomalne recesywne	autosomalne recesywne	autosomalne recesywne	?	autosomalne dominujące
Wiek ujawnienia się otyłości (m-ce)	3–4	4–5	<36	4–5	?	4–6
Hiperfagia	+	+	?	+	?	+
Stężenie leptyny	niskie	wysokie	normalne	?	?	normalne
Stężenie insuliny	wysokie	wysokie	niskie	?	niskie	normalne
Hipogonadyzm hipogonadotropowy	+	+	+	?	?	–
Brak ACTH	-	-	+	+	?	–
Inne objawy kliniczne	wysoki poziom TSH	zaburzenia emocjonalne, opóźnienia wzrostu, hipotyryzizm przysadkowy, zaburzenia czynności układu współczulnego	hipoglikemia poposiłkowa, zapalenie tarczycy na tle autoimmunologicznym, wysokie stężenie proinsuliny	czerwone włosy, obniżony poziom α -MSH	?	–

1.3.2.1. Mutacje jednogenne w genie proopiomelanokortyny

Gen *POMC* zlokalizowany jest w odcinku p23 na chromosomie 2. *POMC* jest prekursorem dla wielu hormonów i neuropeptydów, takich jak ACTH, α , β , γ -MSH, β -lipotropina i β -endorfina. Hormon metabotropowy α -MSH jest regulatorem apetytu poprzez aktywację receptora melanokortyny 4 (*MCR-4*) w przysadce mózgowej. α -MSH bierze udział nie tylko w regulacji apetytu, lecz także i pigmentacji włosów. Stąd też defekt w funkcji *POMC* skutkuje zarówno rozwojem otyłości, jak i zaburzeniami w ubarwieniu włosów oraz brakiem ACTH [72]. Opisano 14-letnią dziewczynkę o BMI 32,2 kg/m², homozygotę pod względem insercji 9-nukleotydowego odcinka pomiędzy kodonem 73 a 74 i 16-letnią kobietę heterozygotę z 6-nukleotydową insercją w kodonie 176 i transwersją G→T w nukleotydzie 7316, połączoną z mutacją nonsensowną 7341A→G o BMI 36 kg/m². Mutacja 7013G→T (substytucja) współwystępująca z delecją 7133C→ Δ (w obrębie eksonu 3) prowadzi do wystąpienia otyłości

o BMI powyżej 30 kg/m² już w wieku 2 lat, a substytucja 3804C→A (w eksonie 2) do BMI = 50 kg/m² w wieku 7 lat [73].

1.3.2.2. Jednogenowe przyczyny otyłości spowodowane mutacjami w genach receptorów melanokortyny 3 i 4

Funkcję POMC w rozwoju otyłości poznano, badając dwoje dzieci z mutacją w tym genie, u których otyłości olbrzymiej towarzyszyło czerwone zabarwienie włosów i niedoczynność nadnerczy, będące wynikiem braku hormonów powstających w szlaku POMC. W przeciwieństwie do tej jednogenowej mutacji współwystępującej z zaburzeniami endokrynologicznymi, mutacje w receptorach dla α -MSH, białku MCR-3 i MCR-4 powodują otyłość bez innych objawów endokrynologicznych. Otyłość tego typu jest dziedziczona dominująco lub recesywnie, zazwyczaj o niecałkowitej penetracji cechy (zależnej od miejsca mutacji). Otyłość wywołana przez mutacje w genie receptora melanokortyny jest w swoim fenotypie zbliżona do otyłości najpowszechniej występującej u ludzi, z tą jednak różnicą, że ujawnia się zwykle wcześniej. Występuje już w dzieciństwie, a dzieci mające ten defekt charakteryzują się nadmiernym, niepohamowanym głodem i żarłocznością [74–82].

Stosunkowo niedawno opisano mutację w genie receptora melanokortyny 3 będącą przyczyną substytucji Ile183Asn w białku tego receptora i utraty funkcji tego receptora. Odkryto ją w 2002 roku u 13-letniego dziecka o BMI 36,6 kg/m² oraz u jego ojca o BMI 32,7 kg/m² [69] i opisano przez dwie niezależne grupy badaczy [74, 75].

Najwięcej jednogenowych mutacji będących przyczyną otyłości olbrzymiej opisano dotychczas w genie receptora melanokortyny 4. Występuje ona według badań prowadzonych w populacji francuskiej z częstością 0,5–6% [74–82]. Gen dla receptora melanokortyny 4 zlokalizowany jest na chromosomie 18 w odcinku q21.3. Czteronukleotydomowa delecja w kodonie 211 (Δ CTCT nt 631–634) powoduje otyłość w wieku 20 lat o BMI rzędu 40 kg/m², natomiast czteronukleotydomowa insercja GATT w kodonie 246 (ins 732) powoduje otyłość w wieku dojrzałym o wskaźniku BMI = 57 kg/m². Substytucja 105C→A będąca przyczyną wystąpienia kodonu stopu (Tyr35X) wywołuje u pacjentów otyłość w wieku dziecięcym (np. u 10-letniego pacjenta BMI = 32 kg/m²), a w wieku dojrzałym (u 31-letniej kobiety BMI = 48,2 kg/m²) [82].

W badaniach u Indian Pima znaleziono ostatnio dwie nowe mutacje w genie MCR-4. Powodem pierwszej jest przesunięcie ramki odczytu wywołane przez insercję nukleotydu adeninowego w pozycji 100, wywołujące powstanie kodonu stopu i zakończenie translacji w kodonie 37 [72], a drugiej – substytucja nukleotydu guaninowego przez adeninowy w pozycji 691, wywołująca zamianę aminokwasów Gly231Ser [74].

U Europejczyków znaleziono jednego pacjenta o BMI 32,4 kg/m², heterozygotę posiadającą mutację w genie MCR-4 w kodonie 90 Asp90→Asn i wykazano w badaniach *in vitro*, że mutacja ta powoduje utratę funkcji białka, pomimo iż powinowactwo do liganda tego receptora nie jest zmienione [77].

Opisano również u 36-letniej kobiety o BMI 44,9 kg/m² mutację MCR-4 Glu308→Lys. Wykazano w badaniach *in vitro*, że mutacja ta powoduje częściową utratę funkcji aktywacji cAMP, pełniącej rolę w przekazywaniu dokomórkowego sygnału od receptora MCR-4, co przemawia za częściową utratą funkcji tego receptora *in vivo* [78].

W pracy fińskich badaczy [79] opisano mutację MCR-4 Ile226→Thr u dorosłej osoby (BMI = 40 kg/m²) w formie heterozygotycznej i dwunukleotydową delecję w promotorze Δ493delGC u otyłego dziecka. Obie te mutacje są przyczyną rozwoju otyłości znacznego stopnia [79].

1.3.2.3. Konwertaza proprotein subtylizyny/keksyny typ 1 – gen PCSK1

Gen *PCSK1* jest zlokalizowany na chromosomie 5 w regionie q15–q21. Mutacje w genie tego enzymu przyczyniają się do wielu zaburzeń hormonalnych, doprowadzając do otyłości olbrzymiej występującej już w dzieciństwie. Mutacja Gly483→Arg uniemożliwia prawidłowe dojrzewanie białka PCSK1, doprowadzając do zatrzymania proenzymu w siateczce śródplazmatycznej. Dodatkowo występująca jednocześnie mutacja w pobliżu miejsca splicingu w intronie –5 tego genu (+4A→C INT5) powoduje usunięcie miejsca katalitycznego tego enzymu [83].

Zaburzony proces postranslacyjnej obróbki prohormonów i neuropeptydów u tych pacjentów prowadzi do zaburzeń w homeostazie glukozy, hipogonadyzmu, niedoczynności kory nadnerczy, podwyższonego poziomu proinsuliny i POMC oraz obserwowanych bardzo niskich stężeń insuliny [82].

Opisano również przypadek bardzo otyłego niemowlęcia, które zmarło w wieku 18 miesięcy z powodu zatoru sercowo-płucnego w następstwie uporczywych biegunek, u którego stwierdzono dwie mutacje w genie PCSK1: tranzycję 937G→T, w wyniku której powstawał kodon stopu Glu250→Stop, i delecję “GCA” lub “CAG”, w wyniku której następowała delecja alaniny w pozycji 213 (Ala213→del). Obie te mutacje zaburzały proces uwalniania ACTH za pomocą PCSK1 z POMC [83].

1.3.2.4. Jednogenowa mutacja w receptorze jądrowym aktywowanym przez proliferatory peroksysomów gamma (*PPAR-γ*)

Receptory jądrowe aktywowane przez proliferatory peroksysomów gamma (*PPAR-γ*) uczestniczą w różnicowaniu się wielu komórek i tkanek. Gen tego czynnika transkrypcyjnego jest zlokalizowany na chromosomie 3 w miejscu p25. Mutacja 115 Pro→Gln (Ser114 – miejsce podlegające fosforylacji) w *PPAR-γ2*, opisana przez Ristowa, powoduje zaburzenie w regulacji aktywności poprzez fosforylację tego białka. Stała aktywacja tego czynnika zaburza proces dojrzewania adipocytów. Ten typ mutacji znaleziono u 1% (4/358) pacjentów z 2 typem insulinooporności i otyłości w populacji niemieckiej. Wszyscy czterej pacjenci byli znacznie otyli (BMI w granicach 37–47 kg/m²) [84].

Opisano również inne polimorfizmy genu *PPAR-γ2*, które wiążą się z powstawaniem otyłości i nadciśnienia tętniczego (zob. podrozdział o polimorfizmach genetycznych jako przyczynie powstawania otyłości).

1.4. Polimorfizm genetyczny

Ujawnienie się cech fenotypowych zależne jest od efektu współdziałania produktów wielu genów w różnych okresach rozwoju organizmu. Zjawisko to nazywane

wielogenowością objaśnia dziedziczenie takich cech fizjologicznych, jak np. wzrost, ciężar ciała, obwód głowy, inteligencja [15]. Choroby o podłożu złożonym, tak jak i powszechnie znane cechy ilościowe (QTL), wymienione powyżej, są dziedziczone w podobny sposób. Nie można do nich zastosować w prosty sposób praw dziedziczności Mendla. Ich sposób dziedziczenia jest o wiele bardziej skomplikowany, gdyż na cechy dziedziczne w sposób znaczący nakładają się wpływy środowiska zewnętrznego [15]. Na podstawie koncepcji dziedziczenia wielogenowego buduje się teorię ryzyka zachorowania na niektóre choroby, np. choroby nowotworowe, cukrzycę i miażdżycę. Czynniki środowiskowe w tego typu genetycznym uwarunkowaniu odgrywają czasami równorzędną rolę w stosunku do podłoża genetycznego i wpływają na czas ujawnienia się, przebieg choroby oraz często na jej konsekwencje metaboliczne [15].

Otyłość jest typowym przykładem choroby złożonej, w której poza opisanymi powyżej bardzo rzadkimi przypadkami rozwijającej się otyłości z przyczyny jednogenowej istnieją liczne przyczyny wielogenowe (często polimorficzne), stanowiąc praktycznie główną genetyczną przyczynę jej rozwoju.

Trwają bardzo intensywne prace nad wykryciem wszystkich cech genetycznych mogących wpływać na rozwój otyłości [39, 40]. W wielośrodkowych badaniach spotyka się zasadniczo dwa modele postępowania. Badania sprzężeń genetycznych polegające na modelowaniu związku cech otyłości z miejscem genomu ograniczonym przez określone markery genetyczne [15]. Używa się do tego celu banków DNA wielopokoleniowych bardzo licznych rodzin. Zawężanie "gęstości" markerów genetycznych doprowadza do znalezienia genów, które mają duże prawdopodobieństwo udziału w rozwoju danego fenotypu. Dla polimorfizmów mających niewielki wpływ na fenotypowe odzwierciedlenie się cechy zastosowanie tej metody nie daje spodziewanych rezultatów i powoduje wiele sprzecznych wyników zależnych od doboru fenotypowego grupy [85–100].

Spośród 19 opublikowanych w 2004 roku badań, opartych na analizie sprzężeń, 11 opierało się tylko na analizie BMI. Trzy z nich opublikowano na podstawie badań 1702 osób z 330 rodzin (badania Framingham Heart Study) [85–87]. W pierwszym z nich [85] znaleziono sprzężenie znacznie podwyższonych wartości BMI u osób w wieku 40–50 lat z *locus* genowymi zlokalizowanymi na chromosomie 2 pomiędzy markerami: 2p22 (D2S1788), 2p22–p21 (D2S1356), 2p16.3 (D2S1352), chromosomie 3 pomiędzy markerami: 3q23 (D3S1744), 3q26(D3S3053), chromosomie 11 pomiędzy markerami: 11q24.1 (D11S4464), 11q24.3 (D11S912) i 11q25 (D11S2359). W drugiej publikacji z tego samego badania [86] wykazano sprzężenie z BMI *locus* genowych zlokalizowanych na chromosomie 6q23.3 (D6S1009) i 16q12.2 (D16S3253). W trzeciej zaś publikacji [87] u osób poniżej 35. roku życia i BMI powyżej 30 kg/m² wykazywano sprzężenie z chromosomem 13q34 (D13S285) i 19q13.43 (D19S254).

W badaniu, w którym wzięły udział 572 osoby ze 178 rodzin z cukrzycą typu 2, wykazano istotne sprzężenie wysokich wartości BMI z miejscem zlokalizowanym na chromosomie 11q22 (D11S940 i D11S2000) [88].

Badanie przeprowadzone u 803 osób ze 192 rodzin duńskich [89] wykazało silne sprzężenie z *locus* genowym 6p25.1 (Lod>2,13) i 7p15.3 (Lod>2,4).

Analiza sprzężeń pomiędzy wysokimi wartościami BMI a 326 markerami położonymi w obrębie autosomów u 430 osób z 27 rodzin meksykańskich wykazała ewidentne

sprzężenie z *locus* 4p16.1 w pobliżu markera D4S912 ($Lod > 4,5$) i *locus* genowym 2q12.2–q14.3, 7p11.2–q11.2 9q31 i 11p15.5 oraz 11q24.1 [90].

Badanie przeprowadzone w 27 rodzinach amerykańskich pochodzenia afrykańskiego u 277 osób wykazało sprzężenie wysokich BMI z 4q24; 8q21.3; 10q26.3 i 12q24.33 [91].

W badaniach otyłości wśród dzieci w populacji francuskiej wykazano sprzężenia z następującymi regionami mieszczącymi się w obrębie chromosomów 2q33.2–q36.3, 6q22.31–q23.2, 17p13, 15q12–q15.1 [92]. Badanie przeprowadzone w populacji dorosłych Francuzów (447 osób ze 109 rodzin) wykazało sprzężenia z innymi rejonami genomu: 4q34.1 (D4S406), 6q22.31 (D6S462), 17q23.3–q25.1 (D17S944), i 19q13.3–q13.43 (D19S418) [93].

W innych badaniach próbowano analizować nie tylko BMI, lecz także inne cechy otyłości, takie jak zawartość tkanki tłuszczowej, tempo przybierania na wadze z wiekiem, wielkość wskaźnika WHR oceniającego typ otyłości. W badaniu przeprowadzonym u 1297 osób z 260 rodzin oceniano sprzężenia różnych kategorii otyłości, zawartość tkanki tłuszczowej i WHR [94]. Znalezione sprzężenie w regionie 3q11.2; 9q22.33 i 12q24.1 dla $BMI \geq 30$ kg/m^2 ; 7q22.2 12p13.31 dla BMI pomiędzy 27 a 30 kg/m^2 ; 8q13.3 dla $BMI \geq 35$. Analiza ilościowa wykazała natomiast sprzężenie BMI z regionami chromosomów 4q31.1 i 12q24.2, a obwodu bioder i zawartości tkanki tłuszczowej – z 21q22.3.

W badaniu Bogalusa Heart Study podjęto próbę analizy sprzężeń z krzywą przybierania na wadze w obserwacji wieloletniej. W badaniu tym wzięły udział 782 pary rodzeństwa. Wykazano sprzężenie z przyrostem masy ciała w regionach: 1p31.1, 1p12, 5q21.3, 7p12.3, 12p13.2, 12q21.33, 13q21.32 oraz 18p11.3 i z całkowitą masą ciała w regionach 5q23.1, 7p21.2, i 7p14.2. Sprzężenie pomiędzy tempem przybierania na wadze a całkowitą masą znalazło jedynie w *locus* genowym położonym na chromosomie 12 w pozycji q24.1 [95].

Badanie sprzężeń z cechami zespołu metabolicznego przeprowadzono u 897 osób ze 179 rodzin i znaleziono silne sprzężenie ($Lod = 3,71$) z markerami D1S194 i D1S196 zlokalizowanymi na chromosomie 1 w rejonie q23.1–q23.2 [96, 97]. W badaniach Framingham Heart Study przeprowadzonych wśród 2086 osób z 330 rodzin znaleziono sprzężenie obwodu bioder z markerem D2S2976 zlokalizowanym w okolicy *locus* 2p25.3 i markerem D6S1009 położonym w okolicy *locus* 6q23.3 [98].

Sprzężenie pomiędzy ilością przyjmowanego pokarmu ocenianą za pomocą kwestionariusza żywieniowego badano u 514 osób z 99 rodzin populacji białej i 313 osób ze 126 rodzin należących do populacji Afroamerykanów w badaniu Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study [99]. W populacji białej wykazano sprzężenie pomiędzy ilością i jakością spożywanego pokarmu z 1p21.2, 1p13.2, 1p11.2, 1q21, 1q31.1, 12q14.1, i 20q13.13. U Amerykanów pochodzenia afrykańskiego wykazano sprzężenie 1q32.1, 1q43, 12q24.21, 7q11.22. W innych badaniach w populacji Afroamerykanów wykazano natomiast sprzężenie pomiędzy wydatkowaniem energii mierzonym metodą kalorymetryczną a markerem D16S422 zlokalizowanym na chromosomie 16q23.3 [100].

Jak dotychczas (do końca 2005 roku) przeprowadzono i opublikowano wiele badań opartych na tej metodzie. Wykazano w nich 204 sprzężenia z różnymi miejscami genomu,

lecz tylko 9 z nich udało się wykazać w więcej niż jednym badaniu. *Locci* dla genów kandydatów znaleziono na wszystkich chromosomach, oprócz chromosomu Y [40].

Badania asocjacji genotypu ze stopniem otyłości i jej konsekwencjami metabolicznymi pozwoliły na uściślenie zależności pomiędzy genotypem i fenotypem. W badaniach chorób o podłożu wielogenowym napotymano duże trudności związane z liczebnością grupy badanej, która w znaczący sposób wpływa na statystyczną siłę opracowywanych wyników [39, 40].

Do wielogenowych modeli dziedziczenia, które uwzględniają wpływ czynników środowiskowych, stosuje się matematyczne modele wieloczynnikowe. Uwzględnia się w nich nie tylko związek pomiędzy czynnikami genetycznymi i epigenetycznymi, lecz również penetrację cechy zależną od wielu czynników genetycznych i ich wzajemnych relacji [15]. Penetracja cechy jest to odsetek osób chorych spośród wszystkich osób dziedziczących nieprawidłowy allel. Penetracja dla nieprawidłowego allelu może zależeć również od innych zmiennych dodatkowych, np. wieku i płci probanta. Stąd przy prowadzeniu bardziej złożonych obliczeń genetycznych z uwzględnieniem penetracji tworzone są tzw. klasy podatności. Klasy podatności definiuje się przez dodatkowe, niedziedziczne kryteria; każdej klasie odpowiada określone prawdopodobieństwo ujawnienia choroby [15].

Obraz kliniczny choroby u poszczególnych członków tej samej rodziny może być różnie nasilony, a nasilenie nieprawidłowego fenotypu odzwierciedla ekspresja cechy [15].

W tab. 5 przedstawiono aktualny, alfabetyczny spis genów i ich mutacji, które w publikacjach autorów mają najsilniejszy związek z powstawaniem otyłości w różnych grupach etnicznych. Są to mutacje w różnym stopniu zaburzające funkcję szlaków metabolicznych związanych z regulacją przyjmowania (apetytem), magazynowaniem i przetwarzaniem energii. Geny te biorą udział w:

- regulacji apetytu i przyjmowania z pokarmami energii, np. leptyna, receptor leptyny, neuropeptyd Y (*NPY*), receptor dopaminy-2 (*DRD2*), proopiomelanokortyna (*POMC*), receptory melanokortyny (*MCR-3-4*);
- regulacji podstawowej przemiany energetycznej ustroju i termogenezy, np. receptory adrenergiczne (β_2, β_3 -*AR*), białka rozprzegające łańcuch oddechowy (*UCP-1-2*);
- regulacji procesu dojrzewania adipocytów, np. receptory jądrowe *PPAR- γ* (*PPAR- γ*), czynniki transkrypcyjne aktywowane przez wiązanie ze sterolami (ang. *sterol response binding protein – SRBP*), receptor powierzchniowy *CD36* (*CD36*), czynnik transkrypcyjny *FOX-C2* (*FOX-C2*);
- procesach regulacji gospodarki lipidowej i węglowodanowej, np. receptor insuliny (*IR*), substrat receptora insulinowego-1 (*IRS-1*), czynnik nekrozy nowotworu *TNF- α* (*TNF- α*), lipaza lipoproteinowa (*LPL*), białko transportujące estry cholesterolu *CETP* (*CETP*), receptor typu "scavenger", pełniący funkcję wątrobowego receptora HDL (*SR-BI*), apolipoproteina CIII (*apoCIII*), apolipoproteina CII (*apoCII*), apolipoproteina B (*apoB*), apolipoproteina D (*apoD*), apolipoproteina E (*apoE*).

Tabela 5

Polimorfizmy genetyczne, dla których wykazano związek z cechami otyłości. Polimorfizmy będące przedmiotem badania w tej pracy zaznaczono tłustym drukiem (zmodyfikowane wg The Obesity Gene Map [38–40])

GEN	Nazwa	Lokalizacja	Mutacje/polimorfizmy	OMIM	Poz. piśm.
ACP1	kwaśna fosfataza-1	2p25	polimorfizm związany z powstawaniem otyłości w dzieciństwie, zaburzenia lipidowe w NIDDM	171500	101, 102
ADA	dezaminaza adenozyiny	20q12–q13.11	polimorfizm wpływa na stopień otyłości w NIDDM	102700	103
ADRA2	receptor α -2A-adrenergiczny	10q24–q26	polimorfizm wpływa na rozmieszczenie tkanki tłuszczowej	104210	104–106
ADR2B	receptor α -B-adrenergiczny	2p13–q13	polimorfizm (delecja fr. 3-amino-kwasowego) wpływ na podstawową przemianę materii	104260	105, 107
ADRB2	receptor β₂-adrenergiczny	5q31–q32	polimorfizm 27Gln→Glu i 16arg>gly wpływa na powstawanie zaburzeń gospodarki lipidowej w otyłości	109690	104, 108
ADRB3	receptor β₃-adrenergiczny	8p12–p11.2	polimorfizm 64Trp→Arg wpływa na powstawanie otyłości i rozwój insulinooporności	109691	104, 109–122
AGT	angiotensynogen	1q42–q43	polimorfizm 235Met→Thr wpływa na rozwój otyłości i nadciśnienia tętniczego	106150	123, 124
apoA4	apolipoproteina A4	11q23	polimorfizm 347Thr→Ser, i 360Gln→His wpływa na rozwój otyłości i poziom lipemii popożyłkowej	107690	125, 126
apoB	apolipoproteina B	2p24–p23	polimorfizm EcoR1 genu apoB wpływa na rozwój otyłości	107730	127–129
apoD	apolipoproteina D	3q26.2	polimorfizm wpływa jako marker hiperinsulinemii	107740	130
apoE	apolipoproteina E	19q13.32	polimorfizm wpływa na indeks WHR u kobiet obciążonych pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy	269600	131
AR	receptor androgenowy	Xq11.2–q12	polimorfizm wpływa na indeks WHR u kobiet i procent tkanki tłuszczowej	313700	132, 133
ATP1A2	podjednostka A2 ATPazy, Na ⁺ /K ⁺	1q23.1	metabolizm podstawowy, otyłość	602481	134, 135
CAPN10	czynnik wiążący rdzeń	2q37.3	polimorfizm 3'-UTR wpływa na rozwój otyłości		136
CART	peptydowy czynnik transkrypcyjny regulowany przez kokainę i amfetaminę	5q13.1	polimorfizm 1475A→G wpływa na rozwój otyłości	602606	137

GEN	Nazwa	Lokalizacja	Mutacje/polimorfizmy	OMIM	Poz. piśm.
CCKAR	receptor cholecystokininy-A	4p15.2–p15.1	–128G→T; –81 A→G (polimorfizm) wpływa na rozwój otyłości	118444	138
CD36L1	antygen CD36, receptor trombospondyny, receptor HDL	12q24.1–q24.3	polimorfizm w intronie 3 i 5 oraz w eksonie 1 i 8	601040	139
DRD2	receptor dopaminowy D2	11q23	polimorfizm TaqI fragmentu 3' wpływa na rozwój otyłości	126450	140–142
ENPP1	fosfodiesteraza/ektonukleotyda pirofosfataza	6q24.1	polimorfizm K121Q PC-1 nie wpływa na rozwój insulinooporności w populacji hiszpańskiej	17335	143
FATP-1 SLC27A1	białko transportujące długołańcuchowe kwasy tłuszczowe-1	19p13.1	A→G polimorfizm w intronie 8	600691	144
FABP-2	białko wiążące wolne kwasy tłuszczowe-2	4q28–q31	polimorfizm 54A→T	134640	145, 146
FOX-C2	czynnik transkrypcyjny FOX-C2	16q24.1	wpływa na rozwój otyłości i zawartości tkanki tłuszczowej	602402	156
GCK	glukokinaza	7p15.3–p15.1	MODY-2; mutacja wywołuje niską wagę urodzeniową	138079	147
GNAS1	podjednostka S białka Gα		osteodystrofia Albrighta	139320	148
GNB3	podjednostka β ₃ białka G	12p13	polimorfizm 825G→T (otyłość, nadciśnienie)	139130	149–152
GRL	receptor glukokortykoidowy	5q31–q32	insercja 2,2kb (polimorfizm)	138040	153, 154
GYS1	syntaza glikogenu-1 (mięśnie)	19q13.3	mutacje związane z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem i cukrzycą insulinozależną	138570	155
HTR2A	receptor 2A 5-hydroksytryptaminy, (serotoniny)	13q14–q21	polimorfizm –1438G→A	182135	157
HTR2C	receptor 2C 5-hydroksytryptaminy, (serotoniny)	X24	polimorfizm w regionie promotora –95G→A; –759C→T; –697G→C	312861	158, 159
IGF1	insulinowy czynnik wzrostu-1 (somatomedyna C)	12q22–q23	polimorfizm insercyjny	147440	160

GEN	Nazwa	Lokalizacja	Mutacje/polimorfizmy	OMIM	Poz. piśm.
IGF2	insulinowy czynnik wzrostu-2 (somato-medyna A)	11p15.5	polimorfizm insercyjny	147470	161
IGKC	łańcuch kappa immunoglobuliny	2p12		147200	162
INS	insulina	11p15.5	MODY-1	176730	163–167
INSR	receptor insulinowy	19p13.3–13.2	mutacje wywołują: zespół insulinooporności, cukrzycę, leprechaunizm, zespół Rabsona-Mendenhalla	147670	168
IRS1	substrat receptora insulinowego (IRS-1)	2q36	polimorfizm w kodonie 972 IRS wpływa na rozwój otyłości i wyższe stężenia leptyny	147545	169, 170
ISL1	czynnik transkrypcyjny ISL1 (reguluje ekspresję genu insuliny)	5q22.3	polimorfizm wpływa na rozwój otyłości	600366	171
KEL	antygen grupy krwi Kell	7q33	polimorfizm wpływa na rozwój otyłości	110900	172
LDLR	receptor LDL	19p13.3	polimorfizmy RFLP: Taq1-intron4; HincII-ekson12; Avall-ekson13; MspI i NcoI ekson18	143890	173–176
LEP	leptyna	7q31.3	mutacja w kodonie 105arg>trp – jednogenowa przyczyna wystąpienia mutacji; polimorfizm regionu 5', i mikrosatelityzm wpływa na poziom leptyny	164160	177–188
LEPR	receptor leptyny	1p31	transycja G→A w 5'-końcowym odcinku intronu 16 = mutacja jednogenowa przyczyna otyłości; polimorfizmy: K109R, Q223R i K656N wpływa na rozwój otyłości	601007	189–195
LIPE	lipaza hormonozależna (HSL)	19q13.1–q13.2	polimorfizm powtórzeń dwunukleotydowych wpływa na rozwój otyłości	151750	196
LMNA	lamina A/C		rodzina częściowa dystrofia Dunningana; cecha dziedziczona zgodnie z prawami Mendla (mutacja R482Q, 1908T→C;) powoduje zaburzenia w różnicowaniu adipocytów i wpływa na poziom leptyny	150330	197–200
LPL	lipaza lipoproteinowa	8p22	polimorfizm PvuII w intronie 6 i HindII w intronie 8 wpływa na rozwój otyłości i hipertriglicydemii	238600	201–203

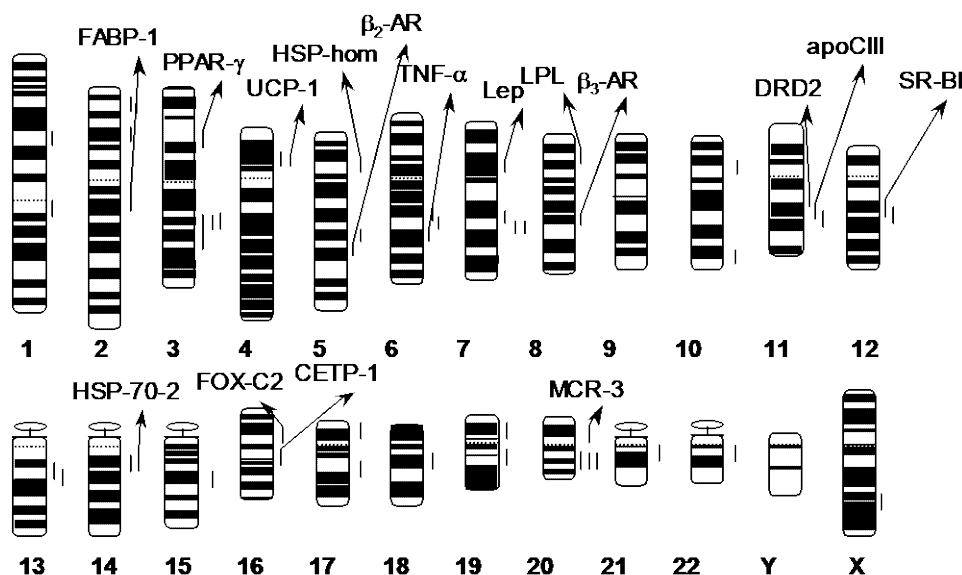
GEN	Nazwa	Lokalizacja	Mutacje/polimorfizmy	OMIM	Poz. piśm.
MCR-3	receptor melanokortyny-3	20q13.2–13.3	insercja 6-nukleotydomowa +2138InsCAGACC sprzyja rozwojowi insulinooporności	155540	204, 205
MCR-4	receptor melanokortyny-4	18q22	częste mutacje dziedziczone autosomalnie dominująco, cechy jednogonowe sprzyjające rozwojowi otyłości wykazano w badaniach Linkage & association	155541	206–213
MCR-5	receptor melanokortyny-5	18p11.2		600042	206
MYO9A	miozyna IXA	15q22–q23	cecha dziedziczona zgodnie z prawami Mendla autosomalnie recesywnie	604875	214
NPY	neuropeptyd Y	7q15.1	7leu→pro (polimorfizm peptydu sygnałowego) – niska masa urodzeniowa i zaburzenia lipidowe w dzieciństwie	162640	215, 216
NPY5R	receptor Y5-neuropeptydu Y	4q31–q32	–28C→T, 94T→C; 432G→A w populacji Indian Pima silnie koreluje z otyłością	602001	217
ORM1	orozomukoid	9q31–q32	polimorfizm wpływa na rozwój otyłości	138600	162
PCSK1	konwertaza proproteiny subtylizyna/keksyna typ 1	5q15–q21	mutacja jednogonowa 483Gly→Arg; INT5 + 4A→C	162150	82
PGD	dehydroge-naza 6-fosfo-glukuronianu	1p36.2–p36.13	polimorfizm wpływa na rozwój otyłości	172200	218
PMM2	fosfomanno-mutaza 2	chr. 16	mutacja dziedziczona zgodnie z prawami Mendla autosomalnie recesywnie. 415G→A; 425G→A = brak eksonu 5 <i>carbohydrate deficient glycoprotein syndrom type 1</i> (letalny w formie homozygotycznej)	601785	218
POMC	proo-pio-melanokortyna	2p23.3	jednogonowa mutacja powoduje kolor mahoniowy włosów, brak ACTH i otyłość	176830	219–221
PON2	paraoksonaza	7q21.3	niska waga urodzeniowa u homozygot 148 AA	602447	222
PPAR-γ	receptor jądrowy aktywowany przez proliferatory peroksyso-mów-gamma	3p25	polimorfizm 12Pro→Ala; mutacja jednogonowa 115 Pro→Gln	601487	223–239
SAH	transporter krótkołańcuchowych kwasów tłuszczo-	16p13.11	A→G polimorfizm w intronie 12, silnie koreluje ze stężeniem triglicerydów, cholesterolu, BMI i WHR oraz	145505	241

GEN	Nazwa	Lokalizacja	Mutacje/polimorfizmy	OMIM	Poz. piśm.
	wych		z nadciśnieniem		
SLC2A3	transporter dopaminy	5p15.33	powstawanie otyłości u palaczy	227810	240
SUR1	Receptor sulfonylo-mocznika-1	11p15.1	polimorfizm wpływa na rozwój otyłości	600509	242
TBX3	czynnik transkrypcyjny T-boks-3	12q24.1	zespół Schnitzela; zespół łokciowo-sutkowy, mutacja dziedziczona zgodnie z prawami Mendla	601612	243–245
THRB	receptor hormonów tarczycy, beta	3p24.3	zespół oporności na hormony tarczycy, mutacja dziedziczona zgodnie z prawami Mendla	190160	246
TNF-α	czynnik nekrozy nowotworów-alfa	6p21.3	polimorfizmy sprzyjające rozwojowi insulinooporności w regionie promotora –857C→T; –308G→A	191160	247–254
TNFRSF1B	białko z rodziny receptorów dla czynnika nekrozy nowotworów-1B	1p36.3–p36.2		191191	255
UCP-1	białko rozprzegające łańcuch oddechowy-1	4q28–q31	polimorfizm regionu promotora –3826A→G	113730	256–263
UCP-2	białko rozprzegające łańcuch oddechowy-2	11q13	polimorfizm del w eksonie 8	601693	264–268
UCP-3	białko rozprzegające łańcuch oddechowy-3	11q13	polimorfizmy: +5G→A –155C→T –439insA –55C→T	602044	269–276

1.5. Wybrane cechy polimorficzne i ich znaczenie dla rozwoju otyłości

W przedstawionej w tab. 5, analizującej postęp badań dotyczących mutacji w genach mających związek z powstawaniem otyłości, wyraźnie widać, że niektóre mutacje powtarzają się w badaniach wielu ośrodków, a niektóre z nich znalazły potwierdzenie tylko w jednej, wybranej grupie etnicznej. W populacji polskiej, jak dotąd, nie prowadzono na szeroką skalę badań zmienności w obrębie genów odpowiedzialnych za powstawanie otyłości. Dlatego też w niniejszej pracy wybrano do analizy 18 wcześniej opisanych mutacji 16 genów, których produkty białkowe biorą udział w różnych szlakach metabolizmu energetycznego ustroju. Dwie z nich to rzadkie mutacje jednogenne (PPAR γ ₂Pro115Gln i LepArg115Trp), a pozostałe to często występujące w populacji

europiejskiej polimorfizmy genetyczne. Badana zmienność dotyczyła zarówno sekwencji kodujących białek (mutacje zlokalizowane w eksonach), jak i sekwencji niekodujących (zlokalizowanych w intronach), oraz sekwencji promotorowych i regulatorowych genów należących do różnych rodzin białek, takich jak: czynników transkrypcyjnych (PPAR- γ FOX-C2), białek szoku cieplnego (HSP-70), białek o charakterze enzymatycznym (LPL), białek strukturalnych lipoprotein (apoCIII), białek cytokin (TNF- α); białek receptorowych (DRD2, MCR-3, SR-BI, β_2 - i β_3 -AR) oraz białek o charakterze transportowym (FABP-1, CETP). W większości przypadków do badania wybrano polimorfizmy o znaczeniu potwierdzonym przez inne ośrodki lub też polimorfizmy, których znaczenie nie było dotąd szeroko komentowane i nie zostało jeszcze potwierdzone przez innych badaczy. Te geny, których znaczenie nie zostało dotychczas potwierdzone, leżą w regionach genomu wykazujących silne sprzężenie z wysokimi wartościami BMI, a kodują one białka należące do szlaków regulujących metabolizm ustroju (ryc. 4) [39, 40].



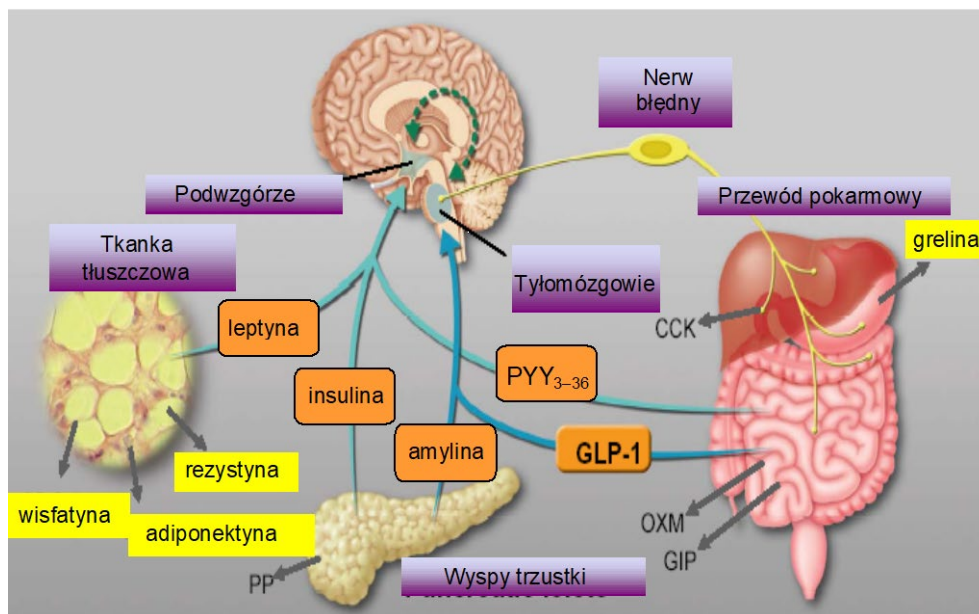
Ryc. 4. Wybrane do badania geny na tle najczęściej publikowanych *locus* genowych sprzężonych z występowaniem otyłości (czarna, pionowa linia) [39, 40]

Przy wyborze genów do badania brano pod uwagę regiony genomu, w których udowodniono sprzężenie z cechami otyłości. Na ryc. 4 przedstawiono schematycznie lokalizację genów wybranych do badania oraz lokalizację najsilniejszych sprzężeń wykazanych w badaniach do końca 2005 roku [40].

1.5.1. Regulacja apetytu. Wybrane do badania mutacje genów białek uczestniczących w regulacji apetytu

Zaburzenia w dostarczaniu pożywienia, okresy długotrwałego głodzenia i braku pokarmu skutkują uruchomieniem długofalowych mechanizmów mających na celu przywrócenie utraconej masy ciała. Kennedy [277] już w 1953 roku sugerował, że zmagazynowany tłuszcz jest sygnałem dla mózgu, informującym o zapotrzebowaniu na energię. Na apetyt u ludzi mają wpływ czynniki emocjonalne, status socjalny i nawyki żywieniowe [278]. Czynniki te modyfikują konserwatywny zintegrowany system kontroli akumulacji energii w tkance tłuszczowej, apetytu, ilości i jakości przyjmowanego pokarmu. W procesie ewolucji ssaki nabyły zdolność do magazynowania nadmiaru przyjętej z pokarmem energii w postaci triglicerydów w tkance tłuszczowej [279, 280].

Na ryc. 5 przedstawiono mechanizmy kontroli apetytu warunkujące zachowanie stałej masy i zrównoważonego bilansu energetycznego.



Ryc. 5. Regulacja homeostazy energetycznej w ośrodkowym układzie nerwowym, zmodyfikowano na podstawie [280]. Integracja sygnałów z przewodu pokarmowego [glukagonopodobnego polipeptydu-1 GLP-1 (ang. *glucagon-like peptide 1*) i GIP-zależnego od glukozy insulinopodobnego peptydu (ang. *glucose-dependent insulinotropic peptide*), greliny, cholecystokininy (CCK), peptydu PYY i oreksogenu], hormonów trzustki (insuliny i amyliny) oraz adipokin wydzielanych z tkanki tłuszczowej (leptyny, wisfatyny i adiponektyny)

W podwzgórzu następuje integracja sygnałów regulujących gospodarkę energetyczną ustroju, pochodzących z tkanki tłuszczowej, trzustki i przewodu pokarmowego, informujących ośrodkowy układ nerwowy o stanie odżywienia organizmu. Następuje tam integracja wszystkich sygnałów mająca bezpośredni wpływ na kontrolę apetytu, regulację aktywności fizycznej, wydatkowanie energii, na metabolizm podstawowy

i aktywność gruczołów wydzielania dokrewnego, mających również wpływ na zdolność organizmu do reprodukcji [280].

Jądro łukowate w podwzgórzu jest szczególnie wrażliwe na czynniki sygnałowe wysyłane przez inne narządy obecne w krążeniu. Tu dochodzą sygnały od tkanki tłuszczowej i układu pokarmowego. Sygnały te wzajemnie się uzupełniają, gdyż insulina i leptyna odpowiedzialne za regulację długoterminowego magazynowania energii są sygnałami mogącymi modyfikować odpowiedź na krótkoterminowe bodźce pokarmowe, pochodzące z przewodu pokarmowego [280].

Jądro łukowate zbudowane jest z dwóch typów neuronów. Jedne produkują AGRP i NPY, a drugie POMC i CART. Pierwsze z nich promują pobieranie pokarmu, a drugie mają działanie przeciwne, hamują apetyt [281]. Insulina jako sygnał endokrynnny hamuje pobieranie pokarmu poprzez stymulację neuronów POMC/CART i hamowanie neuronów AGRP/NPY [282]. Długotrwała równowaga energetyczna jest regulowana przez insulinę, leptynę, amylinę i peptydy przewodu pokarmowego (PYY3-36 i GLP-1). Nerw błędny przekazuje informacje o stanie napełnienia żołądka, a hormony wydzielane przez przewód pokarmowy stymulują pracę jelit, dają uczucie sytości lub głodu w zależności od stanu wypełnienia przewodu pokarmowego oraz wzmagają pracę wydzielniczą trzustki (ryc. 5).

Sygnał do wydzielania insuliny nadawany jest z przewodu pokarmowego przez ulegające wchłanianiu cząsteczki glukozy wolnych kwasów tłuszczowych i niektórych aminokwasów, a także przez hormony wydzielane przez błonę śluzową żołądka lub dwunastnicy (sekretyna, pankreozymina, enteroglukagon), do komórek β układu wyspowego, które w odpowiedzi na ten sygnał (oś jelitowo-trzustkowa) uwalniają do krwi insulinę [283]. Hormon ten przenika do wszystkich tkanek biorących udział w przemianie energetycznej ustroju. Obecność insuliny we krwi i płynie tkankowym sygnalizuje, że ustrój jest w stanie nasycenia pokarmowego, brak insuliny lub też zmniejszenie się jej stężenia sygnalizuje stan głodu. Insulina stanowi więc sygnał wiążący nasilenie czynności trawiennej i wchłaniania składników pokarmowych z ogólnymi potrzebami metabolicznymi ustroju i czynnością różnych jego magazynów energetycznych. Zwiększenie stężenia insuliny we krwi powoduje spichrzanie energii w postaci tłuszczów obojętnych i w niewielkim stopniu w postaci glikogenu i niektórych białek mięśniowych [284].

Zwiększenie insulinemii zapoczątkowuje szereg zjawisk metabolicznych. W obrębie komórek tłuszczowych zwiększa się przepuszczalność błon komórkowych dla glukozy. Glukoza przenika do wnętrza komórek i ulega przemianie do dwuwęglowych fragmentów, które z kolei wykorzystywane są do biosyntezy kwasów tłuszczowych. Zwyżka insuliny we krwi pobudza także wychwytywanie glukozy przez mięśnie szkieletowe i jej przekształcanie się do glikogenu oraz wbudowywanie aminokwasów do białek mięśniowych. Insulina jest również – jak się wydaje – istotnym czynnikiem umożliwiającym transport kwasów tłuszczowych, uwalnianych przez LPL z triglicerydów chylomikronów do adipocytów i ich spichrzanie. Insulina pobudza więc zużycie tkankowe i spichrzanie glukozy, aminokwasów i tłuszczów [283–285].

Obniżenie stężenia insuliny we krwi rozpoczyna ciąg zjawisk metabolicznych przebiegających w kierunku odwrotnym. Tkanka tłuszczowa uruchamia spichrzane dotąd tłuszcze pod postacią kwasów tłuszczowych. Podobne w swoim znaczeniu jest

zjawisko uwalniania aminokwasów z białek mięśniowych oraz glukozy z glikogenu wątrobowego. Glikogen wątrobowy jest względnie niewielkim magazynem energetycznym. Umożliwia on jednak szybkie zwwyżki glikemii w momentach stresu. Wyczerpuje się jednak już po kilku godzinach głodzenia. Do przeżycia dłuższego okresu głodu i utrzymania prawidłowego dopływu glukozy do mózgu konieczna jest glukogeneza z aminokwasów lub innych prekursorów glukozy. Komórka wątrobowa, przekształcając aminokwasy w glukozę, może wykorzystać energię pochodzącą z częściowego utleniania kwasów tłuszczowych do ciał ketonowych, uwalnianych z kolei przez wątrobę do krwi [286].

Glukoza jako główny substrat energetyczny mózgu również sama reguluje apetyt. W jądrze łukowatym zawarte jest 20% aktywności glukokinazy mózgowej, i jak w komórkach β trzustki, system glukokinaza-GLUT-2 odpowiada na zmiany stężeń glukozy poprzez regulację stężenia ATP. Zmiany stężenia ATP w neuronach jądra łukowatego stymulują NPY/AGRP w stanie głodu, a neurony wydzielające POMC w okresie poposiłkowym [287].

Amylina jest 32-aminokwasowym peptydem podobnym do kalcytoniny [288, 289]. Podobnie jak insulina jest uwalniana przez wyspy trzustki, utrzymuje homeostazę glukozy, spowalnia opróżnianie treści żołądka i hamuje uczucie głodu. Przypisuje się jej rolę w powstawaniu otyłości w cukrzycy, gdyż u ludzi z cukrzycową niewydolnością aparatu wyspowego również spada poziom wydzielania amyliny, powodując nieskuteczną regulację apetytu u tych ludzi [290].

W latach 60. XX wieku Perley i Kipnis [291] pokazali, że doustne pobieranie pokarmu wywołuje wyższe wydzielanie insuliny niż dożylnie podanie glukozy. Efekt ten nazwano efektem “wydzielania wewnętrznego” (ang. *incretin effect*), sugerując rolę czynników hormonalnych wydzielanych z jelita w homeostazie glukozy. Najważniejsze w regulacji glukozy są GIP i GLP-1.

Insulinopodobny peptyd zależny od glukozy GIP (ang. *glucose-dependent insulino-tropic peptide*) stymuluje wydzielanie insuliny i reguluje metabolizm tłuszczów [292]. Sekrecja GIP jest stymulowana w obecności glukozy i lipidów. Jego stężenie poposiłkowe jest 10–20 razy wyższe niż na czczo. GIP hamuje wydzielanie soków żołądkowych i reguluje gospodarkę tłuszczową w adipocytach. Stężenie GIP jest niewiele podwyższone u ludzi z cukrzycą typu 2 [293].

Glukagonopodobny polipeptyd 1 GLP-1 (ang. *glucagon-like peptide 1*) wydzielany jest w wyższym stężeniu i reguluje poposiłkowe wydzielanie insuliny zależne od glukozy [294]. GLP-1 syntetyzowany jest przez komórki L jelita krętego i okrężnicy. W badaniach *in vitro* i na zwierzętach wykazano, że GLP-1 powoduje stymulację neogenezy komórek β . Stężenie GLP-1 maleje w okresie poposiłkowym i u ludzi z nietolerancją glukozy [295]. GLP-1 stymuluje wydzielanie insuliny, gdy stężenie glukozy we krwi jest wysokie. Stężenie GLP-1 jest niskie w okresie głodzenia. Posiłek zwierający węglowodany i tłuszcze indukuje wyraźny wzrost stężenia we krwi obu peptydów [296–298]. Zarówno amyлина, jak i GLP-1 regulują wypróżnianie przewodu pokarmowego poprzez spowolnienie przepływu treści żołądkowej do jelita cienkiego. Wydzielanie GLP-1 zwiększa odczuwane uczucie sytości [297, 298].

Za krótkoterminową regulację apetytu odpowiadają regiony tyłomózgowia. Jądro pasma pojedynczego (*nucleus tractus solitarius* – NTS) otrzymuje sygnały od dopro-

wadzających nerwów błędnych (*vagus nerve afferents*), gdzie *area postrema* jest głównym receptorem dla amyliny i GLP-1 [299].

Klasyczne badania pokazują, że w wyniku chirurgicznego zahamowania regulacji apetytu przez przysadkę mózgową tyłomózgowie może przejąć funkcje głównego regulatora przyjmowanych pokarmów [300].

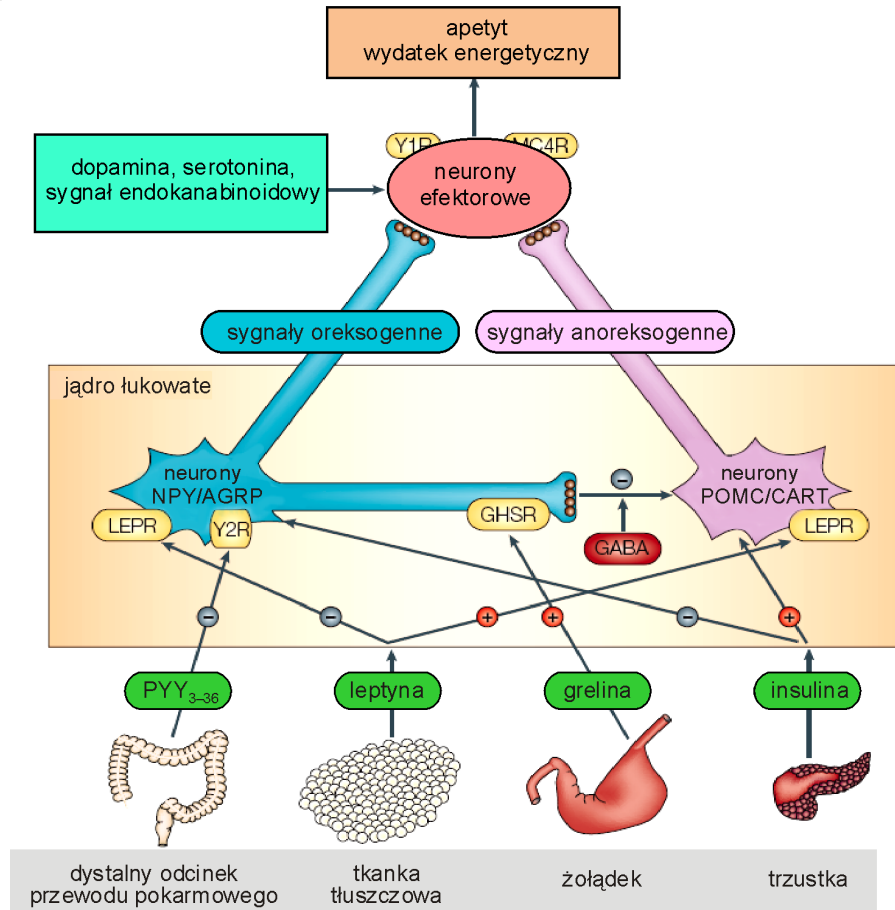
Grelina jest peptydem sygnałowym wydzielanym przez żołądek i dwunastnicę. Stężenie greliny wzrasta bezpośrednio przed posiłkiem i maleje po posiłku [301]. Peptyd YY₃₋₃₆ (PYY₃₋₃₆) wydzielany jest przez dystalny odcinek przewodu pokarmowego w odpowiedzi na wypełnienie pokarmem. Maksimum wydzielania następuje po godzinie od spożycia posiłku. Wiąże się z receptorami Y2 w presynaptycznej części neuronów NPY, hamując przyjmowanie pokarmu. Uczucie sytości wywołuje cholecystokina (CCK) wydzielana również przez przewód pokarmowy w odpowiedzi na posiłek [302].

Jądro łukowate przysadki mózgowej wytwarza różnorodne sygnały do nerwów zstępujących. Wzmaga uczucie głodu przez aktywację neuronów zależnych od MCH (ang. *melanin-concentrating hormone*), oreksyn w bocznej części podwzgórza [302], neuronów wydzielających hormony tyreotropowe (TRH), biorących udział w regulacji osi podwzgórze-przysadka-tarczyca [303] oraz wzmaga uwalnianie kwasu γ -aminomasłowego (GABA) w przestrzeni jądra przykomorowego (*paraventricular nucleus* – PVN), który moduluje sygnał neuronów orekso-anoreksogennych. Dodatkowo na działanie tego systemu mają wpływ sygnały pochodzące od dopaminy, serotoniny i systemów endokannabinoidowych [304] (ryc. 6).

Neurotransmittery i hormony peptydowe wydzielane w przysadce mózgowej i innych regionach ośrodkowego układu nerwowego regulują zachowania i preferencje pokarmowe oraz masę ciała (ryc. 6) [278, 279, 305]. W badaniach na ludziach i zwierzętach wykazano, że dopamina, uczestnicząc w szlaku opioidowym i serotoninowym, odpowiada za doznania smakowe związane z pokarmem [306–309]. Badania z użyciem metody mikrodializy wykazały, że uwalnianie dopaminy w podwzgórze reguluje apetyt przez *lateral hypothalamic area* (LHA) i *ventromedial nucleus* (VMN), mając wpływ na częstotliwość i wielkość spożywanych posiłków [310].

Upodobania smakowe są również kontrolowane przez ośrodkowy układ nerwowy. Odpowiada za nie szlak opioidowy i serotoninowy [311, 312]. Na uczucie głodu i apetyt ma natomiast wpływ szlak dopaminowy [313]. Ważne jest także to, że szlaki serotoninowy i opioidowy mogą regulować aktywność dopaminową układu środkowolimbicznego. Sugeruje to istotną wzajemną zależność pomiędzy potrzebą zjedzenia i określonych upodobań smakowych [314]. Hipoteza ta jest krytykowana przez innych autorów, którzy uzależnienie od jedzenia traktują bardziej jako zjawisko psychologiczne niż jako proces neurofizjologiczny [315]. Połączenie walorów smakowych z apetytem jest związane z uwalnianiem dopaminy w układzie środkowolimbicznym [310]. Stężenie dopaminy jest zależne od jakości bodźca smakowego i jego nowości [316]. Przyzwyczajenie do bodźca następuje w miarę upływu czasu, powodując osłabienie sygnału podczas jedzenia [317]. Uwalnianie dopaminy może być wyuczone przez skojarzenie [318], dzięki czemu bodziec czuciowy może wywoływać wzmoczony apetyt i pobieranie pokarmu [319]. Okazuje się również, że pożywienie uzależnia bardziej osoby otyłe niż

szczupłe, a funkcjonowanie układu dopaminowego różni się w zależności od stopnia otyłości [320].



Ryc. 6. Rola sygnałów regulujących apetyt pochodzących z różnych organów

Na rodzaj i ilość przyjmowanych pokarmów mogą mieć zatem wpływ nie tylko czynniki regulujące zabezpieczenie organizmu w wystarczającą ilość substancji energetycznych, lecz również czynniki mające wpływ na preferencje pokarmowe. Smak, kolor czy temperatura pokarmu odgrywają tu istotną rolę. Preferencje w wyborze pokarmu są bardzo indywidualnym czynnikiem wpływającym na zawartość tkanki tłuszczowej i masę ciała [321].

1.5.1.1. Mutacja w genie leptyny – *LepArg105*→*Trp*

Na współczesne rozumienie kontroli apetytu w regulacji masy ciała wpłynęło odkrycie leptyny i jej mutacji. Część zaburzeń związanych z upośledzeniem szlaku leptyna i jej receptor omówiono powyżej w rozdziale o jednogenowych przyczynach otyłości. Leptyna jest adipocytokiną wydzielaną przez tkankę tłuszczową i działa jako sygnał informujący mózg o rezerwach energetycznych organizmu [322]. Leptyna działa jako

aferentny sygnał dla mózgu, hamując apetyt i wzmagając wydatkowanie energii. Zaburzenie tego sygnału doprowadza często do rozwoju otyłości, cukrzycy i wielu zaburzeń endokrynologicznych. Podobnie do insuliny leptyna jest transportowana przez barierę krew–mózg, gdzie wiąże się do specyficznych receptorów [323]. Poznano przynajmniej 6 izoform receptora leptyny podlegających różnej ekspresji w zależności od tkanki, w której występują [324]. Ekspresja receptorów występuje głównie w przysadce, w neuronach kory mózgowej, mózdzku, naczyniówce oka, splocie nerwowym, płucach, mięśniach szkieletowych, wątrobie, tkance tłuszczowej i rdzeniu nadnerczy [324–328].

Leptyna syntetyzowana jest głównie w tkance tłuszczowej, a niewielkie jej ilości wytwarzane są również przez mięśnie szkieletowe, dno żołądka i łożysko [329, 330]. Leptyna w krążeniu występuje w postaci wolnej lub związanej, działając docelowo na swoje receptory zlokalizowane w mózgu. Znaczenie tego hormonu dla równowagi energetycznej i kontroli apetytu jest ewidentne. Stężenie leptyny rośnie proporcjonalnie do ilości tkanki tłuszczowej, wzrasta w okresie poposiłkowym i maleje w okresie głodzenia. Poziom insuliny, długotrwałe działanie glukokortykoidów, estrogenów i cytokin prozapalnych stymulują produkcję leptyny, natomiast stymulacja adrenergiczna, testosteron i niedobory insuliny hamują jej wytwarzanie [322–328].

Działanie leptyny nie ogranicza się jedynie do kontroli apetytu, niedobór jej powoduje aktywację osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i hamowanie wydzielania hormonów tyreotropowych oraz płciowych [278, 279]. Leptyna jest również regulatorem innych procesów fizjologicznych, takich jak dojrzewanie i rozród [331, 332], gospodarki lipidowej [333], wpływa na regulację objętości spożywanego pokarmu, moduluje percepcję smaku i uczucie zadowolenia po spożyciu pokarmu. Ponadto leptyna stymuluje układ sympatyczny i reguluje metabolizm insuliny, glukozy i triglicerydów, niezależnie od kontroli apetytu [280].

Polimorfizm genu leptyny wykazuje istotny związek z poziomem leptyny w surowicy i z powstawaniem otyłości. W 9 badaniach [178, 179, 181–184, 334–336] sprzężeń przeprowadzonych dotychczas wykazano silną asocjację *locus* genowego leptyny (7q31.3) z poziomem leptyny (w 4 badaniach) [179–182] i z cechami otyłości w 5 badaniach [279, 178–180]. Opisano również 4 przypadki mutacji LepArg105→Trp i 2 przypadki G398→del, które wywołują otyłość jednogenną. Mutacje te znaleziono u osób pochodzenia pakistańskiego i tureckiego [62].

Stężenie leptyny jest wyższe u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, ponadto wykazano również, że koreluje ono dodatnio z wartością ciśnienia tętniczego [337–339]. Badania powszechnie występującego polimorfizmu trinukleotydu w sekwencji flankującej od 3' końca wykazały istotny związek tego polimorfizmu z występującym nadciśnieniem pomimo braku związku z otyłością u pacjentów – nosicieli tej mutacji [338].

1.5.1.2. Polimorfizm w genie receptora dopaminergicznego-2 (DRD2) C→T w regionie regulatorowym od 3' końca

Receptory dopaminergiczne należą do rodziny receptorów związanych z białkami G (*guanine nucleotide-binding regulatory proteins*). Biorą udział w regulacji motoryki,

wydzielania sygnałów neuroendokrynych i emocjonalnych. Są związane z rozwojem schizofrenii, choroby Parkinsona, zespołu Tourette'a i choroby Huntingtona [340].

Dopamina odgrywa ważną rolę w regulacji apetytu i aktywności hormonu wzrostu. Agoniści dopaminy hamują apetyt, a antagoniści (np. bromokryptyna) wzmagają go. W pozytonowej tomografii emisyjnej wykazano, że uwalnianie dopaminy z *dorsal striatum* jest związane z preferencjami w wyborze pożywienia [341–343] i regulacją zadowolenia z przyjmowanego pokarmu [341]. Wykazano odwrotną korelację gęstości receptorów dopaminowych z BMI [320].

Nieliczne wcześniejsze badania pokazały, że warianty alleliczne receptora dopaminergicznego DRD2 mają wpływ na rozwój otyłości i mogą być czynnikiem ryzyka insulinooporności i cukrzycy typu 2 w późniejszym wieku [140]. Osoby posiadające genotyp A1 lub B1 (warianty alleliczne będące w nierównowadze sprzężeń) mają odpowiednio wyższe BMI w stosunku do genotypu A2 ($p = 0,086$ i $0,05$). Występowanie podatnego na otyłość genotypu wiąże się z podatnością na uzależnienia i występuje u 40% otyłych, którzy nigdy nie palili papierosów, u 55% otyłych, którzy rzucili palenie, i u 78% otyłych palaczy [141]. Obniżoną aktywność szlaku dopaminowego obserwuje się w chorobie Parkinsona [344]. Sugeruje się, że mutacja receptora DRD2, opisana powyżej, może mieć związek ze zmniejszonym wydatkiem energetycznym u nosicieli tej mutacji, choć w tych badaniach stwierdzono niewielki wpływ tej mutacji na rozwój otyłości [345].

W innych badaniach wykazano, że polimorfizm receptora DRD2 ma znaczenie w typie rozmieszczenia tkanki tłuszczowej i predyspozycji do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Na podstawie pomiarów grubości fałdów skórnych stwierdzono, że nosiciele allelu A1 mają częściej typ gynoidalny budowy ciała i tym samym otyłość udowo-pośladkową, co wiąże się z mniejszą podatnością na rozwój nadciśnienia tętniczego. Badania te prowadzono w populacji Chińczyków [346].

U normoglikemicznych Japończyków stwierdzono, że genotyp A2 wiąże się ze wzrostem ciśnienia niezależnie od stopnia otyłości [347].

W badaniach opublikowanych na podstawie naszych wcześniejszych wyników w populacji polskiej wykazano, że polimorfizm receptora dopaminergicznego w regionie niekodującym od 3' końca (C→T) odgrywa istotną rolę w rozwoju otyłości i w porównaniu z innymi badanymi w tej pracy polimorfizmami w analizie wieloczynnikowej tylko ten polimorfizm wykazuje istotną statystycznie asocjację ze stopniem otyłości [347].

1.5.1.3. Polimorfizm receptora melanokortyny – MCR-3(G→A), substytucja Ile81Val

Poznano pięć różnych receptorów dla melanokortyn u ludzi (MCR-1 do MCR-5) [204–213]. W badaniach na zwierzętach wykazano, że MCR-4 bierze udział w regulacji łaknienia, a MCR-3 ma swój udział w regulacji zawartości tkanki tłuszczowej [348]. W analizie sprzężeń w wielopokoleniowych rodzinach stwierdzono, że geny receptorów MCR-4 i MCR-5 wyraźnie są związane z fenotypem otyłości olbrzymiej u ludzi [206]. Analiza sprzężeń i badania myszy *knock-out* wyraźnie wykazały, że również MCR-3 może mieć udział w regulacji stopnia otyłości u ludzi i być jednym z "genów kandydatów" w powstawaniu otyłości [204]. W badaniach asocjacji polimorfizmu insercyjnego

12138InsCAGACC genu MCR-3 pokazano, że warianty alleliczne determinowały masę ciała, zawartość i rozmieszczenie tkanki tłuszczowej u ludzi [204].

W regionie regulatorowym od 5' końca receptora dla melanokortyny 3 poznano kilka wariantów sekwencyjnych. Jednakże nie udało się pokazać związku tego polimorfizmu z otyłością. Badania u ludzi sprzężeń z otyłością olbrzymią przeprowadzone dla regionu 20q13.2 wykazały, że prawdopodobny jest również udział innych genów zlokalizowanych w tym regionie [349].

Polimorfizm genu receptora MCR-3 jest o wiele częściej występującym polimorfizmem niż mutacje w MCR-4, a odmiany polimorficzne tego receptora raczej są związane z podatnością na przybieranie na wadze, hiperleptynemią oraz zaburzeniami stosunku glukozy do insuliny. Poznana mutacja w regionie promotora tego genu -239A→G hamuje wiązanie do GATA-4 [204]. Bardzo nieliczne [74–76, 340] są, jak dotąd, badania innych poznanych mutacji tego receptora.

Do naszych badań rodzin z regionu Małopolski wybrano polimorfizm występujący powszechnie w populacji Europejskiej MCR-3(G→A), którego konsekwencją jest substytucja Ile81Val w eksonie 1 receptora melanokortyny 3 [205, 350–352].

1.5.2. Polimorfizmy genów białek uczestniczących w regulacji podstawowego metabolizmu ustroju

1.5.2.1. Polimorfizm genu receptora β_2 -adrenergicznego (β_2 -AR) Gln→Glu w kodonie 27

Wśród genów kandydatów zwiększających ryzyko wystąpienia otyłości, zaburzeń lipidowych i węglowodanowych wymienia się często receptory β -adrenergiczne i ich naturalnie występującą zmienność [353]. Zostały opisane trzy typy receptorów β -adrenergicznych (β_1 -AR, β_2 -AR i β_3 -AR). Receptory β -AR są utworzone z długich łańcuchów białkowych, siedmiokrotnie przenikających przez błonę komórkową, sprzężone z białkiem Gs receptorami metabotropowymi [354]. Ich pobudzenie aktywuje cyklazę adenylową, co prowadzi do wzrostu cAMP w komórce. Receptory β_2 - i β_3 -AR mogą ponadto działać za pośrednictwem białek Gi. Receptory β -AR są pobudzane przez endogenne katecholaminy pochodzące głównie z zakończeń włókien współczulnych, noradrenalinę i uwalnianą z rdzenia nadnerczy adrenalinę [355].

Receptory β_2 -AR występują w tkankach, których metabolizm regulowany jest przez aminy katecholowe i są jednymi z głównych receptorów aktywujących lipolizę tkanki tłuszczowej [356]. Zakłada się, że ich zmienność może odgrywać ważną rolę w rozwoju otyłości [106].

W piśmiennictwie opisano kilka polimorfizmów receptorów β_2 -AR, a najczęściej cytowany jest polimorfizm w sekwencji kodującej (w kodonie 27), wywołujący substytucję Gln27Glu [106, 352]. Wyniki uzyskane w populacji Europejczyków sugerują silną asocjację tego polimorfizmu z rozwojem otyłości, szczególnie u ludzi, którzy wykonują umiarkowany lub niewielki wysiłek fizyczny [106]. Wykazano bowiem, że polimorfizm receptora β_2 ma wpływ na wielkość metabolizmu podstawowego. Ponadto badania Liggetta i wsp. pokazują związek polimorfizmu receptora β_2 -adrenergicznego z rozwojem astmy [357].

Opisywane w tych badaniach modele transgeniczne zawierające rzadką mutację Thr164Ile i dwa powszechnie występujące polimorfizmy Arg16Gly i Gln27Glu potwierdzają znaczący wpływ tych polimorfizmów na aktywność metaboliczną transfekowanych komórek. Nie wykazano jednak zwiększonej częstości występowania żadnej z cytowanych odmian polimorficznych w zależności od fenotypu. Jedynie w badaniach prowadzonych w populacji Szwedów wykazano, że częstość allelu Glu jest mniejsza w grupie osób otyłych [107] i różnica ta była istotna statystycznie w teście χ^2 . Badania te jednakże nie zostały potwierdzone przez innych badaczy [39, 40].

1.5.2.2. Polimorfizm genu receptora β_3 -adrenergicznego (β_3 -AR) Trp→Arg w kodonie 64

Receptory β_3 -adrenergiczne zlokalizowane są głównie w tkance tłuszczowej i biorą udział w procesach lipolizy i termogenezy [358]. Potencjalny związek pomiędzy receptorami tego typu a powstawaniem otyłości został opisany pierwszy raz po odkryciu w populacji francuskiej mutacji tego receptora [109]. Stwierdzono, że u osób w wieku 20–35, które mają mutację Trp64→Arg, występuje znacznie wyższe ryzyko rozwoju otyłości niezależnie od wieku, płci i czasu wolnego, poświęconego na aktywność fizyczną [359]. Mutacja Trp64→Arg ma związek ze zwiększoną masą ciała, określaną BMI i zaburzeniami gospodarki lipidowej u mężczyzn. U kobiet natomiast wykazano interakcję tego polimorfizmu z polimorfizmem LPL-H (*Hind III*) w predyspozycji do rozwoju otyłości [201]. Interakcje tego typu charakterystyczne dla różnych rasowo grup następczą dodatkowych trudności interpretacyjnych.

Polimorfizm Trp64→Arg w genie β_3 -AR jest czynnikiem sprzyjającym otyłości u dzieci japońskich, ale u nich np. w odróżnieniu od innych populacji polimorfizm w genie receptora leptyny Gln223→Arg nie ma większego znaczenia w rozwoju otyłości [122]. Być może różnice rasowe są tu istotnym czynnikiem modyfikującym ze względu na oddziaływania polimorfizmów innych genów na kształtowanie fenotypu występującego w tej rasie. Obecność mutacji Trp64→Arg w populacji japońskiej wykazuje również silną asocjację z wyższymi indeksami masy ciała u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca [118]. Nie wpływa natomiast na zmiany w profilu lipidowym i poziomie glukozy u tych pacjentów. Badania prowadzone w populacji japońskiej wykazały istnienie związku polimorfizmu z występowaniem zawału serca [118].

Ostatnio wykazano również związek polimorfizmu Trp64→Arg z tolerancją glukozy w okresie ciąży. Wyniki tych badań wykazały, że polimorfizm Trp64→Arg jest ważnym czynnikiem predykcyjnym rozwoju cukrzycy podczas ciąży [121]. Te dane stanowią również podstawę do stwierdzenia, że mutacja Trp64→Arg uczestniczy nie tylko we wrażliwości na przybieranie na wadze, lecz również w predyspozycji do wczesnego rozwoju cukrzycy typu 2 [114, 121].

Inni autorzy podają, że mutacja Trp64→Arg zdarza się częściej u osób otyłych, i nie potwierdzają przedstawianego w niektórych pracach związku tej mutacji z podatnością na cukrzycę typu 2 [360]. Związek pomiędzy tą mutacją a rozwojem insulinooporności i hiperinsulinemią odnotowuje się jedynie w badaniach prowadzonych na populacji Japończyków [109, 113, 115, 120, 361].

Wydaje się, że mutacja Trp64→Arg ma związek z otyłością typu brzusznej z równoczesnym obniżonym stężeniem triglicerydów we krwi. Może ona być więc charak-

terystyczna dla fenotypu cechującego obniżoną lipolizę w brzusznej tkance tłuszczowej [117]. Inna grupa badaczy z kolei wykazała, że ryzyko powstawania otyłości u nosicieli mutacji Trp64→Arg zależy w znacznym stopniu od aktywności fizycznej i siedzącego trybu życia [362].

W wielu innych grupach etnicznych potwierdzone zostały silne związki występowania tej mutacji z powstawaniem otyłości. U kobiet żyjących na Jamajce mutacja ta ma wpływ na rozwój otyłości i cukrzycy [363]. W badaniach otyłych par bliźniąt pochodzenia meksykańskiego żyjących w Stanach Zjednoczonych wykazano związek tej mutacji z powstawaniem otyłości [119]. Inne z kolei badania u Norwegów udowadniają, że polimorfizm w kodonie 64 receptora adrenergicznego ma istotne znaczenie w powstawaniu otyłości olbrzymiej, jednakże nie ma wpływu na rezultaty leczenia dietetycznego i inne sposoby leczenia otyłości [114]. Badania w populacji Tajlandczyków pokazały, że mutacja Trp64→Arg, popularnie występująca u tych ludzi, wpływa na całkowitą masę tkanki tłuszczowej, a nie wpływa na procentową zawartość tłuszczu w organizmie i rozwój insulinooporności [364]. W Olivetti Prospective Heart Study wykazano u Włochów, że mutacja Trp64→Arg w receptorze β_3 -AR jest predyktorem tendencji do wcześniejszego przybierania na wadze i rozwoju nadciśnienia tętniczego [365]. U Chińczyków natomiast nie stwierdzono związku tego polimorfizmu z rozwojem nadciśnienia i nietolerancji glukozy. Wykazano tylko korelacje z rozwojem otyłości i ze skutecznością terapii odchudzającej [366, 367]. U Duńczyków w badaniach wczesnych wykazano, że mutacja ta ma związek z otyłością, ale ze względu na rzadkie występowanie w tym regionie homozygot badania te wymagały potwierdzenia [111]. U Finów natomiast wykazano związek, podobnie jak u Japończyków, nie tylko z otyłością, lecz również z wczesnym występowaniem nietolerancji glukozy [109].

Jak widać z przytoczonych powyżej badań, we wszystkich badanych populacjach wykazano związek polimorfizmu z nadwagą i otyłością, ale konsekwencje w postaci insulinooporności i podatności na leczenie różnią się ze względu na przynależność do rasy i grupy etnicznej.

1.5.2.3. Polimorfizm genu białka rozprzegającego łańcuch oddechowy UCP-1 (w sekwencji promotorowej -3826A→G)

W mitochondriach zachodzi proces utleniania komórkowego i wytwarzania energii w postaci ATP w łańcuchu oddechowym. Białka rozprzegające łańcuch oddechowy (ang. *uncoupling protein* – UCP) są jednym z zasadniczych ogniw procesu rozpraszania energii i produkcji ciepła w tkance tłuszczowej [368, 369]. UCP-1-3 należą do rodziny błonowych białek mitochondrialnych, współdziałających z łańcuchem oddechowym. Dzięki zaburzeniu gradientu w poprzek membrany mitochondrium rozprzegają one fosforylację oksydacyjną i przełączają metabolizm komórkowy z funkcji magazynowania energii na jej rozpraszanie i produkcję ciepła [370]. Początkowo uważano, że ekspresja UCP-1 zachodzi jedynie w adipocytach brunatnej tkanki tłuszczowej [371–374]. Jednakże wykazano, że UCP-1 występuje również w innych tkankach [375], co sugeruje istnienie homologów tego białka. Występowanie mRNA dla UCP-2 (59% homologii UCP-1) wykryto w mięśniu sercowym, białej i brązowej tkance tłuszczowej, mięśniach szkieletowych, nerkach, komórkach wątroby, płucach, łożysku, wyspach β

trzustki i komórkach układu immunologicznego. Pomimo występowania mRNA nie wykryto białka UCP-2 w mięśniu sercowym, wątrobie i brunatnej tkance tłuszczowej [376]. UCP-3 występuje jedynie w brunatnej tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych (wykazano 59% homologii do sekwencji UCP-1 i 72% do UCP-2) [377].

Ekspresja UCP-1 jest indukowana przez stymulację układu sympatycznego bodźcem termicznym, takim jak np. chroniczna ekspozycja na zimno [378, 379]; hormonalnym – poprzez hormony tarczycy [380, 381] i insulinę [356–358] oraz przez pochodne kwasu retinowego [380, 382]. Ekspresja UCP-1 może być zahamowana przez terapię glukokortykoidami [383].

Eksperymety na zwierzętach pokazują, że proces rozprzęgania energii przez UCP-1 nie prowadzi bezpośrednio do wzrostu temperatury, ale do utylizacji nadmiaru energii [326]. Ostatnie badania potwierdziły rolę UCP-1 w regulacji masy ciała u gryzoni, jednakże funkcja ludzkich homologów tych białek nie jest nadal do końca poznana [384–386].

Dystalny odcinek promotora UCP-1 zawiera miejsce polimorficzne, w którym często występuje substytucja adeniny na guaninę w pozycji –3826 [387, 388]. Polimorfizm sekwencji promotorowej może być związany ze zmianą aktywności transkrypcyjnej danego genu, gdyż może podlegać odmiennej regulacji na etapie transkrypcji poprzez czynniki regulatorowe i represorowe. Ekspresja UCP-1 na poziomie molekularnym może być regulowana przez składniki pożywienia poprzez istnienie w promotorze tego genu odcinka odpowiadającego na bodziec kwasu retinowego i elementu odpowiadającego na receptory PPAR- γ znajdujące się odpowiednio w odcinku proksymalnym i dystalnym promotora UCP-1 [389–392].

W badaniach wykazano, że poziom ekspresji UCP-1 w tkance tłuszczowej różni się w różnych, zależnych od genotypu liniach komórkowych [393]. U osób z allelem G ekspresja UCP-1 jest również niższa [393]. Związek ekspresji genu UCP-1 z otyłością sugeruje również obserwowana, zahamowana ekspresja UCP-1 u osób bardzo otyłych [394]. Inne badania z kolei pokazały, że osoby posiadające allel G są bardziej odporne na utratę masy ciała, wywołaną leczeniem dietetycznym [256, 260], a otyłe kobiety nosicielki allelu G szybciej przybierają na wadze [395]. Związek ze współistniejącą insulinoopornością i cukrzycą wykazano w jednej z prac [257], nie zostało to jednak potwierdzone przez innych badaczy [396–400].

Zestawienie dotychczasowych badań w różnych grupach etnicznych nad związkiem polimorfizmu –3826 A→G w sekwencji promotora UCP-1 z powstawaniem i rozwojem otyłości przedstawia tab. 6.

Tabela 6

Zestawienie badań polimorfizmu –3826 A→G UCP i jego znaczenia

Liczba badanych	Populacja	Znaczenie	Piśmiennictwo
261	Quebec Family Study	Przybieranie na wadze	377
163	Francuzi	Oporność na leczenie dietetyczne	256
329	Francuzi (otyłość olbrzymia)	Przybieranie na wadze	395
380	Zdrowi przedstawiciele rasy kaukaskiej	Nie wykazano związku z otyłością	397
985	Szwedzi	Nie wykazano związku z otyłością	259
310	Finowie	Nie wykazano związku z insulinoopornością	196
282	Finowie	Nie wykazano związku z otyłością	239
39	Belgowie (otyłość olbrzymia)	Przybieranie na wadze w młodości	401
153	Przedstawiciele rasy kaukaskiej (otyłość olbrzymia)	Cholesterol HDL	394
1020	W losowej próbie populacji Niemców	Brak asocjacji z otyłością, poziomem cholesterolu, leptyny, insuliny	402

W publikacjach cytowanych powyżej nie znaleziono opisu różnic pomiędzy częstością występowania odmian polimorficznych tego genu w zależności od płci i stopnia otyłości.

1.5.3. Polimorfizm genów białek uczestniczących w przemianach gospodarki lipidowej

1.5.3.1. Polimorfizm lipazy lipoproteinowej (LPL) w intronie 6 (LPL-P) i 8 (LPL-H)

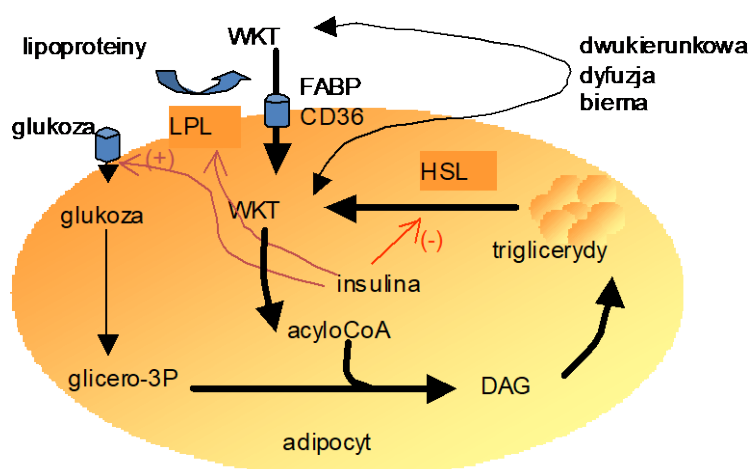
Wewnątrzustrojowej degradacji podlegają zarówno lipidy spożywane wraz z pokarmem, jak i ich wewnątrzustrojowe zasoby zgromadzone w tkance tłuszczowej. Lipaza lipoproteinowa śródbłonna naczyń (LPL) katalizuje reakcję hydrolizy triglicerydów, uwalniając wolne kwasy tłuszczowe i glicerol z lipoprotein krążących w łożysku naczyniowym. Bierze ona udział w katabolizmie chylomikronów, VLDL i IDL w naczyniach krwionośnych tkanek pozawątrobowych, tkanki tłuszczowej i mięśni (mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych) [403]. Jeżeli LPL zostanie uaktywniona w naczyniach tkanki tłuszczowej, triglicerydy uwolnione z lipoprotein wędrują do komórek tłuszczowych, gdzie ulegają zmagazynowaniu. Inaczej natomiast kształtuje się sytuacja przy zwiększonej aktywności LPL w tkance mięśniowej. W wyniku działania tego enzymu w mięśniach uwolnione z triglicerydów wolne kwasy tłuszczowe nie są magazynowane, lecz spalane, co sprzyja zmniejszaniu zasobów tłuszczowych w organizmie.

Aktywatorem tego enzymu jest apolipoproteina CII, heparyna i glikozaminoglikany, które wiążą LPL do komórek śródbłonna. Dożylnie podanie heparyny osobom zdrowym na czczo powoduje bardzo szybkie pojawienie się aktywności lipolitycznej [403]. Ak-

tywność LPL w naczyniach krwionośnych tkanki tłuszczowej wzrasta wraz ze wzrostem stężenia insuliny we krwi, jest skorelowana dodatnio ze stopniem insulinooporności [404–406]. Wzrasta również po dożylnym podaniu glukozy bądź insuliny [407].

Aktywność LPL jest hamowana przez apoCIII, jak i przez siarczan protaminy [408]. Całkowity brak aktywności poheparynowej LPL jest charakterystyczną cechą hiperlipoproteinemii typu I [408].

Aktywność LPL jest wyższa u kobiet, obniża się wraz z wiekiem u obu płci [409]. Znaczenie lipazy lipoproteinowej w patomechanizmie otyłości pokazuje schematycznie ryc. 7.



Ryc. 7. Schemat przemian wolnych kwasów tłuszczowych w komórce tkanki tłuszczowej. WKT – wolne kwasy tłuszczowe; FABP – białko transportujące wolne kwasy tłuszczowe; HSL – hormonozależna lipaza adipocytów (E.C. 3.1.1.3); LPL – lipaza lipoproteinowa (E.C. 3.1.1.34); DAG – dwuacyloglicerol; (+) aktywacja; (-) hamowanie

Tkanka tłuszczowa jest największym organem magazynującym energię w organizmie (10–15 kg tłuszczu u szczupłej osoby, co jest równoważne 135 000 kcal lub zawartości energetycznej 200 posiłków). 95% triglicerydów organizmu jest zawarte w tkance tłuszczowej i tylko niewielki procent w wątrobie i mięśniach [393, 409]. Mniej niż 0,1% lipidów zawarte jest we krwi krążącej, ale w większości zasoby tkanki tłuszczowej pochodzą z zawartych w pożywieniu triglicerydów dostarczanych z krwią w postaci VLDL i chylomikronów [410].

W okresie między posiłkami insulina aktywuje hormonozależną lipazę adipocytów HSL (ryc. 7), która uwalnia kwasy tłuszczowe i glicerol, aby zaopatrzyć inne organy w potrzebną energię. Niewielkie ilości kwasów tłuszczowych syntetyzuje *de novo* wątroba i tkanka tłuszczowa na drodze lipogenezy z glukozy [411–415]. Dieta bogatowęglowodanowa zwiększa wątrobową lipogenezę kilkakrotnie (2–4 razy) [416–419]. Uwalniane z tkanki tłuszczowej wolne kwasy tłuszczowe wiążą się z albuminą i są wykorzystywane w miarę potrzeb przez mięśnie (oksydacja), wątrobę (oksydacja, synteza triglicerydów, wydzielanie VLDL) i magazynowane przez adipocyty (reestryfikacja do triglicerydów). Metabolizm adipocytów (uwalnianie WKT i magazynowanie

triglicerydów) jest regulowany na drodze hormonalnej przez insulinę i katecholaminy oraz przez czynniki pokarmowe (stan po- i przedposiłkowy) oraz ćwiczenia fizyczne [412–414]. Aktywność lipazy lipoproteinowej w naczyniach krwionośnych adipocytów jest wysoka w otyłości. Pomimo utraty masy ciała podczas odchudzania aktywność lipazy pozostaje podniesiona, organizm próbuje w ten sposób zabezpieczyć zmagazynowane triglicerydy podczas głodzenia i uzupełniać je podczas karmienia [415]. Lipaza w mięśniach jest regulowana odwrotnie niż lipaza adipocytów [406]. Wysiłek fizyczny zwiększa aktywność LPL w mięśniach i zmniejsza aktywność lipazy w adipocytach, ułatwiając tym samym odchudzanie [414]. Jak się okazuje, na korzystny wzrost aktywności LPL w tkance mięśniowej wpływają przede wszystkim hormony, takie jak: adrenalina, noradrenalina, glukagon oraz kortykosteroidy, których poziom znacząco wzrasta w okresie pracy mięśniowej oraz stanu głodzenia. Jak wynika z badań, lipaza lipoproteinowa jest szczególnie aktywna podczas wysiłków tlenowych. Z tego też tytułu wysiłek fizyczny (głównie aerobowy) oraz dieta z ograniczoną podażą kalorii ma ogromne znaczenie w redukowaniu wewnątrzustrojowych zasobów tłuszczu [414].

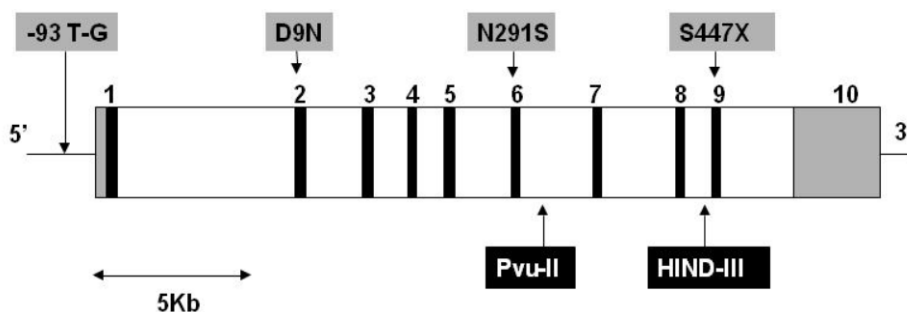
Zawartość triglicerydów w tkance tłuszczowej zależy w dużym stopniu od aktywności lipazy lipoproteinowej dostarczającej substrat w postaci wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) z triglicerydów, chylomikronów i VLDL [413]. Ekspresja i aktywność lipazy lipoproteinowej są wysokie w okresie poposiłkowym, szczególnie po posiłku zawierającym węglowodany. Ogromny wpływ na aktywność LPL, zarówno w mięśniach, jak i w tkance tłuszczowej, ma insulina. Hormon ten, którego poziom znacząco wzrasta po spożyciu węglowodanów, ma zdolność silnego hamowania LPL w tkance mięśniowej oraz uaktywniania go w obrębie komórek tłuszczowych, co sprzyja powstawaniu niekorzystnych proporcji w składzie ciała.

Triglicerydy zgromadzone w komórkach tłuszczowych, podobnie jak lipoproteiny, mogą ulegać rozpadowi do kwasów tłuszczowych przy udziale hormonozależnej lipazy adipocytów (HSL). Na jej aktywność ogromny wpływ wywierają hormony, szczególnie adrenalina, glukagon, hormon wzrostu, glikokortykosteroidy. Jak wiadomo, największy wzrost wydzielania tych hormonów obserwuje się podczas pracy mięśniowej, dlatego wysiłek fizyczny odgrywa ogromną rolę w procesie rozpadu triglicerydów tkanki tłuszczowej. W komórkach tkanki tłuszczowej insulina nasila powstawanie nowych kwasów tłuszczowych oraz uaktywnia ponowne tworzenie triglicerydów. Jest to więc kolejny dowód przemawiający za niekorzystnym oddziaływaniem insuliny na gospodarkę tłuszczową w organizmie [406–414].

Pobieranie z krwiobiegu kwasów tłuszczowych zależy od ich budowy chemicznej. Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe w przeciwieństwie do krótkołańcuchowych nie mogą być transportowane w poprzek błony adipocytu na zasadzie dyfuzji biernej. Wymagają wyspecjalizowanych białek transportujących: CD36 – translokazy kwasów tłuszczowych [420] i białka wiążącego wolne kwasy tłuszczowe (FABP) [421, 422].

Gen lipazy lipoproteinowej (ryc. 8) jest zlokalizowany na chromosomie 8p22 i zajmuje 30kpz [423–425]. Cechuje go dość duża zmienność, choć większość mutacji jest stosunkowo rzadka w populacji [426, 427]. Opisano ponad 50 mutacji prowadzących do utraty funkcji białka, wywołujących rodzinną chylomikronemię, której występowanie jest rzadkie i spotyka się około 1:1 000 000 osób w populacji europejskiej [428]. Najczęściej występuje polimorfizm identyfikowany enzymem restrykcyjnym

Hind III, zwany LPL-H, którego przyczyną jest zamiana T→G w intronie 8 [429], oraz polimorfizm identyfikowany enzymem restrykcyjnym *Pvu II*, zwany LPL-P, którego przyczyną jest zamiana C→T w intronie 6. Analizę danych z piśmiennictwa, wykazujących wpływ badanych polimorfizmów intronowych LPL-P i LPL-H na rozwój otyłości, przedstawia tab. 7. Jak wynika z tych danych, te dwa polimorfizmy są związane ze zdolnością do akumulacji estrów cholesterolu w tkance tłuszczowej i ze zwiększoną zawartością lipidów i lipoprotein we krwi, a w konsekwencji z dodatkowym ryzykiem rozwoju miażdżycy i cukrzycy typu 2 [203, 430–435]. Ponieważ obydwa polimorfizmy występują w sekwencji intronowej, niektórzy autorzy sugerują, że mutacje te są tylko markerami genetycznymi współwystępującej mutacji powodującej zmianę sekwencji aminokwasowej enzymu bądź też innej umiejscowionej w części promotorowej genu [436].



Ryc. 8. Schemat niektórych poznanych funkcjonalnych mutacji w genie lipazy lipoproteinowej i miejsce występowania badanych polimorfizmów

Tabela 7

Analiza opublikowanych badań w różnych grupach etnicznych dotyczących związku polimorfizmu LPL-H i LPL-P z rozwojem otyłości i jej konsekwencji

Piśmiennictwo	Populacja	Częstość homozygot i heterozygot			Obserwacja, znaczenie
		T/T	T/G	G/G	
437	52 mężczyzn z okolic Québec, Kanada polimorfizm LPL-H	53,8%	44,2%	2%	Polimorfizm LPL-H może wzmagać dyslipidemię w otyłości.
438	457 mężczyzn z populacji generalnej z Danii polimorfizm LPL-H i LPL-P	LPL-H+ 0,717 (T) LPL-P+0,464 (C)			Polimorfizm LPL-P i LPL-H wpływa na wzrost stężenia triglicerydów i spadek stężenia cholesterolu HDL.
439	342 kobiety 341 mężczyzn polimorfizm LPL-H	LPL-H+(T) 0,71 u kobiet i 0,66 u mężczyzn			Polimorfizm ten wywiera wpływ na stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL.

1.5.3.2. Polimorfizm apolipoproteiny CIII (*apoCIII*) w pozycji 3238 w odcinku regulatorowym 3'

Apolipoproteina CIII (*apoCIII*) jest składnikiem chylomikronów, VLDL i HDL [440]. Synteza tego białka następuje w wątrobie i częściowo w jelicie. *ApoCIII* jako inhibitor lipazy lipoproteinowej jest ważnym regulatorem stężenia triglicerydów we krwi [441, 442]. Wykazano również, że *apoCIII* hamuje wiązanie lipoprotein zawierających apoE do receptora LRP w komórkach wątroby [408].

Gen *apoCIII* został zmapowany na chromosomie 11 w *locus* 11q23.3, gdzie graniczy z genami apolipoproteiny AI i AIV [408]. Badania ostatnich lat wykazały, że istnieje silne sprzężenie pomiędzy 5 poznanymi polimorfizmami w regionie promotorowym tego genu z polimorfizmem restrykcyjnym *SstI* w regionie regulatorowym końca 3'. Polimorfizmy te występują we fragmencie regulatorowym wrażliwym na insulinę (IRE), powodującym ujemną regulację aktywności transkrypcyjnej genu *apoCIII* przez insulinę. Polimorfizm w regionie promotora i w odcinku regulatorowym na końcu 3' tego genu ma znaczenie w regulacji stężenia triglicerydów [440]. Polimorfizm restrykcyjny *SstI* jest mutacją wywołaną przez substytucję nukleotydu cytozynowego przez nukleotyd guaninowy w pozycji 3238 regionu regulatorowego końca 3' tego genu. Jest związany z niższymi obserwowanymi stężeniami triglicerydów, cholesterolu i niższymi stężeniami *apoCIII*, co wiąże się z obniżonym ryzykiem wystąpienia miażdżycy [443].

Badania udowodniły silny związek podwyższonego stężenia *apoCIII* ze zwiększonymi stężeniami triglicerydów u ludzi [443, 444]. Wiele badań pokazuje również silną asocjację pomiędzy polimorfizmem restrykcyjnym *SstI* w genie *apoCIII* z hipertriglicydemią w populacji rasy białej i u Arabów [445–447].

1.5.3.3. Polimorfizm transportera kwasów tłuszczowych (*FABP-1*) 48A→G w intronie 8

Rodzina białek wiążących kwasy tłuszczowe (ang. *fatty acid binding proteins* – FABP) to białka transportujące kwasy tłuszczowe (WKT) do komórek, głównie mięśniowych, gdzie ulegają one β-oksydacji (termogeneza), lub do adipocytów w celu ich akumulacji [448].

W białej tkance tłuszczowej u ludzi zachodzi ekspresja trzech białek transportujących kwasy tłuszczowe. Są to: receptor CD36 (homologiczny do mysiej translokazy kwasów tłuszczowych – ang. *fatty acid translocase* – FAT); białko transportujące kwasy tłuszczowe (ang. *the fatty acid transport protein* – FATP) oraz białko wiążące kwasy tłuszczowe (ang. *fatty acid binding protein* – FABP) [449]. FABP zlokalizowane jest po zewnętrznej części błony komórkowej, natomiast FATP i CD36 w jej środkowej warstwie. Najnowsze badania pokazują, że FATP ma własności katalityczne, ułatwiające połączenie kwasów tłuszczowych z CoA i utworzenie acyloCoA [450]. Powstaje w ten sposób gradient WKT w poprzek membrany adipocytów. CD36 może transportować kwasy tłuszczowe z wnętrza adipocytów na zewnątrz bądź w odwrotnym kierunku, a kierunek transportu jest zależny od położenia CD36 we wnętrzu błony komórkowej i stężenia insuliny. Mechanizm regulacyjny tego procesu nie jest do końca poznany i prawdopodobnie jest regulowany przez aktywację kinazy 3-fosfo-inozytolu (kinazy PI3) [451].

Gen *FABP-1* jest u człowieka zlokalizowany w regionie p11 na chromosomie 2. Często występująca u Europejczyków mutacja A→G w intronie 8 przyczynia się do defektu transportu dokomórkowego WKT, upośledzając w ten sposób metabolizm energetyczny ustroju [144].

Inna poznana mutacja T54 w *FABP-2* (jelitowa izoforma tego białka), badana w australijskiej populacji Aborygenów, powoduje różnice genotypowe we wchłanianiu tłuszczów i zmiany w ich metabolizmie [145]. Ta sama mutacja u Japończyków powoduje nadmierną akumulację podskórnej tkanki tłuszczowej i rozwój insulinooporności [146].

Potwierdzają to również inni autorzy na podstawie swoich badań, że mutacje w regionie 5' genu *FABP-2* zaburzają jego aktywność transkrypcyjną i wywołują zmiany metabolizmu lipidów, wpływając na ich nadmierną akumulację [452].

Badania dotyczące zmienności w genie *FABP-1* są nieliczne i wskazują na zaburzenia w transporcie lipidów oraz zaburzoną homeostazę energetyczną, prowadzącą do otyłości, w szczególności u kobiet [144].

1.5.3.4. Mutacja genu receptora "scavenger" typu B (SR-BI) w C→T w eksonie 8 typu silent (Arg)

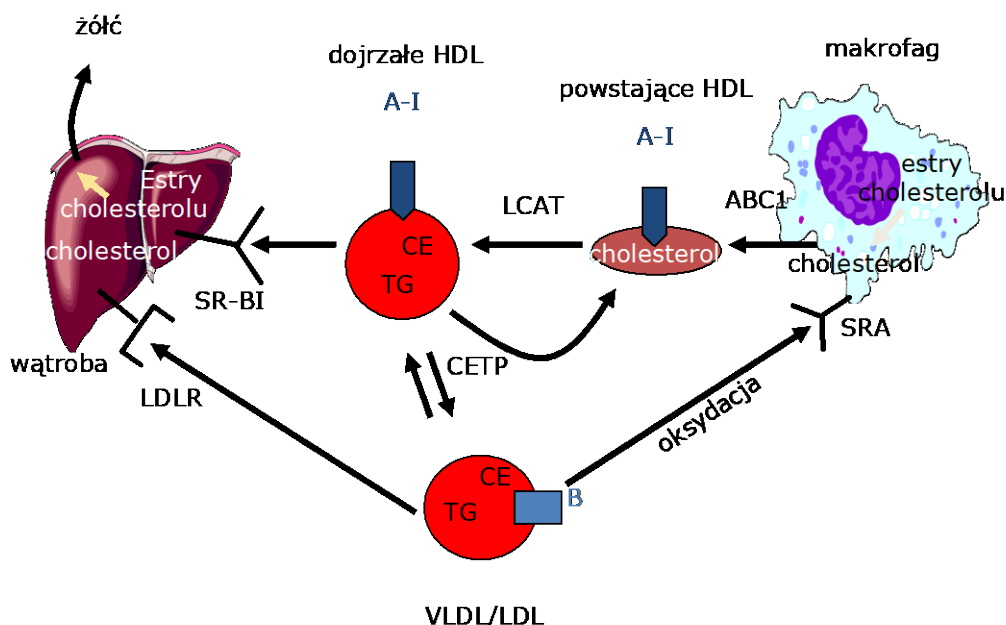
Receptor "scavenger" typu B jest receptorem dla lipoprotein, znajdującym się na powierzchni komórek wątroby, nadnerczy, jąder i jajników [408, 409]. Jest on uważany za specyficzny receptor dla HDL zarówno na komórkach wątroby, jak i tkankach odpowiedzialnych za steroidogenezę (ryc. 9). SR-BI jest receptorem odpowiedzialnym za końcową fazę "transportu zwrotnego cholesterolu". Jego polimorfizm może wywierać wpływ na różnice międzysobnicze w stężeniu lipoprotein HDL, będące miarą zagrożenia miażdżycą [453]. Autorzy sugerują również, że receptor SR-BI bierze udział w jelitowym transporcie lipoprotein i może regulować lipemę poposiłkową. Regulując wchłanianie substancji energetycznych z przewodu pokarmowego, może mieć wpływ na regulację masy ciała [454]. Inna powszechnie występująca mutacja tego receptora w eksonie 1 (G→A) wpływa na obniżenie stężenia triglicerydów w przebiegu testu obciążenia lipidami [454]. Gen receptora SR-BI jest zlokalizowany na chromosomie 12 w pozycji 24.31, w której w badaniach sprzężeń znaleziono sprzężenie o Lod score>2 [40, 453].

1.5.3.5. Polimorfizm genu białka transportującego estry cholesterolu (CETP) w intronie 1 G→A

Białko transportujące estry cholesterolu (ang. *cholesteryl ester transport protein* – CETP) odgrywa istotną rolę w metabolizmie lipoprotein. CETP jest białkiem surowiczym o masie molekularnej 74 000 kDa i o aktywności transferazy. CETP uwalnia estry cholesterolu z lipoprotein HDL i transportuje je do lipoprotein bogatych w apoB (LDL, VLDL), wymieniając je na triglicerydy (ryc. 9). Odgrywa więc znaczącą rolę nie tylko w metabolizmie cholesterolu, lecz i triglicerydów, usuwając je z lipoprotein VLDL [455].

Gen *CETP* zlokalizowany jest na chromosomie 16 w pozycji q21. W miejscu tym w badaniach HERITAGE zaobserwowano istotne sprzężenie z BMI [40].

Mutacja powodująca całkowity brak CETP współwystępuje z bardzo wysokimi stężeniami cholesterolu HDL [455]. Gen białka CETP jest bardzo polimorficzny. Znalaziono wiele mutacji w regionach regulatorowych tego genu. Jedną z najczęściej cytowanych jest mutacja w intronie 1. Mutacja ta związana jest z obniżoną aktywnością białka CETP, zwiększeniem stężenia cholesterolu HDL i obniżeniem stężenia cholesterolu we frakcji LDL [456]. Pokazano również, że allel A polimorfizmu intronowego w intronie 1 białka CETP jest związany z wyższymi stężeniami triglicerydów podczas lipemii poposiłkowej [456].



Ryc. 9. Schemat udziału białka transportującego estry cholesterolu (CETP) i receptora SR-BI w transporcie cholesterolu i triglicerydów pomiędzy lipoproteinami. ABC1 – receptor dla lipoprotein HDL na komórkach obwodowych; LCAT – acylotransferaza lecytyna:cholesterol; LDLR – receptor dla lipoprotein LDL; CE – estry cholesterolu; TG – triglicerydy; B – apolipoproteina B; SRA – receptor obwodowy typu "scavenger"

1.5.4. Polimorfizmy genów białek uczestniczących w regulacji gospodarki węglowodanowej

1.5.4.1. Polimorfizm genu *TNF-α* w pozycji –308 G→A sekwencji promotora

Jak wynika z wcześniejszych badań, cytokiny prozapalne wpływają na zaburzenie sygnału insulinowego, stąd też utrwalilo się przekonanie, że geny tych cytokin mogą być "genami kandydatami" dla rozwoju insulinooporności. Podanie dożylnie czynnika nekrozy nowotworu α (ang. *tumour necrosis factor alpha* – *TNF- α*) powoduje rozwój insulinooporności [457]. Ponadto obserwowany wysoki poziom *TNF- α* w surowicy krwi [458] oraz nadekspresja tego czynnika w tkance tłuszczowej [459] i mięśniach szkieletowych [460]

współwystępują z zaburzeniem w działaniu insuliny. Ekspresja *TNF- α* występująca pierwotnie w adipocytach jest również podwyższona w otyłości [461].

Gen *TNF- α* jest zlokalizowany na chromosomie 6 w regionie 31.3, gdzie zaobserwowano silne sprzężenie z otyłością, insulinoopornością i zawartością tkanki tłuszczowej [40].

Powszechnie występujący polimorfizm regionu promotorowego *TNF- α* (-308 G→A) jest często cytowany w piśmiennictwie jako czynnik genetyczny związany z rozwojem otyłości i insulinooporności [255, 462–464]. Wykazano, że polimorfizm promotorowy -308→GA wpływa na mierzone w surowicy krwi stężenie TNF- α i leptyny [462, 463]. Inni badacze z kolei nie wykazują tak silnego związku pomiędzy insulinoopornością a mutacją w promotorze *TNF- α* [465, 466]. Istotna jest natomiast, co podkreślają liczne badania, rola TNF- α jako czynnika regulującego metabolizm w adipocytach [467] i ich podstawową funkcję związaną z magazynowaniem lipidów [180, 249, 250, 468].

W badaniach ostatnich lat wykazano, że rzadki allel A (w polimorfizmie promotora w pozycji -308 G→A) genu *TNF- α* występuje częściej u otyłych niż u szczupłych ludzi i wiąże się ze zwiększoną ekspresją tej cytokiny w tkance tłuszczowej, mając znaczenie w zwiększeniu masy tej tkanki i w rozwoju insulinooporności [468]. Inni autorzy z kolei zwracają uwagę na zwiększenie udziału procentowego tkanki tłuszczowej w organizmie i podwyższone stężenie leptyny, charakterystyczne dla stanów insulinooporności u nosicieli allelu A [249].

W pracach innych badaczy wykazano związek tego polimorfizmu z obniżeniem poziomu HDL i związane z nim zwiększone ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej i insulinooporności [464]. Zwraca się również uwagę na zwiększone ryzyko zapadalności na chorobę niedokrwinną serca związaną z polimorfizmem *TNF- α* [250].

Homozygotyczny genotyp AA w pozycji -308 promotora jest ważnym czynnikiem genetycznym rozwoju otyłości u kobiet [180, 253], ale nie u mężczyzn. Inne poznane polimorfizmy promotora tego genu w pozycjach -863 i -1,013 nie mają wpływu na rozwój cukrzycy, natomiast polimorfizm -857T ma również wyraźny związek z rozwojem cukrzycy u otyłych [251].

Szeroko zakrojone badania w populacji Kanadyjczyków pochodzenia francuskiego, oparte zarówno na analizie sprzężeń, jak i na badaniach asocjacji, wykazały, że polimorfizm *TNF- α* ma związek nie tylko z powstawaniem otyłości, lecz również z rozwojem nadciśnienia tętniczego. W dodatku wykazano, że istnieje silny związek pomiędzy płcią a rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej u ludzi z różnymi genotypami tego genu [253].

Badania wciąż nie dają jasnej odpowiedzi na pytanie, czy opisywany polimorfizm genu *TNF- α* , czy też inny gen będący z nim w sprzężeniu genetycznym, jest przyczyną zwiększenia zawartości tkanki tłuszczowej i jej rozmieszczenia, wzrostu wrażliwości na rozwój otyłości czy insulinooporności u ludzi [247].

Wcześniejsze wyniki badań w grupie rodzin otyłych z terenu Małopolski, prowadzone na mniejszej grupie, potwierdzają uprzednio opublikowane wyniki w innych grupach etnicznych, że polimorfizm ten ma związek z rozwojem insulinooporności u otyłych kobiet. Wykazano również istotne różnice w stężeniach triglicerydów podczas lipemii poposiłkowej u mężczyzn [264].

1.5.5. Polimorfizmy czynników działających na różne miejsca w metabolizmie energetycznym ustroju

1.5.5.1. Polimorfizmy genu białka szoku cieplnego HSP-70 (HSP-70-2 – mutacja typu silent [Gln] w kodonie 351 A→G oraz HSP-70-hom substytucja T→C; Met493Thr)

Białko szoku cieplnego o masie molekularnej 70 kD (HSP-70) jest członkiem rodziny białek, których ekspresja następuje w odpowiedzi na różne fizjologiczne bodźce, m.in. na podwyższoną temperaturę. Białka szoku cieplnego ochraniają przed denaturacją białka komórkowe w sytuacjach stresowych dla komórek [469]. Szczególną rolę białek HSP-70 przypisuje się w ochronie białka TNF- α [470, 471]. Niedawno udowodniono, że białka HSP-70 posiadają również domeny wiążące się do RNA. W 2006 roku ukazała się praca sugerująca udział białek HSP-70 w ochronie i stabilizacji mRNA innych białek [472].

W genomie ludzkim zmapowano 3 geny dla białek HSP-70 w regionie genów dla antygenów zgodności tkankowej MHC klasy III. Zdefiniowano je jako HSP-70-1, HSP-70-2 i HSP-70-hom [473]. Cechą charakterystyczną dla wszystkich genów HSP-70 jest to, że nie mają w swojej sekwencji intronów [473]. Geny *HSP-70-1* i *HSP-70-2* kodują identyczne białko, które uznano za główne białko HSP-70 [474], a gen dla HSP-70-hom koduje białko w 90% homologiczne do HSP-70-1 i 2 [475]. Używając sklonowanego DNA dla HSP-70 i analizy hybryd komórek somatycznych, znaleziono położenie *loci* dla HSP-70 w ludzkim genomie, z których jedno jest zlokalizowane na chromosomie 6 dla HSP-70-2, a dla HSP-70-hom na chromosomie 14 [476, 477].

W 2001 roku Chouchane wykazał, że polimorfizm genów białka szoku cieplnego HSP-70-2 i HSP-hom zmienia poziom ekspresji białek szoku cieplnego HSP-70, wpływając na zaburzenia regulacji termogenezy i lipolizy w tkance tłuszczowej [478].

Badania ostatnich lat, prowadzone w populacji Tunezyjczyków, nie wykazały różnic w częstości występowania alleli tego genu u osób otyłych i z prawidłową masą ciała. Wykazano w nich również, że polimorfizm HSP-70-2 silnie predysponuje do rozwoju otyłości i cukrzycy [479].

W populacji Irlandczyków przebadano częstość występowania innego funkcjonalnego polimorfizmu –T2437→F wywołującego transwersję (Met→Thr) w genie HSP-70-hom [413]. Allel T występował częściej u osób w podeszłym wieku, lecz obserwowana tendencja nie miała istotności statystycznej. Badania te starały się udowodnić, że zamiana metioniny (aminokwasu niepolarnego o własnościach hydrofobowych) na treoninę (aminokwas obojętny i polarny) zmienia właściwości białka HSP w miejscu wiążącym do innych białek i może spowodować zmniejszoną efektywność funkcjonalną białka szoku cieplnego, a tym samym mniejszą zdolność ochrony innych białek przed denaturacją w warunkach stresowych oraz szybsze starzenie się komórek. Dowodząco również w tej pracy, że heterozygotyczność, która może spowodować powstawanie 2 różniących się własnościami wiązania białek HSP-70-hom, może mieć negatywny wpływ na długość życia [480].

W innej pracy [481] porównywano częstości występowania dwu polimorfizmów w obrębie HSP-70 u pacjentów z cukrzycą typu 2 (n = 114) i zdrowych wolontariuszy (n = 110). Znamienne różnice w częstości allelicznej i genotypach otrzymano po-

między pacjentami a grupą kontrolną. Odsetek allelu Thr HSP-70-hom występował znacznie częściej w grupie kontrolnej niż u pacjentów z cukrzycą typu 2. Dla polimorfizmu oznaczonego HSP-70-2 znaleziono również równowagę sprzężeń z genem receptora dopaminowego *DRD3* [481]. Wykazano w tej pracy także silny związek polimorfizmu HSP-70-hom z genem *TNF- α* . Badania funkcjonalne polimorficznych odmian genu HSP-70-2 były analizowane na poziomie ekspresji mRNA w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej u ludzi z różnymi genotypami HSP-70-2. Wstępnie wykazano niższą ekspresję homozygotycznej formy HSP-70-2, zawierającej dwa allele AA [481].

Inni autorzy sugerują, że HSP-70 uczestniczy w aktywacji receptorów jądrowych PPAR- γ , mających swój udział w różnicowaniu adipocytów i rozwoju insulinooporności [482]. W pracy tej nie jest podana droga, na jakiej dochodzi do aktywacji PPAR- γ .

Jak dotąd, trudno jest wytłumaczyć związek pomiędzy rozwojem otyłości a polimorfizmem białek szoku cieplnego HSP-70. Umieszczenie *locus* tego genu sugeruje możliwość istnienia sprzężenia z otyłością i rozwojem insulinooporności [40]. Zapomniana publikacja z 1991 roku [483] sugeruje, że ekspresja białek szoku cieplnego może być wywołana przez składniki pokarmowe. W pracy tej autorzy udowadniają, że ekspresja HSP wzrasta się po spożyciu glutaminy, a być może również i inne czynniki dietetyczne wpływają na ekspresję białek HSP-70 [484, 485].

1.5.5.2. Polimorfizm genu receptora jądrowego aktywowanego przez proliferatory peroksysomów gamma 2 (PPAR- γ 2) w eksonie 1 Pro12 \rightarrow Ala

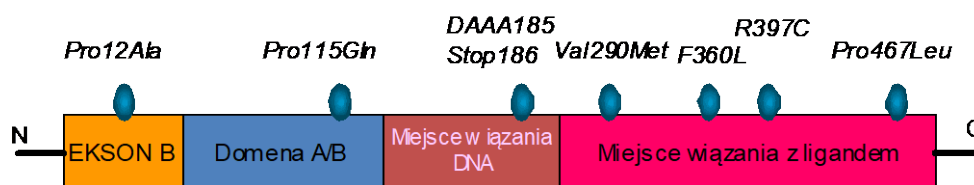
Receptory jądrowe aktywowane przez proliferatory peroksysomów, zwane w skrócie PPAR, są czynnikami transkrypcyjnymi aktywowanymi przez drobnocząsteczkowe ligandy, którymi endogennie są kwasy tłuszczowe i ich pochodne. PPAR należą do nadrodziny receptorów jądrowych funkcjonalnie aktywnych po dimeryzacji z receptorami jądrowymi RXR aktywowanymi przez kwas retinowy [486–488]. W związku z udziałem tych czynników transkrypcyjnych w dojrzewaniu adipocytów terapia insulinooporności aktywatorami PPAR-ów (np. lekami z grupy tiazolidynodionów) może wywoływać u pacjentów równocześnie ze wzrostem insulinooporności przybór masy ciała i akumulację lipidów w tkance tłuszczowej [488].

Gen *PPAR* jest umiejscowiony na chromosomie 3p25. Zawiera 9 eksonów o długości > 100 kb. Jego ekspresja może się rozpoczynać od różnych promotorów, w zależności od miejsca pochodzenia. Zatem istnieją warunki do powstania trzech izoform mRNA i białka tego receptora: PPAR- γ 1 – izoforma charakterystyczna dla tkanki tłuszczowej, mięśniowej, serca i wątroby; PPAR- γ 2 – występuje głównie w tkance tłuszczowej i PPAR- γ 3, która występuje w tkance tłuszczowej i jelicie grubym. Ekspresja genu *PPAR- γ* zależy między innymi od insuliny oraz dostępności pokarmu, a zwłaszcza dostępności wolnych kwasów tłuszczowych. U zwierząt pod wpływem głodzenia stwierdzono znaczącą redukcję ekspresji wyłącznie PPAR- γ 2, co świadczy o decydującym wpływie tej izoformy na metabolizm tkanki tłuszczowej [489]. Przeciwnie, zwiększoną ekspresję PPAR- γ 2 obserwowano u osób otyłych [489, 490].

W białku PPAR- γ , podobnie jak w innych czynnikach transkrypcyjnych, można wyróżnić kilka domen czynnościowych. Przy N-końcu znajduje się regulowana fosforylacją domena, warunkująca niezależną od liganda aktywację transkrypcji (domena

A/B). Środkowy odcinek białka odpowiada za wiązanie DNA (DBD), a C-koniec łączy się z ligandem (LBD) oraz kofaktorami. PPAR- γ po związaniu liganda tworzy heterodimer z receptorem dla kwasu retinowego, przyłączający się do sekwencji wzmacniającej genów PPRE (ang. *peroxisome proliferator response element*) wielu ważnych białek, biorących udział w różnicowaniu adipocytów, w metabolizmie lipidów oraz w przemianach węglowodanów. Warto podkreślić, iż wydłużenie o 28–30 aminokwasów (dodatkowy ekson B) przy N-końcu łańcucha białkowego izoformy PPAR- γ 2 powoduje 5–6-krotnie większą wrażliwość tkanek na insulinę oraz aktywację niezależną od liganda w porównaniu z izoformą PPAR- γ 1 [491].

Dotychczas opisano jedną silną mutację (Pro115→Gln) (ryc. 10), polegającą na zmianie cytozyny na tyminę w eksonie 6, co powoduje zapisanie w kodonie 115 glutaminianu zamiast proliny, wpływającą w sposób znaczący na funkcję PPAR- γ 2 i wykazującą silny związek z otyłością [492] (zob. też rozdział o mutacjach jednogenowych), oraz kilka polimorfizmów, które są związane z powstawaniem zespołu metabolicznego i otyłości (ryc. 10).



Ryc. 10. Schemat przedstawiający wykryte dotychczas mutacje w strukturze białka PPAR- γ 2 (białko charakterystyczne dla adipocytów)

Mutacja Pro115Gln odpowiedzialna jest za intensyfikację różnicowania się fibroblastów w kierunku dojrzałych adipocytów, a tym samym za skłonność do otyłości. Mutacja ta prawdopodobnie powoduje upośledzenie przekaźnictwa szlaków wewnątrzkomórkowych zależnych m.in. od insuliny. Może to wynikać z tego, że reszta glutaminianu hamuje fosforylację seryny przez kinazę MAP [490].

Najczęściej opisywany w piśmiennictwie jest polimorfizm Pro→12Ala występujący w odcinku genu PPAR- γ 2, znajdujący się tylko w tkance tłuszczowej (ekson B) (ryc. 10). Polimorfizm Pro→12Ala jest związany z mutacją punktową, powodującą podstawienie guaniny zamiast cytozyny w kodonie 12 (34 nukleotydy) eksonu B izoformy PPAR- γ 2. Skutkuje to zmianą kodu aminokwasu proliny na alaninę (CCA→GCA). Klinicznie, u osób ze zmutowanym allelem obserwuje się mniejszą aktywność biologiczną receptora, co wiąże się z obniżonym powinowactwem receptora do DNA i mniej efektywną transkrypcją białek zależnych od PPAR- γ . U osób z allelem Ala stwierdzono mniejszą o 20–30% aktywność lipazy lipoproteinowej, a także oksydazy acylo-CoA w tkance tłuszczowej [493, 494].

Niewątpliwie aktywacja receptora PPAR- γ wpływa na różnicowanie się adipocytów w małe, bardziej dojrzałe i wrażliwsze na insulinę komórki. Ponadto obserwowany podczas stymulacji receptora PPAR- γ przyrost tkanki tłuszczowej dotyczy głównie tkanki podskórnej, a nie trzewnej [485]. Warto nadmienić, że sama ekspresja PPAR- γ jest większa u osób otyłych, natomiast maleje podczas stosowania diety niskokalorycznej [495]. Z tego względu ocena przyrostu masy ciała jest trudna i wiele

obserwacji klinicznych dostarcza sprzecznych wniosków. Przykładowo Cole i wsp. [223] wykazali związek Pro12Ala z podwyższonym BMI, obwodem bioder, stężeniem leptyny, większym przyrostem masy ciała oraz wcześniejszym ujawnianiem się otyłości u kobiet. W innych badaniach wręcz przeciwnie, nie obserwowano wpływu tej mutacji na wielkość BMI. Swarbrick i wsp. [496] nie znaleźli bezpośredniego związku zmutowanego allelu z otyłością, a także z nadciśnieniem, cukrzycą i płcią. Jednak u osób otyłych, posiadających zmutowany allel, istotnie statystycznie częściej obserwowano niekorzystne zaburzenia gospodarki lipidowej (hiperlipidemia, obniżony HDL, podwyższone triglicerydy). Autorzy tego badania sugerują, że wykazane zaburzenia są następstwem ograniczonej aktywacji genu lipazy lipoproteinowej [497] u osób otyłych, u których przyrostowi tkanki tłuszczowej relatywnie towarzyszy wzrost zmutowanej izoformy PPAR- γ . W zależności od ligandu jest możliwa zróżnicowana odpowiedź tkanki tłuszczowej na aktywację receptora. Silne ligandy, np. tiazolidinediony, stymulują różnicowanie się adipocytów w kierunku małych adipocytów, wrażliwych na insulinę. Z kolei dieta bogatotłuszczowa sprzyja przerostowi adipocytów i rozwojowi insulinooporności. U nosicieli allelu Ala aktywacja PPAR- γ pod wpływem diety bogatotłuszczowej jest o wiele mniejsza niż u nosicieli allelu dzikiego. Stąd u tych osób stwierdza się mniejszą insulinooporność [498]. Powyższą zależność potwierdzają badania eksperymentalne. Heterozygotyczne myszy z niedoborem jednego allelu PPAR- γ wykazują mniejszą insulinooporność, pomimo diety bogatotłuszczowej, i hipertrofię adipocytów w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi [499].

Według Stefana i wsp. [500], allel Ala może również odpowiadać za spadek wydzielania insuliny, głównie jej drugiej fazy, w odpowiedzi na wlew wolnych kwasów tłuszczowych czy argininy. Może to wynikać ze zmiany metabolizmu kwasów tłuszczowych w komórkach β wysp trzustkowych, zależnej od PPAR- γ , lub też być wyrazem wzrostu PPAR- γ w tkance tłuszczowej. U osób z Pro12Pro podczas infuzji wolnych kwasów tłuszczowych hipersekrecja insuliny odbywa się w drugiej fazie wydzielania insuliny, podobnie jak w warunkach przewlekłej hiperglikemii [500].

W badaniach obejmujących małe grupy osób nie wykazano związku polimorfizmu Pro12Ala z ryzykiem powstania cukrzycy [501]. Jednak wyniki metaanalizy [502], obejmującej 3000 chorych na cukrzycę, jednoznacznie potwierdzają rzadsze występowanie zmutowanego allelu u osób z cukrzycą, co potwierdzałoby jego rolę prewencyjną w rozwoju tej choroby, na co zwracają uwagę autorzy wielu prac [224, 226, 227, 502–504]. W populacji fińskiej [505], w której częstość zmutowanego allelu jest znaczna (Pro12Ala – 0,29; Ala12Ala – 0,03), obniżona częstość występowania Pro12Ala w porównaniu z osobami zdrowymi nie tylko dotyczyła chorych na cukrzycę, lecz również ich krewnych (cukrzyca 0,15 vs krewni 0,19 vs zdrowi 0,22; $p = 0,001$). Ponadto u osób z nietolerancją glukozy, u których stosowano dietę i przestrzegano zasad optymalnej aktywności fizycznej, uzyskano największy spadek masy ciała, a osoby z genotypem Ala12Ala nie zapadały na cukrzycę. W przypadku już ujawnionej cukrzycy uważa się, iż korzystny wpływ na przemiany metaboliczne allelu Ala słabnie [231].

Badania na dużych populacjach z Japonii i Finlandii (powyżej 4000 osób) potwierdzają te wcześniejsze badania, dowodząc że allel Ala ma znaczenie protekcyjne w rozwoju

insulinooporności w otyłości. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy stwierdzają, że obecność allelu Ala zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 o 21%. Średnio populacja Europejczyków w swojej puli genowej ma około 75% allelu Pro, co stawia ten polimorfizm na wysokiej pozycji w genetycznym ryzyku cukrzycy typu 2 [502].

Inne znane mutacje występujące w odcinku genu odpowiedzialnym za wiązanie z ligandem (LBD) mają znaczenie w rozwoju lipodystrofii i cukrzycy [506], niemniej jednak badania sprzężeń rodzinnych, które na podstawie testów równowagi transmisji pomiędzy rodzicami a potomstwem prowadzone były na 333 skandynawskich rodzinach o typie “trios”, udowodniły również, że spośród 16 badanych polimorfizmów, sugerowanych na podstawie wcześniejszych badań, tylko polimorfizm Pro12Ala w genie *PPAR-γ2* wykazuje istotny statystycznie związek z insulinoopornością [502].

Polimorfizmy koaktywatora *PPAR-γ* (*PPARG-C1*) wykryte w badaniach ostatnich lat – G→A w pozycji +1564 w eksonie 8 – powodujące zamianę glicyny na serynę w 482 pozycji białka i A→G, w pozycji +2962 w regionie końca 3’, występują w populacji europejskiej stosunkowo często i, jak wykazano w tych badaniach, również wpływają na rozwój otyłości [507].

Być może interakcje tych dwóch polimorfizmów w genach wzajemnie regulujących się zacierają istotne różnice przy niewielkim wpływie tych polimorfizmów na metabolizm energetyczny ustroju. Wydaje się zatem uzasadnione, by w dalszych badaniach zwrócić uwagę na ocenę współdziałania tych polimorfizmów. W tab. 8 pokazano przegląd danych z piśmiennictwa dotyczącego wpływu polimorfizmu Pro12Ala w genie *PPAR-γ* na rozwój otyłości.

Tabela 8

Analiza wpływu polimorfizmu 12Pro→Ala na rozwój otyłości i jej konsekwencje

Populacja	Częstość Pro/Pro	Częstość Pro/Ala	Częstość Ala/Ala	Obserwacja, znaczenie	Piśmiennictwo
3413 Japończyków	94,10%	5,81%	0,09%	Allel Ala ma działanie protekcyjne przed rozwojem insulinooporności i zaburzeń lipidowych.	224
592 osoby z próby populacyjnej Anglików	79,1%	18,9%	2,0%	Różnice w modyfikacji BMI i insulinemii pod wpływem zawartości wolnych kwasów tłuszczowych w diecie. Gdy stosunek wielonienasyconych do nasyconych kwasów tłuszczowych jest niski, to osoby o genotypie Ala/X cechuje silniejsza skłonność do przybierania na wadze, gdy natomiast te osoby spożywają w diecie więcej wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, to pozostają szczupłe.	226, 227
921 osób z cukrzycą typu 2 w populacji	Pro/Pro 77,2%	Ala/X 22,8%		Nosiciele allelu Ala cechuje wyższy wskaźnik BMI oraz wyższe stężenie	234

Populacja	Częstość Pro/Pro	Częstość Pro/Ala	Częstość Ala/Ala	Obserwacja, znaczenie	Piśmiennictwo
cji Amerykanów pochodzenia meksykańskiego (San Antonio Heart Study)				nie leptyny na czczo.	
839 osób z próbki populacyjnej Francuzów i 170 osób z cukrzycą typu 2	Częstość allelu Ala w próbce populacyjnej 0,11, a 0,10 u osób z cukrzycą typu 2			Nosiciele allelu Ala cechuje wyższy wskaźnik BMI; brak zależności z patomechanizmem cukrzycy typu 2.	235, 236
752 osoby otyłe i 869 kontrola	Częstość allelu Ala 0,14 w otyłości młodzieńczej, a 0,16 w kontroli (n.s.)			Otyłych o genotypie homozygotycznym Ala12Ala cechuje wyższy wskaźnik BMI, w przeciwieństwie do grupy kontrolnej, gdzie ten genotyp cechuje istotnie niższy wskaźnik BMI.	237
464 osoby z próbki populacyjnej	Częstość allelu Ala 0,15 w otyłości u mężczyzn, a 0,08 u szczupłych mężczyzn ($p = 0,03$)			U osób, nosicieli allelu Ala, zaobserwowano wyższe stężenia triglicerydów i niższe stężenia insuliny na czczo, natomiast wyższe wskaźniki insulinooporności (HOMA-IR) u kobiet.	231, 232

1.5.5.3. Polimorfizm w promotorze czynnika transkrypcyjnego FOX-C2 (-512C→T)

Stosunkowo niedawno zainteresowanie badaczy wzbudził czynnik transkrypcyjny FOX-C2, który odgrywa ważną rolę w różnicowaniu komórek tłuszczowych (adipocytów) [508]. Czynniki te należą do nadrodziny czynników transkrypcyjnych z grupy *forkhead* i podlega ekspresji w białej i brązowej tkance tłuszczowej [509]. Uznano, że może odgrywać rolę "genu kandydata" dla rozwoju cukrzycy typu 2, otyłości i dyslipidemii [508]. U myszy transgenicznym z nadekspresją czynnika FOX-C2 w tkance tłuszczowej obserwuje się obniżone stężenie triglicerydów, glukozy i insuliny oraz wyższą insulinooporność przy stosowaniu diety standardowej i bogatotłuszczowej. Myszy te są ponadto bardziej odporne na rozwój otyłości niż szczep dziki [509]. W różnicowaniu tkanki tłuszczowej bierze udział kilka klas receptorów jądrowych i czynników transkrypcyjnych: PPAR- γ , CCAAT-EBP- α , β i γ , SREBP-1c, a FOX-C2 jest aktywatorem tych czynników [510, 511]. W badaniach polimorfizmu genetycznego czynnika FOX-C2 wykazano, że transycja T→C w sekwencji promotorowej tego genu (FOX-C2 -512C→T) jest związana z hipertriglicerydemią, spadkiem insulinooporności (wzrost wskaźnika HOMA-IR) i wzrostem stężenia peptydu C. Badania te były prowadzone u Duńczyków [512]. W populacji czystej krwi Indian Pima, w której częstość występowania cukrzycy typu 2 jest najwyższa na świecie, polimorfizm genu FOX-C2 -512C→T był związany z większą procentowo zawartością tkanki tłuszczowej, wyższym BMI, podwyższonym stężeniem glukozy i triglicerydów [155]. Badania dotyczące polimorfizmu tego czynnika są obecnie nieliczne i często publikowane są sprzeczne rezultaty [155, 512].

2. CEL PRACY

Pomimo trwających od lat wielośrodkowych badań wiedza na temat wpływu opisanych polimorfizmów na rozwój otyłości jest niekompletna i nie daje w pełni jednoznacznego obrazu. Poza pojedynczymi doniesieniami w piśmiennictwie światowym brak jest zakrojonych na szeroką skalę badań w populacji polskiej, zarówno nad częstością występowania, jak i wpływem na rozwój insulinooporności i zaburzeń gospodarki lipidowej polimorfizmu genetycznego, sprzyjającego otyłości w naszym kraju. Wiadomo bowiem, że każda populacja ma inne charakterystyczne polimorfizmy wpływające na powstawanie i przebieg otyłości. Zdając sobie sprawę, że niniejsza publikacja stanowi przyczynek do badań prowadzonych w ramach nutrigenomiki na świecie, rejestrującej polimorfizmy i ich częstość w różnych populacjach, do analizy wybrano najbardziej popularne, reprezentatywne polimorfizmy genów – kandydatów, sprzyjające rozwojowi otyłości, a występujące u Europejczyków. Badane polimorfizmy genetyczne należą do genów białek biorących udział w różnych szlakach metabolicznych:

- regulujących łaknienie (receptor melanokortyny-3, receptor dopaminergiczny-2);
- regulujących termogenezę (białko rozprzegające łańcuch oddechowy UCP-1, receptory β_2 - i β_3 -adrenergiczne);
- biorących udział w metabolizmie substancji energetycznych (białko wiążące kwasy tłuszczowe FABP-1, lipaza lipoproteinowa, apolipoproteina CIII, białko transportujące estry cholesterolu CETP, białko receptora dla lipoprotein wysokiej gęstości SR-BI);
- związanych z różnicowaniem adipocytów (receptor jądrowy PPAR- γ 2 i czynnik transkrypcyjny FOX-C2);
- odczynu zapalnego i szoku cieplnego (białka szoku cieplnego HSP-70-2 i HSP-hom oraz czynnika nekrozy nowotworu TNF- α).

Celem tej pracy była ocena wpływu polimorfizmów na stopień otyłości i istotne powikłania towarzyszące otyłości, takie jak insulinooporność i zaburzenia gospodarki lipidowej.

Aby uzyskać wiarygodność statystyczną wyników i zminimalizować wpływ czynników środowiskowych, analizą została objęta grupa 100 rodzin, u których otyłość występuje z pokolenia na pokolenie.

Kolejnym etapem tej pracy była próba interpretacji otrzymanych wyników, ocena ryzyka genetycznego i próba konstrukcji modelu matematycznego opartego na analizie powiązań i interakcji efektów polimorfizmu genetycznego i biochemicznych cech zaburzeń gospodarki lipidowej i insulinooporności.

Poznanie charakterystycznych dla danej społeczności przyczyn, nie tylko środowiskowych, lecz i również genetycznych powstawania otyłości, stwarza lepsze możliwości zapobiegawcze i lecznicze. Praca ta po raz pierwszy poddaje analizie zmienność w 15 genach (16 polimorfizmów i 2 mutacje jednogenowe) oraz wpływ tej zmienności na rozwój otyłości i zaburzeń metabolicznych z nią związanych w grupie osób pochodzących z terenu Małopolski.

3. WYBÓR METOD BADAWCZYCH I SPOSÓB PRZEPROWADZANIA BADAŃ

3.1. Dobór pacjentów

Praca jest wynikiem realizacji projektów KBN: 4P05D0531 i jego kontynuacji 4P05D08424. Obydwa projekty uzyskały zgodę Komisji Etycznej CM UJ na przeprowadzanie badań genetycznych u ludzi. Do grupy badanej zakwalifikowano 265 osób będących członkami 100 wielopokoleniowych rodzin z terenu Małopolski. Pacjenci i ich rodziny leczeni byli w Poradni Leczenia Otyłości i Zapobiegania Miażdżycy, działającej przy Zakładzie Biochemii Klinicznej Katedry Biochemii Klinicznej CM UJ.

Do uczestnictwa w badaniu byli zapraszani pacjenci (po wyrażeniu pisemnej zgody na udział w programie), którzy pochodzili z dwu- lub trzypokoleniowych rodzin z genetycznie uwarunkowaną otyłością, u których BMI był w chwili badania wyższy niż 30 kg/m². Członkowie rodzin pacjentów (po wyrażeniu pisemnej zgody na udział w programie) mieli wykonane kompletne badania w kierunku diagnostyki otyłości i chorób towarzyszących.

Kryteria wyłączenia: współistniejące schorzenia, tj. choroby układu krążenia, ciężkie nadciśnienie tętnicze, choroba nowotworowa, cukrzyca, prowadzenie intensywnej terapii odchudzającej.

Pacjenci przed pobraniem krwi byli informowani przez lekarza o przeprowadzanym badaniu genetycznym. Otrzymali również informację pisemną dotyczącą celu badania i zasad jego prowadzenia. Zgoda na udział w badaniu, jak i pobranie krwi od pacjenta oraz przyzwolenie anonimowego publikowania wyników grupowych, były wyrażane przez podpisanie przez uczestnika badania odpowiednio przygotowanego formularza zaakceptowanego przez komisję bioetyczną.

3.2. Protokół wykonanych badań

Krew żylną (około 10 ml) pobierano na czczo z żyły łokciowej przy pierwszej wizycie. U pacjentów zakwalifikowanych do badania wykonane zostały: badania genetyczne, badanie oceniające podstawową gospodarkę cukrową i lipidową (TCh, Tg, HDL, LDL, glukoza, insulina, leptyna – na czczo).

Podczas pierwszej wizyty wykonano pomiary antropometryczne (masa ciała, wzrost), przeprowadzono wywiad w kierunku czynników ryzyka oraz wywiad rodzinny w kierunku otyłości oraz czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, takich jak nadciśnienie i cukrzyca.

Pomiar ciśnienia krwi, masę ciała i wzrost oceniano podczas każdej z trzech kolejnych wizyt.

Podczas drugiej wizyty przeprowadzono doustny test tolerancji glukozy (DTTG) (75 g glukozy) (5×2 ml krwi na oznaczenie glukozy i insuliny w czasie 0, 30, 60, 90 i 120 minut) oraz wykonano pomiar tkanki tłuszczowej aparatem Maltron.

Podczas trzeciej wizyty wykonano test tolerancji lipidów (DTTL). Przed i co 2 godziny, aż do 8 godzin po spożyciu bogatotriglicydowego standardowo przygotowanego posiłku, zawierającego 80 g tłuszczu, pacjentom pobierano po 3 ml krwi żyłnej na oznaczenie triglicerydów, insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych i leptyny.

Skład standardowo przygotowanego posiłku

białe pieczywo 100 g	wartość kaloryczna 1033 kcal 40% węglowodanów, 20% białka i 40% tłuszczu (80 g) 50% nasyconych, 40% jednonienasyconych i 10% wielonienasyconych kwasów tłuszczowych
masło 20 g	
ser żółty 60 g	
jaja 100 g	
majonez 40 g	

wg Couderc i wsp. [513]

3.3. Zakres badań biochemicznych

Doustny test tolerancji glukozy (DTTG). Ocena glikemii i insulinooporności

Pomiary glukozy i insuliny wykonano w próbkach krwi na czczo i po obciążeniu glukozą (krzywa 5-punktowa), używając zestawów Cormay, Lublin i IRMA-Polatom Świerk.

Obliczono pole pod krzywą glukozy i insuliny jako sumę arytmetyczną pól powierzchni elementarnych figur geometrycznych, uzyskanych z podziału powierzchni pod krzywą prostymi równoległymi do osi y z krokiem co 30 minut, oraz wskaźnik HOMA-IR:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{insulina na czczo [uU/m]} \times \text{glukoza na czczo [mmol/l]}) / 22,5$$

(wg Matthews i wsp. [514])

oraz DELTA, wczesną odpowiedź sekrecyjną na obciążenie glukozą (ang. *an early secretory response to an oral glucose load*):

$$\text{DELTA} = (\text{insulina}_{30'} - \text{insulina}_{0'} [\text{pmol/l}]) / (\text{glukoza}_{30'} - \text{glukoza}_{0'} [\text{mmol/l}])$$

(wg Haffner i wsp. [515])

Lipidogram

W próbkach krwi pacjentów oznaczono cholesterol całkowity, cholesterol LDL (obliczony ze wzoru Friedewalda), HDL, triglicerydy metodą kolorymetryczną, używając zestawów firmy Cormay, Lublin.

Test lipemii poposiłkowej (DTTL)

Triglicerydy (metodą kolorymetryczną Cormay, Lublin), leptynę (metodą RIA LINCO Research, Asnières, France), wolne kwasy tłuszczowe (metodą kolorymetryczną Diagnostica Stago) i insulinę (metodą RIA IRMA-Polatom Świerk) mierzono na czczo i co 2 godziny po spożyciu standardowego posiłku, aż do 8 godzin po posiłku.

Obliczono pole pod krzywą triglicerydów, insuliny i wolnych kwasów tłuszczowych jako sumę arytmetyczną pól powierzchni elementarnych figur geometrycznych uzyskanych z podziału powierzchni pod krzywą prostymi równoległymi do osi y z krokiem co 120 minut.

3.4. Zakres badań genetycznych

W tab. 9 przedstawiono wybrane do analizy mutacje, ich lokalizację i najczęściej przypisywane w piśmiennictwie znaczenie fenotypowe.

Tabela 9

Mutacje "genów kandydatów" wybrane do badania. Tłustym drukiem zaznaczono rzadkie mutacje, jednogenowe przyczyny otyłości

Gen	Mutacja	Miejsce genu	Aminokwas	Opisywane w piśmiennictwie znaczenie fenotypowe	Piśmiennictwo
Lep	C→T	kodon 105	Arg→Trp	jednogenowa otyłość	177–188
DRD2	T→C	sekwencja niekodująca 3'		regulacja łaknienia	140–142
MCR-3	G→A	81	Ile→Val	zaburzenia łaknienia	204, 205
β ₂ -AR	C→G	kodon 27	Gln→Glu	otyłość, astma	104, 108
β ₃ -AR	T→G	kodon 64	Trp→Arg	otyłość	104, 109–122
UCP-1	A→G	-3826 (promotor)	–	zaburzenia bilansu energetycznego	256–263
LPL-H	T→G	intron 8	–	hipertriglicydemia, choroba niedokrwienna	201–203
LPL-P	C→T	intron 6	–	hipertriglicydemia, choroba niedokrwienna	201–203
apoCIII	C→G	sekwencja niekodująca 3'	–	hipertriglicydemia	440, 442, 446
FABP-1	A→G	intron 8	–	hipertriglicydemia	144–146
SR-BI	C→T	kodon 419	silent(Arg)	obniżenie triglicydemii w teście lipemii, niższe stężenia LDL	453, 454

Gen	Mutacja	Miejsce genu	Aminokwas	Opisywane w piśmiennictwie znaczenie fenotypowe	Piśmien- nictwo
CETP	G→A	intron 1		wyższe HDL, mniejsze zagrożenie miażdżycą	455, 456
TNF- α	G→A	-308 (promotor)		hiperleptynemia, otyłość	247-254
HSP-70-2	A→G	kodon 352	silent(Gln)	insulinooporność	481
HSP-70-hom	T→C	kodon 493	Met→Thr	insulinooporność	[481]
PPAR-γ2	C→A	kodon 115	Pro→Gln	jednogenowa otyłość	223-239
PPAR- γ 2	C→G	kodon 12	Pro→Ala	insulinowrażliwość w otyłości, plejotropowe działanie	223-239
FOX-C2	C→T	-512 promotor		hipertriglicydemia, insulinooporność, otyłość	156

Do badania większości mutacji stosowano metodę RFLP (ang. *restriction fragment length polymorphism*), a w przypadku braku możliwości dostosowania enzymu restrykcyjnego do badanej mutacji zastosowano metodę sekwencjonowania wybranych fragmentów genów. Analiza była poprzedzona reakcją PCR. Szczegółowy opis metod dotyczących wszystkich badanych polimorfizmów przedstawiono poniżej:

- **Lep** (gen leptyny) mutacja C→T powodująca zamianę Arg na Trp w kodonie 105, jednogenowa cecha prowadząca do powstawania otyłości [64].
Do reakcji PCR używano starterów:
5'-CAG TCA GTC TCC AAA CA-3'
5'-TTA GAG GAG TCA GGG AAA TTG-3',
a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Msp I* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 2,5% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 227pz, 139pz genotyp Arg/Arg; 466pz, 227pz, 139pz genotyp Arg/Trp oraz 466pz genotyp Trp/Trp.
- **DRD2** (gen receptora dopaminergicznego-2) polimorfizm w sekwencji niekodującej końca 3' C→T prowadzący do powstania otyłości na drodze braku zahamowania łaknienia i uczucia sytości [516].
Do reakcji PCR używano starterów:
5'-CCG TCG ACG GCT GGC CAA GTT GTC TA-3'
5'-CCG TCG ACC CTT CCT GAG TGT CAT CA-3',
a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Taq I* (Fermentas) w temperaturze 65°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 3,5% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 180pz, 130pz genotyp C/C; 310pz, 180pz i 130pz 97pz, genotyp C/T oraz 310pz genotyp T/T.
- **β 2-AR** (gen receptora β 2-adrenergicznego) polimorfizm C→G powodujący zamianę Gln na Glu w kodonie 27 prowadzący do powstawania otyłości i astmy [517].

Do reakcji PCR używano starterów:

5'-GAA TGA GGC TTC CAG GCG TC-3'

5'-GGC CCA TGA CCA GAT CAG CA-3',

a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Sat* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 2% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 174pz, 97pz, 55pz i 27pz genotyp Gln/Gln; 229pz, 97pz, 55pz i 27pz, genotyp Gln/Glu oraz 229pz, 97pz i 27pz genotyp Glu/Glu.

- **β₃-AR** (gen receptora β₃-adrenergicznego) mutacja T→G powodująca zamianę Trp na Arg w kodonie 64 prowadząca do powstania otyłości [518].

Do reakcji PCR używano starterów:

5'-CCA GTG GGC TGC CAG GGG-3'

5'-GCC AGT GGC GCC CAA CGG-3',

a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Mva I* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 2% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 97pz, 61 i 64pz genotyp Trp/Trp; 158pz, 97pz, 61 i 64pz genotyp Trp/Arg oraz 158 i 64pz genotyp Arg/Arg.

- **UCP-1** (gen białka rozprzęgającego łańcuch oddechowy) polimorfizm A→G w promotorze genu prowadzący do zaburzenia równowagi energetycznej [518].

Do reakcji PCR używano starterów:

5'-CTT GGG TAG TGA CAA AGT AT-3'

5'-CCA AAG GGT CAG ATT TCT AC-3',

a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Bcl I* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 2% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 250pz, 220pz genotyp A/A; 470pz, 250pz i 220pz genotyp A/G oraz 470pz genotyp G/G.

- **LPL-H** (gen lipazy lipoproteinowej) polimorfizm T→G w intronie 8 prowadzący do powstania hipertriglicydemii, otyłości i choroby niedokrwiennej [437].

Do reakcji PCR używano starterów:

5'-TTA GGC CTG AAG TTT CCA C-3'

5'-CTC CCT AGA ACA GAA GAT C-3',

a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Hind III* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 1,5% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 700pz, 600 pz genotyp T/T; 1300pz, 700pz i 600pz genotyp T/G oraz 1300pz genotyp G/G.

- **LPL-P** (gen lipazy lipoproteinowej) polimorfizm C→T w intronie 6 prowadzący do powstania hipertriglicydemii, otyłości i choroby niedokrwiennej [437].

Do reakcji PCR używano starterów:

5'-TAG AGG TTG AGG CAC CTG TGC-3'

5'-GTG GGT GAA TCA CCT GAG GTC-3',

a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Pvu II* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 2% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 592pz, 266pz genotyp C/C; 858pz, 592pz i 266pz genotyp C/T oraz 858pz genotyp T/T.

- **apoCIII** (gen apolipoproteiny CIII) polimorfizm C3238→G prowadzący do hipertriglicydemii [446].
Do reakcji PCR używano starterów:
5'-CAG TCC TGC CTG AGG TCT CAG GGC TGT CGT-3'
5'-CCT GGA GTC TGT CCA GTG CCC ACC CAC A-3',
a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Sac I* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 2% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 552pz genotyp C/C; 552pz, 325pz i 217pz genotyp C/G oraz 327pz i 217pz genotyp G/G.
- **SR-BI** (gen receptora scavenger typu B) mutacja C→T w eksonie 8, mająca wpływ na aktywność ekspresyjną [453].
Do reakcji PCR używano starterów:
SRBI 8 (+): 5' CCT TGT TTC TCT CCC ATC CTC ACT TCC TCA AGG C 3'
SRBI 8 (-): 5' CAC CAC CCC AGC CCA CAG CAG C 3',
a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Hae III* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 4% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 154pz, 33 i 31pz genotyp CC; 154pz, 64, 33 i 31pz genotyp CT oraz 154pz, 64pz genotyp TT.
- **CETP** (gen białka transportującego estry cholesterolu) mutacja G→A w intronie 1, mająca wpływ na aktywność CETP i efektywność transportu zwrotnego cholesterolu [455].
Do reakcji PCR używano starterów:
CETP-1 (+): 5'-CAG GGG TCT TTT CAT GGA CAC-3'
CETP-1 (-): 5'-CAC TTG TGC AAC CCA TAC TTG ACT-3',
a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Taq IB* (Fermentas) w temperaturze 65°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 2% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 742pz, i 249pz genotyp GG; 991pz, 742pz, i 249pz genotyp GA oraz 991pz genotyp AA.
- **TNF-α** (gen czynnika nekrozy nowotworów alfa) polimorfizm G→A w rejonie -308 promotora prowadzący do powstawania cukrzycy insulinozależnej i hiperleptynemii [248, 249].
Do reakcji PCR używano starterów:
5'-AGG CAA TAG GTT TTG AGG GCC AT-3'
5'-TCC TCC CTG CTC CGA TTC CG-3',
a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Nco I* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 4% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 87pz, 20pz genotyp G/G; 107pz, 87pz, 20pz genotyp G/A oraz 107pz genotyp A/A.
- **HSP-70-2** (gen białka szoku cieplnego) A→G mutacja typu silent w kodonie 352(Gln) [477, 478].
Do reakcji PCR używano starterów:
5'-TCC GAA CTG AGC TCT TG-3'
5'-CAG CAA AGT CCT TGA GTC CC-3',

a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Pst I* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 1,5% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 1139pz, 936pz genotyp A/A; 2075pz, 1139pz, 936pz genotyp A/G oraz 2075pz genotyp G/G.

- **HSP-70-hom** (gen białka szoku cieplnego) T→C mutacja w kodonie 493 powodująca wymianę Met493Thr [477, 478].
Do reakcji PCR używano starterów:
5'-CCG GAT CCC ATA GGC CTC AGA GAA CC-3'
5'-GTA ACT TAG ATT CAG GTC TGG-3',
a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Nco I* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 1,5% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 1495pz, 550pz genotyp T/T; 2050pz, 1495pz, 550pz genotyp T/C oraz 2050pz genotyp C/C.
- **PPAR-γ2** (gen receptora jądrowego PPAR-γ2) mutacja C→A powodująca wymianę Pro115Gln, cecha jednogenna prowadząca do powstawania otyłości [492].
Do reakcji PCR używano starterów:
5'-TGC AAT CAA AGT GGA GCC TGC ATG TC-3'
5'-GTG AAA TCC AGA AGC TTT ATC TCC ACA GAC-3',
a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Hinc II* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 4% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 139pz genotyp Pro/Pro; 139pz, 113pz i 26pz genotyp Pro/Gln oraz 26pz i 113pz genotyp Gln/Gln.
- **PPAR-γ2** (gen receptora jądrowego PPAR-γ2) polimorfizm C→G w kodonie 12 w eksonie 2 (Pro12→Ala) w genie PPAR-γ2 prowadzący do powstawania insulinooporności [504].
Do reakcji PCR używano starterów:
5'-CAA GCC CAG TCC TTT CTG TG-3'
5'-AGT GAA GGA ATC GCT TTC CG-3' (boldem zaznaczono *missmatch*),
a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Msp I* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 2% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 227pz, 43pz genotyp Pro/Pro; 270pz, 227pz i 43pz genotyp Pro/Ala oraz 270pz genotyp Ala/Ala.
- **FOX-C2** (gen czynnika transkrypcyjnego FOX-C2) mutacja C→T w sekwencji promotorowej -512 [156].
Do reakcji PCR używano starterów:
FOX-C2 (+): 5' GTC TTA GAG CCG ACG GAT CCC TG 3'
FOX-C2 (-): 5' GAT TTG GAA AAG TTT CAA AG 3' (*missmatch* podkreślony),
a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *DpnII* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 4% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: CC 144 i 21pz; genotyp TC 165, 144 i 21 pz, a genotyp TT pojedynczy prążek o długości 165pz.

Do badania polimorfizmu poniższych genów stosowano metodę sekwencjonowania opartą na metodzie znakowanych dideoksynukleotydów zestawami firmy Amersham-Pharmacia-Biotech przy użyciu automatycznego sekwenatora żelowego firmy Visible Genetics.

- **FABP-1** (gen białka transportującego wolne kwasy tłuszczowe do adipocytu) polimorfizm A→G w intronie 8 [229]. Wstępnie amplifikowano wybrany fragment przy użyciu metody PCR w obecności następujących starterów:

5'-AAG GTC AAT GAG GAC ACA ATG G-3'

5'-CAG GAC CAT GCC TCA GGA CC-3'.

Powstały fragment o długości 582pz poddawano sekwencjonowaniu poprzez metodę znakowanych fluorescencyjnie terminatorów-dideoksynukleotydów zestawem: Thermo Sequenase Cy 5 Dye i Cy 5.5 Dye Terminator Cycle Sequencing Kit firmy Amersham-Pharmacia Biotech.

- **MCR-3** (gen receptora melanokortyny 3) mutacja G→A powodująca wymianę Ile81Val – mutacja sprzyjająca rozwojowi otyłości [204]. Wstępnie amplifikowano wybrany fragment przy użyciu metody PCR w obecności następujących starterów:

5'-TTG AGG GAG ATT TTT GTC TTT CCT G-3'

5'-TTT TCC AGC AGA CTG ACG ATG C-3'.

Powstały fragment o długości 279pz poddawano sekwencjonowaniu poprzez metodę znakowanych fluorescencyjnie terminatorów-dideoksynukleotydów zestawem: Thermo Sequenase Cy 5 Dye i Cy 5.5 Dye Terminator Cycle Sequencing Kit firmy Amersham-Pharmacia Biotech.

3.5. Statystyczne opracowanie wyników

Statystyczne opracowanie wyników przeprowadzono za pomocą pakietów statystycznych Statistica 6.0 for Windows (Statsoft) oraz pakietu do analizy genetycznej Arlequin 2000 (oprogramowanie dedykowane do analizy genetycznej populacji) (Stefan Schneider, David Roessli and Laurent Excoffier [2000]: *A software for population genetics data analysis*. Genetics and Biometry Laboratory, University of Geneva, Switzerland).

Określanie częstości występowania cech genetycznych i zgodności rozkładu genotypów z prawem Hardygo i Weinberga sprawdzano za pomocą pakietu Arlequin 2000.

Siłę statystyczną określano za pomocą PC-Size Consultant, version 1.01, from Stattools udostępnionego w ramach współpracy z Uniwersytetem w Utrechcie. Wielkość próbki była liczona *a priori*, przyjmując za błąd α 0,5%, a za β 0,02%. Siła statystyczna dla różnych układów mieściła się w granicach 0,688–0,844, świadcząc o wystarczającej sile statystycznej grupy badanej.

Rozkład mierzonych parametrów był sprawdzany metodą graficzną. Gdy rozkład stężeń był wyraźnie skośny, w analizie istotności statystycznej używano testów nieparametrycznych dla porównania dwu grup testu U Manna-Whitneya, a dla 3 grup lub wielu testu rangowego Kruskala-Wallisa.

Do porównania wartości średnich mierzonych parametrów biochemicznych i antropometrycznych pomiędzy grupami podzielonymi ze względu na wiek, płeć i genotyp używano testu *post hoc* Bonferoniego dla próbek niezależnych i analizą Anova po sprawdzeniu jednorodności wariancji za pomocą testu Levene'a. Dla wielokrotnych porównań wartości średnich o rozkładzie normalnym używano analizy Anova i testu Tukeya.

Aby ustalić algorytm matematyczny pomiędzy genotypem a prognozą, zastosowano wielowymiarowe techniki eksploracyjne pakietu SAS Genetics i Statistica firmy Statsoft. W celu klasyfikacji i znalezienia powiązań występujących pomiędzy zmiennymi zastosowano analizę składowych głównych i analizę skupień.

3. WYBÓR METOD BADAWCZYCH I SPOSÓB PRZEPROWADZANIA BADAŃ

3.1. Dobór pacjentów

Praca jest wynikiem realizacji projektów KBN: 4P05D0531 i jego kontynuacji 4P05D08424. Obydwa projekty uzyskały zgodę Komisji Etycznej CM UJ na przeprowadzanie badań genetycznych u ludzi. Do grupy badanej zakwalifikowano 265 osób będących członkami 100 wielopokoleniowych rodzin z terenu Małopolski. Pacjenci i ich rodziny leczeni byli w Poradni Leczenia Otyłości i Zapobiegania Miażdżycy, działającej przy Zakładzie Biochemii Klinicznej Katedry Biochemii Klinicznej CM UJ.

Do uczestnictwa w badaniu byli zapraszani pacjenci (po wyrażeniu pisemnej zgody na udział w programie), którzy pochodzili z dwu- lub trzypokoleniowych rodzin z genetycznie uwarunkowaną otyłością, u których BMI był w chwili badania wyższy niż 30 kg/m². Członkowie rodzin pacjentów (po wyrażeniu pisemnej zgody na udział w programie) mieli wykonane kompletne badania w kierunku diagnostyki otyłości i chorób towarzyszących.

Kryteria wyłączenia: współistniejące schorzenia, tj. choroby układu krążenia, ciężkie nadciśnienie tętnicze, choroba nowotworowa, cukrzyca, prowadzenie intensywnej terapii odchudzającej.

Pacjenci przed pobraniem krwi byli informowani przez lekarza o przeprowadzanym badaniu genetycznym. Otrzymali również informację pisemną dotyczącą celu badania i zasad jego prowadzenia. Zgoda na udział w badaniu, jak i pobranie krwi od pacjenta oraz przyzwolenie anonimowego publikowania wyników grupowych, były wyrażane przez podpisanie przez uczestnika badania odpowiednio przygotowanego formularza zaakceptowanego przez komisję bioetyczną.

3.2. Protokół wykonanych badań

Krew żylną (około 10 ml) pobierano na czczo z żyły łokciowej przy pierwszej wizycie. U pacjentów zakwalifikowanych do badania wykonane zostały: badania genetyczne, badanie oceniające podstawową gospodarkę cukrową i lipidową (TCh, Tg, HDL, LDL, glukoza, insulina, leptyna – na czczo).

Podczas pierwszej wizyty wykonano pomiary antropometryczne (masa ciała, wzrost), przeprowadzono wywiad w kierunku czynników ryzyka oraz wywiad rodzinny w kierunku otyłości oraz czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, takich jak nadciśnienie i cukrzyca.

Pomiar ciśnienia krwi, masę ciała i wzrost oceniano podczas każdej z trzech kolejnych wizyt.

Podczas drugiej wizyty przeprowadzono doustny test tolerancji glukozy (DTTG) (75 g glukozy) (5 × 2 ml krwi na oznaczenie glukozy i insuliny w czasie 0, 30, 60, 90 i 120 minut) oraz wykonano pomiar tkanki tłuszczowej aparatem Maltron.

Podczas trzeciej wizyty wykonano test tolerancji lipidów (DTTL). Przed i co 2 godziny, aż do 8 godzin po spożyciu bogatotriglicydowego standardowo przygotowanego posiłku, zawierającego 80 g tłuszczu, pacjentom pobierano po 3 ml krwi żyłnej na oznaczenie triglicerydów, insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych i leptyny.

Skład standardowo przygotowanego posiłku

białe pieczywo 100 g	wartość kaloryczna 1033 kcal 40% węglowodanów, 20% białka i 40% tłuszczu (80 g) 50% nasyconych, 40% jednonienasyconych i 10% wielonienasyconych kwasów tłuszczowych
masło 20 g	
ser żółty 60 g	
jaja 100 g	
majonez 40 g	

wg Couderc i wsp. [513]

3.3. Zakres badań biochemicznych

Doustny test tolerancji glukozy (DTTG). Ocena glikemii i insulinooporności

Pomiary glukozy i insuliny wykonano w próbkach krwi na czczo i po obciążeniu glukozą (krzywa 5-punktowa), używając zestawów Cormay, Lublin i IRMA-Polatom Świerk.

Obliczono pole pod krzywą glukozy i insuliny jako sumę arytmetyczną pól powierzchni elementarnych figur geometrycznych, uzyskanych z podziału powierzchni pod krzywą prostymi równoległymi do osi y z krokiem co 30 minut, oraz wskaźnik HOMA-IR:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{insulina na czczo [uU/m]} \times \text{glukoza na czczo [mmol/l]}) / 22,5$$

(wg Matthews i wsp. [514])

oraz DELTA, wczesną odpowiedź sekrecyjną na obciążenie glukozą (ang. *an early secretory response to an oral glucose load*):

$$\text{DELTA} = (\text{insulina}_{30'} - \text{insulina}_{0'} [\text{pmol/l}]) / (\text{glukoza}_{30'} - \text{glukoza}_{0'} [\text{mmol/l}])$$

(wg Haffner i wsp. [515])

Lipidogram

W próbkach krwi pacjentów oznaczono cholesterol całkowity, cholesterol LDL (obliczony ze wzoru Friedewalda), HDL, triglicerydy metodą kolorymetryczną, używając zestawów firmy Cormay, Lublin.

Test lipemii poposiłkowej (DTTL)

Triglicerydy (metodą kolorymetryczną Cormay, Lublin), leptynę (metodą RIA LINCO Research, Asnières, France), wolne kwasy tłuszczowe (metodą kolorymetryczną Diagnostica Stago) i insulinę (metodą RIA IRMA-Polatom Świerk) mierzono na czczo i co 2 godziny po spożyciu standardowego posiłku, aż do 8 godzin po posiłku.

Obliczono pole pod krzywą triglicerydów, insuliny i wolnych kwasów tłuszczowych jako sumę arytmetyczną pól powierzchni elementarnych figur geometrycznych uzyskanych z podziału powierzchni pod krzywą prostymi równoległymi do osi y z krokiem co 120 minut.

3.4. Zakres badań genetycznych

W tab. 9 przedstawiono wybrane do analizy mutacje, ich lokalizację i najczęściej przypisywane w piśmiennictwie znaczenie fenotypowe.

Tabela 9

Mutacje "genów kandydatów" wybrane do badania. Tłustym drukiem zaznaczono rzadkie mutacje, jednogenowe przyczyny otyłości

Gen	Mutacja	Miejsce genu	Aminokwas	Opisywane w piśmiennictwie znaczenie fenotypowe	Piśmiennictwo
Lep	C→T	kodon 105	Arg→Trp	jednogenowa otyłość	177–188
DRD2	T→C	sekwencja niekodująca 3'		regulacja łaknienia	140–142
MCR-3	G→A	81	Ile→Val	zaburzenia łaknienia	204, 205
β ₂ -AR	C→G	kodon 27	Gln→Glu	otyłość, astma	104, 108
β ₃ -AR	T→G	kodon 64	Trp→Arg	otyłość	104, 109–122
UCP-1	A→G	-3826 (promotor)	–	zaburzenia bilansu energetycznego	256–263
LPL-H	T→G	intron 8	–	hipertriglicydemia, choroba niedokrwienna	201–203
LPL-P	C→T	intron 6	–	hipertriglicydemia, choroba niedokrwienna	201–203
apoCIII	C→G	sekwencja niekodująca 3'	–	hipertriglicydemia	440, 442, 446
FABP-1	A→G	intron 8	–	hipertriglicydemia	144–146
SR-BI	C→T	kodon 419	silent(Arg)	obniżenie triglicydemii w teście lipemii, niższe stężenia LDL	453, 454

Gen	Mutacja	Miejsce genu	Aminokwas	Opisywane w piśmiennictwie znaczenie fenotypowe	Piśmien- nictwo
CETP	G→A	intron 1		wyższe HDL, mniejsze zagrożenie miażdżycą	455, 456
TNF- α	G→A	-308 (promotor)		hiperleptynemia, otyłość	247-254
HSP-70-2	A→G	kodon 352	silent(Gln)	insulinooporność	481
HSP-70-hom	T→C	kodon 493	Met→Thr	insulinooporność	[481]
PPAR-γ2	C→A	kodon 115	Pro→Gln	jednogenowa otyłość	223-239
PPAR- γ 2	C→G	kodon 12	Pro→Ala	insulinowrażliwość w otyłości, plejotropowe działanie	223-239
FOX-C2	C→T	-512 promotor		hipertriglicydemia, insulinooporność, otyłość	156

Do badania większości mutacji stosowano metodę RFLP (ang. *restriction fragment length polymorphism*), a w przypadku braku możliwości dostosowania enzymu restrykcyjnego do badanej mutacji zastosowano metodę sekwencjonowania wybranych fragmentów genów. Analiza była poprzedzona reakcją PCR. Szczegółowy opis metod dotyczących wszystkich badanych polimorfizmów przedstawiono poniżej:

- **Lep** (gen leptyny) mutacja C→T powodująca zamianę Arg na Trp w kodonie 105, jednogenowa cecha prowadząca do powstawania otyłości [64].
Do reakcji PCR używano starterów:
5'-CAG TCA GTC TCC AAA CA-3'
5'-TTA GAG GAG TCA GGG AAA TTG-3',
a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Msp I* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 2,5% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 227pz, 139pz genotyp Arg/Arg; 466pz, 227pz, 139pz genotyp Arg/Trp oraz 466pz genotyp Trp/Trp.
- **DRD2** (gen receptora dopaminergicznego-2) polimorfizm w sekwencji niekodującej końca 3' C→T prowadzący do powstania otyłości na drodze braku zahamowania łaknienia i uczucia sytości [516].
Do reakcji PCR używano starterów:
5'-CCG TCG ACG GCT GGC CAA GTT GTC TA-3'
5'-CCG TCG ACC CTT CCT GAG TGT CAT CA-3',
a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Taq I* (Fermentas) w temperaturze 65°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 3,5% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 180pz, 130pz genotyp C/C; 310pz, 180pz i 130pz 97pz, genotyp C/T oraz 310pz genotyp T/T.
- **β 2-AR** (gen receptora β 2-adrenergicznego) polimorfizm C→G powodujący zamianę Gln na Glu w kodonie 27 prowadzący do powstawania otyłości i astmy [517].

Do reakcji PCR używano starterów:

5'-GAA TGA GGC TTC CAG GCG TC-3'

5'-GGC CCA TGA CCA GAT CAG CA-3',

a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Sat* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 2% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 174pz, 97pz, 55pz i 27pz genotyp Gln/Gln; 229pz, 97pz, 55pz i 27pz, genotyp Gln/Glu oraz 229pz, 97pz i 27pz genotyp Glu/Glu.

- **β₃-AR** (gen receptora β₃-adrenergicznego) mutacja T→G powodująca zamianę Trp na Arg w kodonie 64 prowadząca do powstania otyłości [518].

Do reakcji PCR używano starterów:

5'-CCA GTG GGC TGC CAG GGG-3'

5'-GCC AGT GGC GCC CAA CGG-3',

a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Mva I* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 2% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 97pz, 61 i 64pz genotyp Trp/Trp; 158pz, 97pz, 61 i 64pz genotyp Trp/Arg oraz 158 i 64pz genotyp Arg/Arg.

- **UCP-1** (gen białka rozprzęgającego łańcuch oddechowy) polimorfizm A→G w promotorze genu prowadzący do zaburzenia równowagi energetycznej [518].

Do reakcji PCR używano starterów:

5'-CTT GGG TAG TGA CAA AGT AT-3'

5'-CCA AAG GGT CAG ATT TCT AC-3',

a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Bcl I* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 2% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 250pz, 220pz genotyp A/A; 470pz, 250pz i 220pz genotyp A/G oraz 470pz genotyp G/G.

- **LPL-H** (gen lipazy lipoproteinowej) polimorfizm T→G w intronie 8 prowadzący do powstania hipertriglicydemii, otyłości i choroby niedokrwiennej [437].

Do reakcji PCR używano starterów:

5'-TTA GGC CTG AAG TTT CCA C-3'

5'-CTC CCT AGA ACA GAA GAT C-3',

a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Hind III* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 1,5% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 700pz, 600 pz genotyp T/T; 1300pz, 700pz i 600pz genotyp T/G oraz 1300pz genotyp G/G.

- **LPL-P** (gen lipazy lipoproteinowej) polimorfizm C→T w intronie 6 prowadzący do powstania hipertriglicydemii, otyłości i choroby niedokrwiennej [437].

Do reakcji PCR używano starterów:

5'-TAG AGG TTG AGG CAC CTG TGC-3'

5'-GTG GGT GAA TCA CCT GAG GTC-3',

a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Pvu II* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 2% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 592pz, 266pz genotyp C/C; 858pz, 592pz i 266pz genotyp C/T oraz 858pz genotyp T/T.

- **apoCIII** (gen apolipoproteiny CIII) polimorfizm C3238→G prowadzący do hipertriglicydemii [446].
Do reakcji PCR używano starterów:
5'-CAG TCC TGC CTG AGG TCT CAG GGC TGT CGT-3'
5'-CCT GGA GTC TGT CCA GTG CCC ACC CAC A-3',
a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Sac I* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 2% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 552pz genotyp C/C; 552pz, 325pz i 217pz genotyp C/G oraz 327pz i 217pz genotyp G/G.
- **SR-BI** (gen receptora scavenger typu B) mutacja C→T w eksonie 8, mająca wpływ na aktywność ekspresyjną [453].
Do reakcji PCR używano starterów:
SRBI 8 (+): 5' CCT TGT TTC TCT CCC ATC CTC ACT TCC TCA AGG C 3'
SRBI 8 (-): 5' CAC CAC CCC AGC CCA CAG CAG C 3',
a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Hae III* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 4% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 154pz, 33 i 31pz genotyp CC; 154pz, 64, 33 i 31pz genotyp CT oraz 154pz, 64pz genotyp TT.
- **CETP** (gen białka transportującego estry cholesterolu) mutacja G→A w intronie 1, mająca wpływ na aktywność CETP i efektywność transportu zwrotnego cholesterolu [455].
Do reakcji PCR używano starterów:
CETP-1 (+): 5'-CAG GGG TCT TTT CAT GGA CAC-3'
CETP-1 (-): 5'-CAC TTG TGC AAC CCA TAC TTG ACT-3',
a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Taq IB* (Fermentas) w temperaturze 65°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 2% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 742pz, i 249pz genotyp GG; 991pz, 742pz, i 249pz genotyp GA oraz 991pz genotyp AA.
- **TNF-α** (gen czynnika nekrozy nowotworów alfa) polimorfizm G→A w rejonie -308 promotora prowadzący do powstawania cukrzycy insulinozależnej i hiperleptynemii [248, 249].
Do reakcji PCR używano starterów:
5'-AGG CAA TAG GTT TTG AGG GCC AT-3'
5'-TCC TCC CTG CTC CGA TTC CG-3',
a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Nco I* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 4% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 87pz, 20pz genotyp G/G; 107pz, 87pz, 20pz genotyp G/A oraz 107pz genotyp A/A.
- **HSP-70-2** (gen białka szoku cieplnego) A→G mutacja typu silent w kodonie 352(Gln) [477, 478].
Do reakcji PCR używano starterów:
5'-TCC GAA CTG AGC TCT TG-3'
5'-CAG CAA AGT CCT TGA GTC CC-3',

a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Pst I* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 1,5% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 1139pz, 936pz genotyp A/A; 2075pz, 1139pz, 936pz genotyp A/G oraz 2075pz genotyp G/G.

- **HSP-70-hom** (gen białka szoku cieplnego) T→C mutacja w kodonie 493 powodująca wymianę Met493Thr [477, 478].
Do reakcji PCR używano starterów:
5'-CCG GAT CCC ATA GGC CTC AGA GAA CC-3'
5'-GTA ACT TAG ATT CAG GTC TGG-3',
a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Nco I* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 1,5% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 1495pz, 550pz genotyp T/T; 2050pz, 1495pz, 550pz genotyp T/C oraz 2050pz genotyp C/C.
- **PPAR-γ2** (gen receptora jądrowego PPAR-γ2) mutacja C→A powodująca wymianę Pro115Gln, cecha jednogenna prowadząca do powstawania otyłości [492].
Do reakcji PCR używano starterów:
5'-TGC AAT CAA AGT GGA GCC TGC ATG TC-3'
5'-GTG AAA TCC AGA AGC TTT ATC TCC ACA GAC-3',
a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Hinc II* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 4% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 139pz genotyp Pro/Pro; 139pz, 113pz i 26pz genotyp Pro/Gln oraz 26pz i 113pz genotyp Gln/Gln.
- **PPAR-γ2** (gen receptora jądrowego PPAR-γ2) polimorfizm C→G w kodonie 12 w eksonie 2 (Pro12→Ala) w genie PPAR-γ2 prowadzący do powstawania insulinooporności [504].
Do reakcji PCR używano starterów:
5'-CAA GCC CAG TCC TTT CTG TG-3'
5'-AGT GAA GGA ATC GCT TTC CG-3' (boldem zaznaczono *missmatch*),
a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *Msp I* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 2% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: 227pz, 43pz genotyp Pro/Pro; 270pz, 227pz i 43pz genotyp Pro/Ala oraz 270pz genotyp Ala/Ala.
- **FOX-C2** (gen czynnika transkrypcyjnego FOX-C2) mutacja C→T w sekwencji promotorowej -512 [156].
Do reakcji PCR używano starterów:
FOX-C2 (+): 5' GTC TTA GAG CCG ACG GAT CCC TG 3'
FOX-C2 (-): 5' GAT TTG GAA AAG TTT CAA AG 3' (*missmatch* podkreślony),
a miejsce polimorficzne wykrywano w reakcji z enzymem restrykcyjnym *DpnII* (Fermentas) w temperaturze 37°C. Detekcję produktów przeprowadzano na 4% żelu agarozowym. Długość produktów determinowała genotyp: CC 144 i 21pz; genotyp TC 165, 144 i 21 pz, a genotyp TT pojedynczy prążek o długości 165pz.

Do badania polimorfizmu poniższych genów stosowano metodę sekwencjonowania opartą na metodzie znakowanych dideoksynukleotydów zestawami firmy Amersham-Pharmacia-Biotech przy użyciu automatycznego sekwenatora żelowego firmy Visible Genetics.

- **FABP-1** (gen białka transportującego wolne kwasy tłuszczowe do adipocytu) polimorfizm A→G w intronie 8 [229]. Wstępnie amplifikowano wybrany fragment przy użyciu metody PCR w obecności następujących starterów:

5'-AAG GTC AAT GAG GAC ACA ATG G-3'

5'-CAG GAC CAT GCC TCA GGA CC-3'.

Powstały fragment o długości 582pz poddawano sekwencjonowaniu poprzez metodę znakowanych fluorescencyjnie terminatorów-dideoksynukleotydów zestawem: Thermo Sequenase Cy 5 Dye i Cy 5.5 Dye Terminator Cycle Sequencing Kit firmy Amersham-Pharmacia Biotech.

- **MCR-3** (gen receptora melanokortyny 3) mutacja G→A powodująca wymianę Ile81Val – mutacja sprzyjająca rozwojowi otyłości [204]. Wstępnie amplifikowano wybrany fragment przy użyciu metody PCR w obecności następujących starterów:

5'-TTG AGG GAG ATT TTT GTC TTT CCT G-3'

5'-TTT TCC AGC AGA CTG ACG ATG C-3'.

Powstały fragment o długości 279pz poddawano sekwencjonowaniu poprzez metodę znakowanych fluorescencyjnie terminatorów-dideoksynukleotydów zestawem: Thermo Sequenase Cy 5 Dye i Cy 5.5 Dye Terminator Cycle Sequencing Kit firmy Amersham-Pharmacia Biotech.

3.5. Statystyczne opracowanie wyników

Statystyczne opracowanie wyników przeprowadzono za pomocą pakietów statystycznych Statistica 6.0 for Windows (Statsoft) oraz pakietu do analizy genetycznej Arlequin 2000 (oprogramowanie dedykowane do analizy genetycznej populacji) (Stefan Schneider, David Roessli and Laurent Excoffier [2000]: *A software for population genetics data analysis*. Genetics and Biometry Laboratory, University of Geneva, Switzerland).

Określanie częstości występowania cech genetycznych i zgodności rozkładu genotypów z prawem Hardygo i Weinberga sprawdzano za pomocą pakietu Arlequin 2000.

Siłę statystyczną określano za pomocą PC-Size Consultant, version 1.01, from Stattools udostępnionego w ramach współpracy z Uniwersytetem w Utrechcie. Wielkość próbki była liczona *a priori*, przyjmując za błąd α 0,5%, a za β 0,02%. Siła statystyczna dla różnych układów mieściła się w granicach 0,688–0,844, świadcząc o wystarczającej sile statystycznej grupy badanej.

Rozkład mierzonych parametrów był sprawdzany metodą graficzną. Gdy rozkład stężeń był wyraźnie skośny, w analizie istotności statystycznej używano testów nieparametrycznych dla porównania dwu grup testu U Manna-Whitneya, a dla 3 grup lub wielu testu rangowego Kruskala-Wallisa.

Do porównania wartości średnich mierzonych parametrów biochemicznych i antropometrycznych pomiędzy grupami podzielonymi ze względu na wiek, płeć i genotyp używano testu *post hoc* Bonferoniego dla próbek niezależnych i analizą Anova po sprawdzeniu jednorodności wariancji za pomocą testu Levene'a. Dla wielokrotnych porównań wartości średnich o rozkładzie normalnym używano analizy Anova i testu Tukeya.

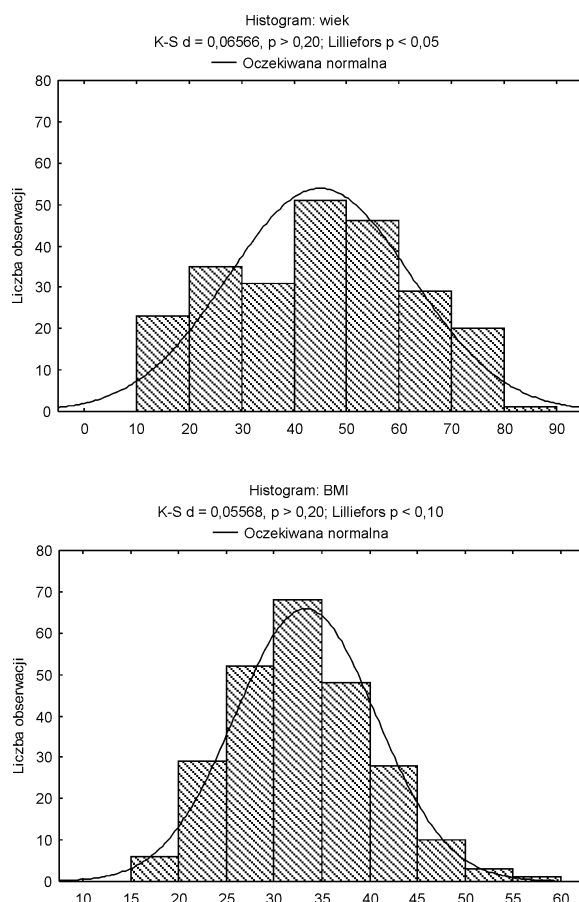
Aby ustalić algorytm matematyczny pomiędzy genotypem a prognozą, zastosowano wielowymiarowe techniki eksploracyjne pakietu SAS Genetics i Statistica firmy Statsoft. W celu klasyfikacji i znalezienia powiązań występujących pomiędzy zmiennymi zastosowano analizę składowych głównych i analizę skupień.

4. OPIS WYNIKÓW BADAŃ

4.1. Charakterystyka grupy badanej

W badaniu wzięło udział 265 osób, członków 100 rodzin otyłych. W badanej grupie nadwaga występowała u 20% mężczyzn i 13% kobiet, a otyłość – u 56% mężczyzn i 67,5% kobiet.

Badana grupa była różnorodna pod względem wieku i stopnia otyłości, mierzonego BMI. Ryc. 11 przedstawia rozkład częstości występowania otyłości mierzonej BMI i wieku badanej grupy rodzin otyłych. Rozkłady obydwu cech są zbliżone do rozkładów normalnych.



Ryc. 11. Rozkład wartości BMI i wieku w badanej grupie 100 rodzin otyłych

Tab. 7.1–7.4 (Suplement) przedstawiają charakterystykę badanej grupy z podziałem na podgrupy mężczyzn i kobiet oraz podgrupy różniące się kategorią otyłości mierzoną BMI.

Tab. 7.1 przedstawia charakterystykę antropometryczną grupy badanej z podziałem na płeć i stopień otyłości. Podgrupy kobiet i mężczyzn nie różniły się istotnie wiekiem i średnim wskaźnikiem masy ciała. Grupa kobiet natomiast istotnie różniła się od grupy mężczyzn cechami antropometrycznymi, takimi jak procentowa zawartość tkanki tłuszczowej i wskaźnikiem WHR. Pomimo istotnie niższego wskaźnika WHR u kobiet stwierdzono wyższą zawartość tkanki tłuszczowej we wszystkich grupach, zarówno w grupie osób z normalną masą ciała, nadwagą, jak i otyłością (tab. 7.1).

Tab. 7.2 przedstawia charakterystykę biochemiczną badanej grupy z podziałem na płeć. Grupa kobiet charakteryzowała się istotnie statystycznie niższymi stężeniami triglicerydów na czczo i we wszystkich mierzonych punktach testu lipemii poposiłkowej, jak również poziomem leptyny i stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych w przebiegu całego testu. U mężczyzn stwierdzono również znamienne niższe niż u kobiet średnie stężenia cholesterolu HDL.

W tab. 7.3 przedstawiono charakterystykę kobiet z podziałem na kategorie otyłości. Stopień otyłości u kobiet korelował dodatnio z poziomem cholesterolu całkowitego, triglicerydów i cholesterolu LDL. U otyłych kobiet ($BMI \geq 30$) zaobserwowano również istotnie statystycznie wyższe stężenia glukozy i insuliny w przebiegu DTTG i statystycznie wyższe stężenia triglicerydów i insuliny w przebiegu DTTL. Otyłe kobiety charakteryzował również wyższy poziom leptyny na czczo i po posiłku.

Tab. 7.4 przedstawia charakterystykę podgrup mężczyzn z podziałem na kategorie otyłości. W grupie mężczyzn stopień otyłości istotnie korelował z pogorszeniem parametrów lipidowych. W porównaniu z grupą o $BMI < 25$ grupę z nadwagą ($25 \leq BMI < 30$) istotnie różniło wyższe stężenie triglicerydów na czczo, jak i w przebiegu całego testu lipemii poposiłkowej. Ponadto w grupie z nadwagą średnie stężenie wolnych kwasów po 4. godzinie DTTL było istotne statystycznie.

W podgrupie mężczyzn otyłych z $BMI \geq 30$ występowały znamienne statystycznie wyższe średnie stężenia cholesterolu, cholesterolu LDL i triglicerydów oraz istotnie statystycznie niższe średnie stężenie HDL. Grupa ta charakteryzowała się również wyższymi stężeniami triglicerydów w przebiegu całego testu DTTL, jak i znamienne wyższym stężeniem WKT w 4. godzinie trwania testu.

Obserwowano ponadto istotne pogorszenie parametrów insulinemii w przebiegu testu tolerancji glukozy. W podgrupie mężczyzn otyłych z $BMI \geq 30$ obserwowano istotnie wyższe stężenia glukozy po 30, 60 i 90 minutach trwania DTTG insuliny we wszystkich mierzonych punktach czasowych testu oraz znamienne wyższe wartości wskaźnika HOMA. Stwierdzono ponadto wyższe stężenia insuliny i leptyny w przebiegu DTTL (tab. 7.4).

Zgodnie ze znanym faktem, że stopień otyłości koreluje silnie z wiekiem, gdyż związane jest to z fizjologicznym przybieraniem na wadze w średnim wieku i spadkiem wagi w 6. i 7. dekadzie życia, w tab. 7.5 – Suplement przedstawiono charakterystykę badanej grupy z podziałem na trzy kategorie wiekowe. Pierwsza grupa składająca się z osób, które nie przekroczyły 40. roku życia charakteryzowała się średnim wskaźnikiem $BMI = 30,3 \text{ kg/m}^2$, druga, w której zgrupowane były osoby w wieku pomiędzy

40. a 60. rokiem życia charakteryzowała się najwyższym BMI = 35,2 kg/m², oraz trzecia, w której były osoby powyżej 60. roku życia, charakteryzowała się wskaźnikiem masy ciała wynoszącym 34,6 kg/m².

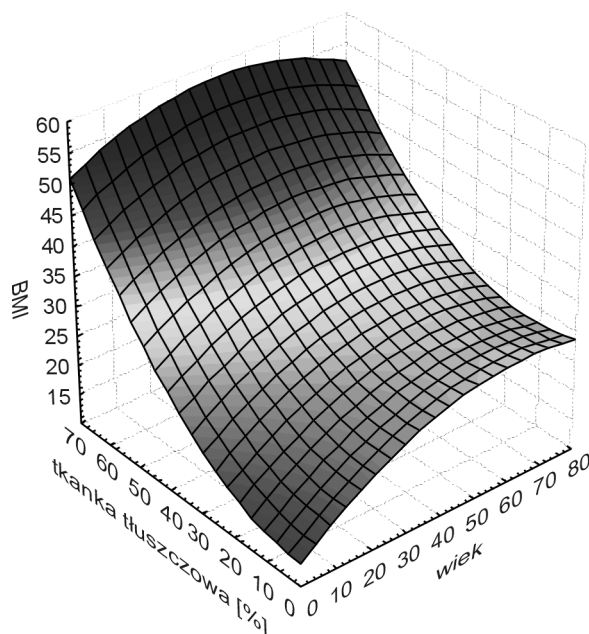
W tab. 7.5 przedstawiono charakterystykę badanej grupy z podziałem na trzy kategorie wiekowe. Obserwowano wyższe średnie stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL w drugiej i trzeciej podgrupie wiekowej.

Charakterystyczną cechą najstarszej grupy wiekowej było częstsze niż w innych występowanie insulinooporności. Zaznaczał się wzrost obserwowanych wyższych stężeń glukozy i insuliny, obserwowano znamienne istotną różnicę wartości pola powierzchni pod krzywą stężenia glukozy pomiędzy grupą powyżej 60. roku życia a grupą poniżej 40. roku życia.

Najwyższy wskaźnik HOMA-IR oraz znamienne wyższe wartości pól powierzchni pod krzywymi glukozy i insuliny w przebiegu DTTG charakteryzował grupę osób pomiędzy 40. a 60. rokiem życia.

W grupie powyżej 60. roku życia obserwowano znamienne wyższe średnie stężenie leptyny. Pomimo wyższego BMI w grupie pomiędzy 40. a 60. rokiem życia wyższe stężenie leptyny, obserwowane w porównaniu z grupą poniżej 40. roku życia, nie jest znamienne statystycznie. Obserwacja ta może sugerować leptynooporność w najstarszej grupie wiekowej.

Ryc. 12 przedstawia wzajemną relację trzech parametrów BMI, zawartości tkanki tłuszczowej oraz wieku. Wiadomo bowiem, że zawartość tłuszczu całkowitego i BMI są zmiennymi silnie skorelowanymi z wiekiem. W badanej grupie do wieku 40 lat obserwowano szybki wzrost, mniejszy w przedziale wiekowym 40–60, a po 60. roku życia tendencję spadkową obydwu parametrów.

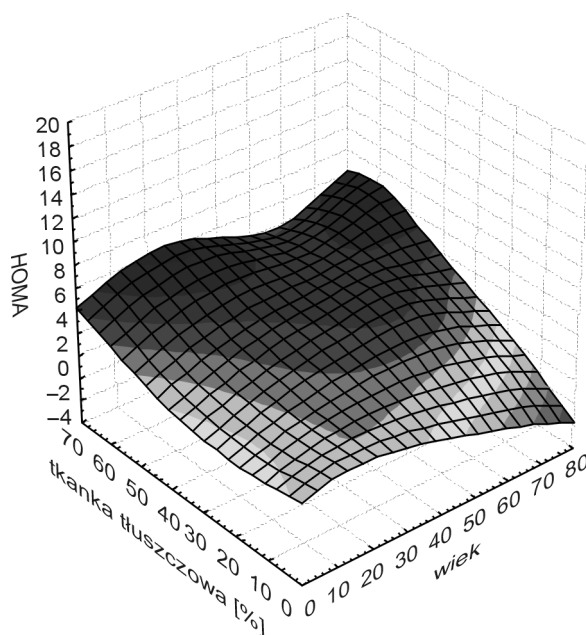


Ryc. 12. Wykres zależności wielkości BMI i zawartości procentowej tkanki tłuszczowej od wieku badanych

W wieku poniżej 40 lat stwierdzono najszybszy przyrost masy ciała i tkanki tłuszczowej. W granicach pomiędzy 40 a 60 lat przyrost masy tkanki tłuszczowej i zwiększenie BMI są również szybkie, natomiast powyżej 60 lat parametry te się stabilizują oraz obserwuje się tendencję spadku masy ciała. Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w wieku powyżej 60 lat pomimo spadku BMI wzrasta.

Ryc. 13 przedstawia wzajemną zależność pomiędzy zawartością tkanki tłuszczowej, indeksem HOMA-IR oraz wiekiem.

Indeks insulinooporności HOMA był również silnie skorelowany z masą tkanki tłuszczowej i wiekiem badanych. U osób powyżej 60. roku życia wyraźnie wzrasta indeks HOMA-IR, niezależnie od masy tkanki tłuszczowej.



Ryc. 13. Wykres zależności wskaźnika HOMA-IR i zawartości procentowej tkanki tłuszczowej od wieku badanych

Podsumowanie

Badane parametry antropometryczne, takie jak BMI i zawartość procentowa tkanki tłuszczowej, WHR oraz markery biochemiczne oceniające gospodarkę lipidową i węglowodanową, były zmiennymi zależnymi od wieku i płci oraz od stopnia otyłości (tab. 7.1–7.5). Dlatego też w opracowaniu wpływu genotypu na fenotyp przeprowadzono analizy w podgrupach dobranych pod względem płci, wieku i stopnia otyłości, a w analizie statystycznej dotyczącej całej grupy wyniki były adjustowane do tych zmiennych.

4.2. Częstości występowania i analiza odmian allelicznych pojedynczych polimorfizmów a różnice w parametrach antropometrycznych, wpływie na parametry oceniające gospodarkę lipidową i wskaźniki insulinooporności

4.2.1. Analiza częstości występowania badanych polimorfizmów

W badanej grupie nie stwierdzono występowania rzadkich w Europie mutacji PPAR- γ 2Pro115→Gln i Lep Arg105→Trp. Częstość genotypową występowania badanych polimorfizmów pokazano w tab. 10.

Badanie jednorodności genetycznej grupy przeprowadzono na podstawie testu Hardy'ego i Weinberga. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy obserwowanym rozkładem genotypów a wartością obliczoną teoretycznie z równania Hardy'ego-Weinberga. Wartość χ^2 względem częstości przewidzianych prawem Hardy'ego i Weinberga oraz wartość p przedstawiono w oddzielnych kolumnach tab. 10.

Tabela 10

Częstość genotypów badanych polimorfizmów w analizowanej populacji rodzin z otyłością.
Wartość χ^2 względem częstości przewidzianych prawem Hardy'ego-Weinberga oraz wartości p przedstawiono w oddzielnych kolumnach

Gen	GENOTYPY/%			χ^2	p
	CC	CG	GG		
PPAR- γ 2	66,1	30,5	3,4	0,001	0,966
LPL-H	46,3	41,9	11,9	0,02	0,8791
LPL-P	24,6	46,6	28,8	0,08	0,7676
apoCIII	0,4	16,2	83,4	0,02	0,8912
UCP-1	45,7	42,2	12,3	0,02	0,8947
β_2 -AR	37,3	40,2	22,5	0,10	0,5731
β_3 -AR	84,3	14,4	1,31	0,09	0,6675
DRD2	62,9	33,6	3,5	0,07	0,8365
TNF- α	64,7	32,8	2,5	0,07	0,8176
HSP-70-2	15,7	43,0	41,3	0,09	0,6024
HSP-70-hom	65,4	24,3	10,3	0,15	0,3023
FABP-1	31,9	54,2	13,9	0,1	0,5431

Gen	GENOTYPY/%			χ^2	p
	GG	GA	AA		
MCR-3	92,9	5,3	1,8	0,9	0,6615
SR-BI	30,8	41,1	28,1	0,14	0,3263
CETP	24,4	43,9	31,7	0,9	0,6057
FOX-C2	28,1	55,9	16,0	2,56	0,281

W tab. 10a przedstawiono porównanie częstości występowania genotypów badanych genów w podgrupach kobiet i mężczyzn oraz z podziałem na kategorie otyłości. Ryc. 14 przedstawia różnice w częstości występowania alleli badanych genów w podgrupach kobiet i mężczyzn. Do oceny różnic występowania częstości genotypowej polimorfizmu badanych genów wśród kobiet i mężczyzn zastosowano test nieparametryczny χ^2 .

W grupie kobiet znamienne statystycznie rzadziej występował allel G w intronie 1 genu *CETP* oraz allel G w intronie 8 genu *LPL* (*LPL-H*), natomiast allel T w -512 sekwencji promotorowej genu *FOX-C2* występował częściej u kobiet niż u mężczyzn. Częstości wariantów allelicznych innych genów pomiędzy grupą kobiet i mężczyzn nie różniły się w sposób istotny statystycznie (tab. 10a, ryc. 14). U kobiet istotnie rzadziej (wartość p w tab. 10a) występował genotyp GG genu *CETP* (21,6% vs 29,0%). Częstość allelu G tego genu również istotnie niższa była w grupie kobiet ($p = 0,0183$ w teście χ^2) (ryc. 14).

Genotyp GG genu lipazy lipoproteinowej (polimorfizm *LPL-H*) występował częściej u mężczyzn (17,7%) niż u kobiet (6,7%) (tab. 10a). Istotnie niższa była również częstość allelu G u mężczyzn (ryc. 14).

Istotnie częściej u kobiet występował rzadki genotyp TT (8,6% u kobiet vs 3,4% u mężczyzn) (tab. 10a). Częstość alleliczna różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupą kobiet i mężczyzn (ryc. 14).

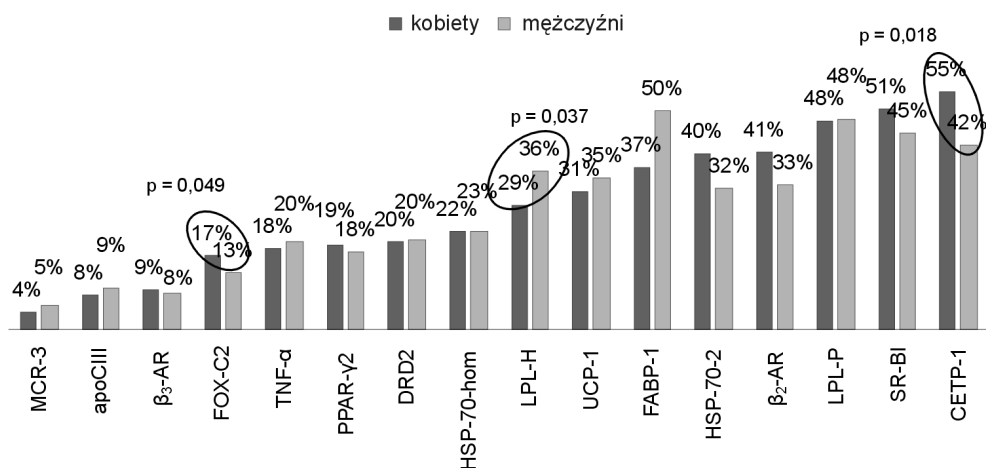
W tab. 10a przedstawiono również analizę różnic w częstościach występowania genotypów badanych genów w podgrupach podzielonych w 2 kategoriach otyłości. Grupa 1 obejmowała osoby szczupłe i z umiarkowaną nadwagą, natomiast grupa 2 osoby otyłe. Ryc. 15 przedstawia różnice w częstości występowania alleli badanych genów w podgrupach wydzielonych ze względu na kategorie otyłości.

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w częstościach występowania większości badanych polimorfizmów w grupie osób otyłych i osób szczupłych ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$). Jedynie w przypadku polimorfizmu receptora dopaminergicznego *DRD2* (genotyp TT praktycznie nie występuje u osób otyłych) występuje istotna statystycznie tendencja sugerująca związek allelu C (*DRD2*) z otyłością u dorosłych w grupie badanej (ryc. 15). Częstości występowania alleli w grupach o różnej masie ciała dla pozostałych badanych polimorfizmów nie wykazują różnic istotnych statystycznie.

Tabela 10a

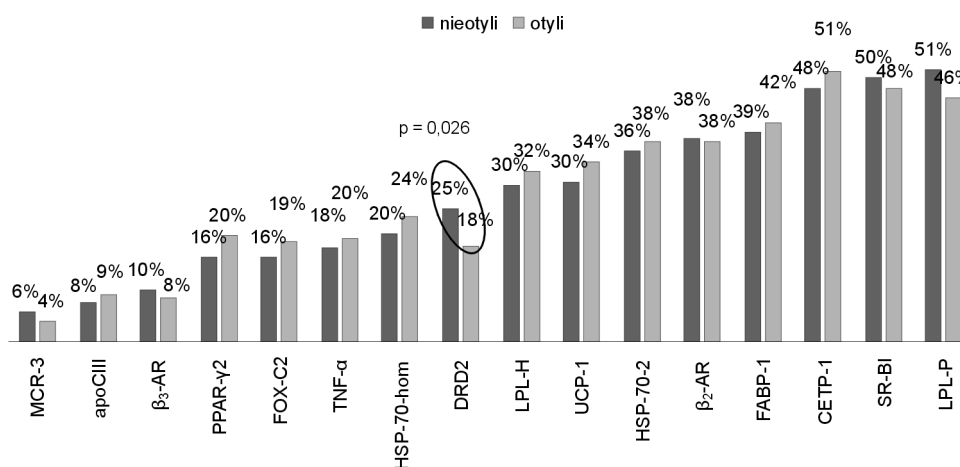
Sprzężenie z płcią i otyłością badanych polimorfizmów genetycznych. Wartości p wyznaczono za pomocą krostabulacji i testów χ^2 Pearsona wyliczonych za pomocą pakietu statystycznego Statistica 6.0 (różnice istotne statystycznie oznaczono tłustą czcionką)

	Płeć		Otyłość (BMI < 30 kg/m ² vs BMI ≥ 30 kg/m ²)	
	χ^2	p	χ^2	p
FOX-C2	3,48	0,049	0,761	0,547
CETP	5,99	0,0183	0,519	0,771
MCR-3	0,27	0,870	0,318	0,852
HSP-70-2	0,14	0,934	0,598	0,741
HSP-70-hom	2,49	0,286	3,282	0,194
SR-BI	1,79	0,409	0,925	0,629
β_2 -Ar	1,73	0,420	0,265	0,875
TNF- α	2,77	0,249	0,745	0,688
LPL-P	0,03	0,986	3,334	0,188
LPL-H	5,31	0,037	1,093	0,578
DRD2	0,01	0,994	7,244	0,0026
UCP-1	1,42	0,492	0,667	0,718
β_3 -Ar	0,10	0,951	3,033	0,219
PPAR Pro12Ala	0,03	0,987	1,102	0,576
apoCIII	1,81	0,404	0,637	0,727
FABP	2,44	0,295	2,607	0,272



Ryc. 14. Częstość występowania rzadkiego allelu badanych genów u kobiet i mężczyzn w grupie rodzin otyłych. Dla wyraźnych różnic przedstawiono wartość p obliczoną w teście χ^2

Analizy rozkładów występowania alleli w grupach różniących się stopniem otyłości w obrębie płci nie przedstawiono, gdyż liczebność nie pozwalała na przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej.



Ryc. 15. Częstość występowania rzadkiego allelu badanych genów u osób o normalnej masie ciała i umiarkowanej nadwadze o BMI < 30 kg/m² i osób otyłych o BMI ≥ 30 kg/m². Dla wyraźnych różnic przedstawiono wartość p obliczoną w teście χ^2

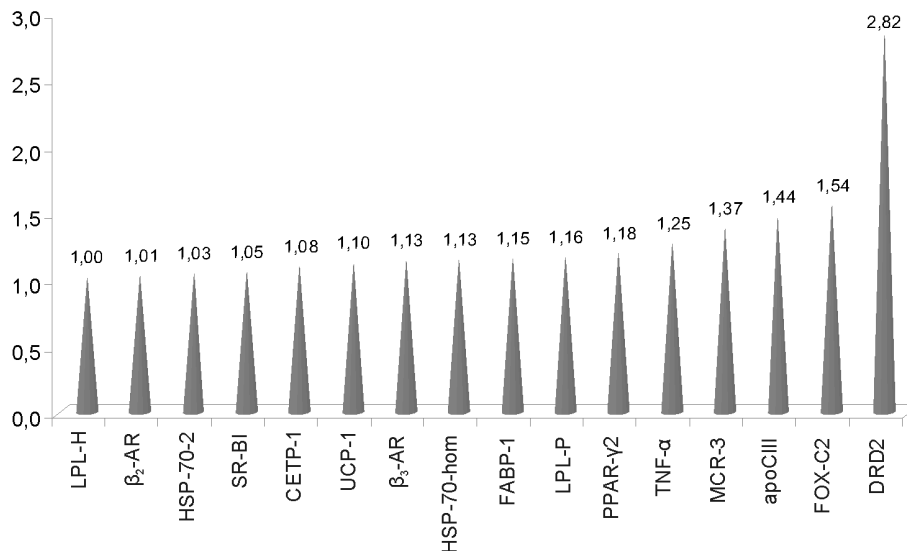
Podział grupy badanej ze względu na masę ciała i ocena częstości występowania alleli genów sprzyjających otyłości w tych podgrupach dostarczają informacji o związku danego polimorfizmu z powstawaniem otyłości (asocjacji genetycznej). Tego typu analiza, sprawdzona w przypadku chorób o podłożu jednogenowym, nie daje zamierzonych prostych rezultatów w przypadku chorób złożonych o podłożu wielogenowym [40]. W większości chorób złożonych o poligenowym podłożu penetracja cechy wynosi około 70%, powodując tym samym zacieranie się dysproporcji w częstościach allelicznych, które są bardzo niewielkie, a obserwowane trendy asocjacyjne zyskują istotność statystyczną dopiero przy bardzo dużych liczebnościach grup [40].

Dodatkową metodą oceny zagrożenia rozwojem choroby, używaną w epidemiologii, jest obliczanie ryzyka względnego (RW) wynikającego z posiadania niekorzystnego markera. W genetyce tym niekorzystnym markerem może być genotyp uważany za predysponujący do rozwoju danej choroby. Ryzyko względne rozwoju otyłości w grupie badanej oceniano za pomocą poniższego wzoru:

$$RW = \frac{\text{częstość otyłości w grupie narażonej (z genotypem uwrażliwiającym)}}{\text{częstość otyłości w grupie nienarażonej (z genotypem zabezpieczającym)}}$$

Ryc. 16 przedstawia wykres obrazujący obliczone RW dla badanych w tym opracowaniu markerów genetycznych. Najsilniejsze RW spośród badanych polimorfizmów stwierdzono dla genotypu CC genu receptora dopaminergicznego DRD2 i genotypu TT dla czynnika transkrypcyjnego FOX-C2. Pozostała zmienność genetyczna w bardzo niewielkim stopniu podnosiła ryzyko wystąpienia otyłości w naszej populacji.

Więcej informacji na temat wpływu badanych polimorfizmów na rozwój otyłości i jej powikłań może dostarczyć dokładna analiza związku polimorfizmu z cechami fenotypowymi, przedstawiona w dalszej części niniejszego opracowania.



Ryc. 16. Współczynniki ryzyka względnego badanych polimorfizmów u 100 rodzin otyłych (n = 265) z terenu Małopolski

4.2.2. Ocena znaczenia polimorfizmu genetycznego wybranych genów białek regulujących łaknienie

4.2.2.1. Mutacja genu leptyny w kodonie 105C→T wywołująca substytucję Arg/Trp

W badanej grupie nie wykryto mutacji Arg105Trp w genie leptyny uważanej za jednogenną mutację prowadzącą do znacznej otyłości.

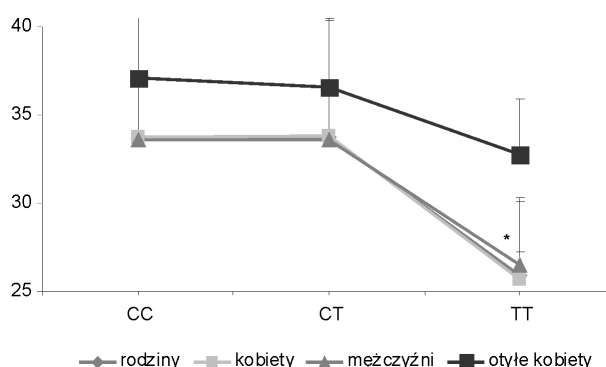
4.2.2.2. Polimorfizm genu receptora dopaminergicznego-2 (DRD2) w regionie regulatorowym 3' C→T

Częstość występowania allelu T w regionie regulatorowym 3' genu receptora dopaminergicznego (DRD2) w całej grupie wynosiła około 20% i nie różniła się u kobiet i u mężczyzn; korelowała silnie ujemnie ze stopniem otyłości, gdyż u otyłych kobiet i mężczyzn wynosiła 18%, natomiast u osób, u których BMI nie przekraczało 30 kg/m² – 25%. Różnice te były istotne statystycznie w teście nieparametrycznym χ^2 ($p = 0,026$).

Genotyp T/T (w publikacjach nazywany często genotypem A2 [516]), występujący u niewielkiego odsetka grupy badanej, był genotypem zabezpieczającym przed rozwojem otyłości. Wyraźnie wskazują na to przedstawione na ryc. 17 średnie wartości BMI w rodzinach, u kobiet, u mężczyzn i w podgrupie otyłych kobiet (tab. 7.6–7.10 – Supplement). Ochronny genotyp TT nie występował u otyłych mężczyzn. U osób o genotypie TT obserwowano istotnie niższą średnią masę ciała i niższy, choć nieistotny, stosunek obwodu pasa do obwodu bioder (WHR). Osoby o genotypie TT receptora DRD2 miały istotnie niższy BMI. W całej grupie genotyp homozygotyczny CC i heterozygotyczny CT charakteryzowały istotnie wyższe BMI w porównaniu z grupami

o genotypie TT (analiza Anova w rodzinach $p = 0,028$; $p_{CT \text{ vs } TT} = 0,0281$; $p_{CC \text{ vs } TT} = 0,0230$, test *post hoc* Bonferoniego) i u kobiet (analiza Anova u kobiet $p = 0,032$; $p_{CC \text{ vs } TT} = 0,0285$, test *post hoc* Bonferoniego) (ryc. 17). Wyraźnie niższe było również stężenie leptyny w grupie o genotypie TT (tab. 7.6–7.10).

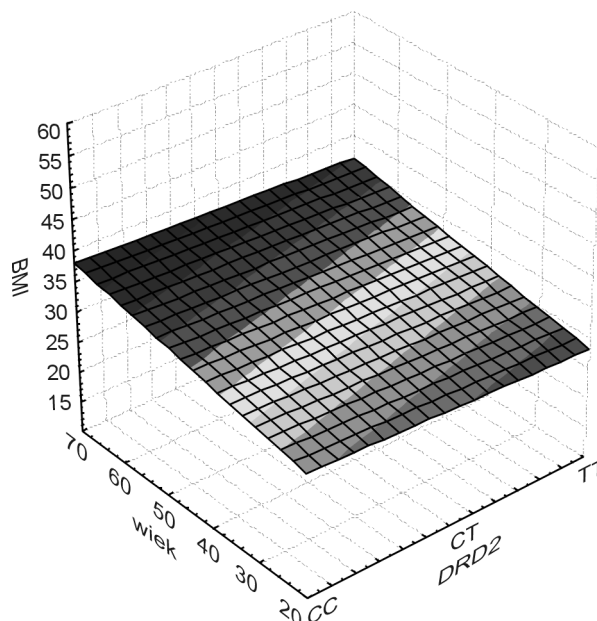
W grupie otyłych kobiet występuje jedna kobieta z genotypem TT „zabezpieczającym” przed rozwojem otyłości. Prawie wszystkie wyniki biochemiczne (tab. 7.8) tej pacjentki były podwyższone i odbiegające od normy. Najprawdopodobniej niekorzystne czynniki środowiskowe lub układ genetyczny: inna silna mutacja, lub niekorzystne działanie wielu polimorfizmów równocześnie spowodowało, że pacjentka ta jest otyła i stanowiła wyjątek w opisanych zależnościach.



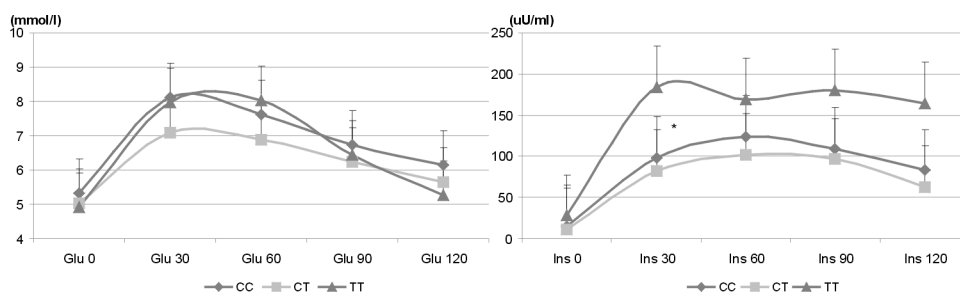
Ryc. 17. Średnie (\pm SD) wskaźniki masy ciała w rodzinach, u kobiet otyłych i u mężczyzn w zależności od genotypu receptora dopaminergicznego. Istotnie statystycznie różnice: grupa o genotypie TT istotnie niższy BMI w całej grupie ($p = 0,028$) i w grupie kobiet ($p = 0,032$)

O ochronnym działaniu genotypu TT w rozwoju otyłości świadczą również wyniki przedstawione na ryc. 18, które obrazują czas ujawnienia się otyłości w różnych genotypowo grupach. Wyraźnie widać u osób o genotypie TT, że otyłość pojawiała się w starszych grupach wiekowych w porównaniu z grupą nosicieli allelu C i homozygot CC. Można wywnioskować z tego wykresu, że członkowie rodzin otyłych o genotypie TT pomimo podobnego wpływu środowiskowego mają genetyczną predyspozycję ochronną przed przybieraniem na wadze.

Ryc. 19 przedstawia wyniki pomiaru glukozy i insuliny podczas doustnego testu tolerancji glukozy (DTTG), badane w trzech grupach wydzielonych ze względu na genotyp w regionie regulatorowym receptora dopaminergicznego. Średnie stężenia glukozy w grupach genotypowych nie różniły się znacząco, natomiast osoby o genotypie TT miały wyższe stężenia insuliny po 30, 60, 90 i 120 minutach testu. Zmiana kształtu krzywej insulinowej na tzw. dwufazową była istotna statystycznie zarówno w grupie rodzin: insulina po 30 minutach ($p = 0,039$; analiza Anova; $CC \text{ vs } TT$ $p = 0,036$, test *post hoc* Bonferoniego) (tab. 7.6), jak i w grupie kobiet (tab. 7.7): insulina na czczo ($p = 0,003$; analiza Anova; $CC \text{ vs } TT$ $p = 0,014$, $CT \text{ vs } TT$ $p = 0,037$, test *post hoc* Bonferoniego), po 30 minutach ($p = 0,003$, analiza Anova; $CT \text{ vs } TT$ $p = 0,037$, test *post hoc* Bonferoniego) oraz insulina po 120 minutach ($p = 0,022$, analiza Anova).



Ryc. 18. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy masą ciała i wiekiem, w którym ujawniła się otyłość, w grupach różniących się genotypem DRD2



Ryc. 19. Genotyp receptora dopaminergicznego a kształt krzywych glukozy i insuliny podczas doustnego testu tolerancji glukozy w grupie rodzin ($n = 265$). * stężenie insuliny po 30 minutach ($p = 0,039$; analiza Anova; CC vs TT $p = 0,036$, test *post hoc* Bonferoniego)

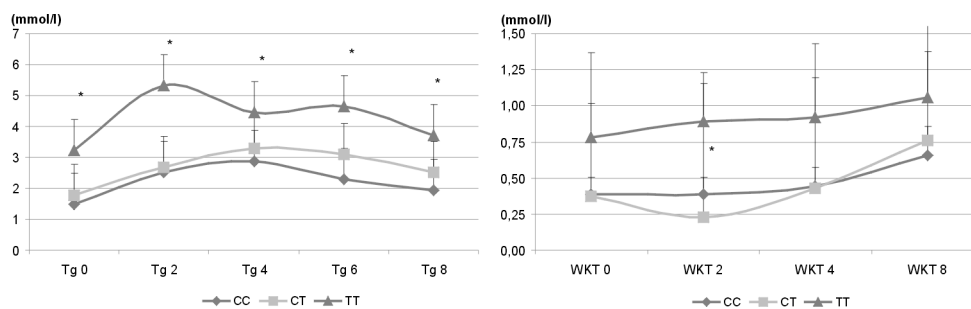
Genotypowe różnice w insulinowrażliwości potwierdza analiza wskaźnika HOMA u osób różniących się genotypem receptora DRD2 w grupach nieotyłych (z BMI < 30 kg/m²). W całej grupie osób bez otyłości ($n = 98$) wskaźnik HOMA u osób o genotypie TT był istotnie wyższy niż u osób z allelem T (zarówno CT, jak i TT) i różnił się w grupach genotypowych istotnie statystycznie zarówno w całej grupie ($p = 0,001$, analiza Anova), jak i u kobiet szczupłych ($p = 0,039$, analiza Anova) oraz u mężczyzn szczupłych ($p = 0,011$, analiza Anova). U szczupłych mężczyzn również wskaźnik DELTA był istotnie wyższy w grupie TT (istotność statystyczna w porównaniu z innymi genotypowo grupami wynosiła $p = 0,0062$, analiza Anova).

Osoby o genotypie TT różniły się również w teście tolerancji lipidów (DTTL). Grupa ta miała wyższe wartości triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych we wszystkich

punktach mierzonych w przebiegu tego testu. Ryc. 20 przedstawia krzywe dla różnych genotypowo grup kobiet. Stężenie triglicerydów silnie zależy od płci, dlatego też analizę statystyczną przeprowadzano w grupie kobiet. Zbyt mała grupa mężczyzn ($n = 2$) z genotypem TT uniemożliwiła przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej.

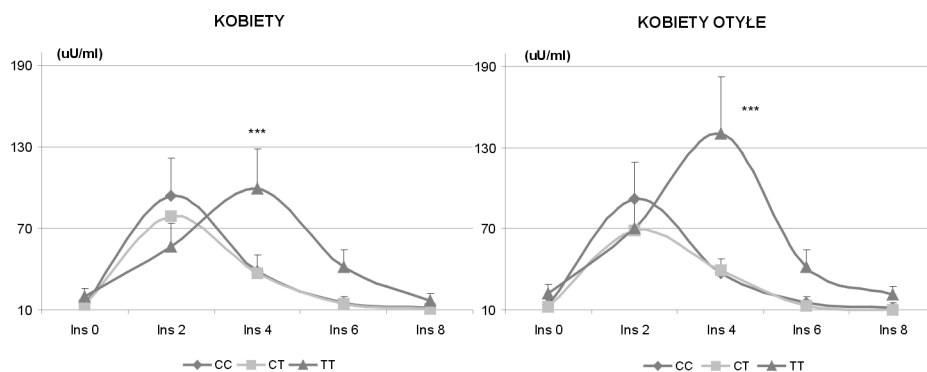
Genotyp TT charakteryzowały u kobiet (tab. 7.7, ryc. 20) wyższe średnie stężenia triglicerydów na czczo ($p = 0,03$ analiza Anova; CC vs TT $p = 0,0039$, test *post hoc* Bonferoniego), po 2 godzinach ($p = 0,012$, analiza Anova; CC vs TT $p = 0,0054$, test *post hoc* Bonferoniego), po 6 godzinach (CC vs TT $p = 0,013$, test *post hoc* Bonferoniego) i po 8 godzinach (CC vs TT $p = 0,017$, test *post hoc* Bonferoniego). Zmiana kształtu krzywej triglicerydowej na tzw. dwufazową, podobnie jak w przypadku krzywej insulinowej w DTTG, świadczy o możliwym metabolicznym związku charakterystycznym dla tej mutacji.

U otyłych kobiet (tab. 7.9 – Suplement) istotnie statystycznie różniło się również pole powierzchni pod krzywą dla kwasów tłuszczowych ($p = 0,028$, analiza Anova; CC vs TT $p = 0,003$, test *post hoc* Bonferoniego) i stężenie kwasów tłuszczowych na czczo (CT vs TT $p = 0,016$, test *post hoc* Bonferoniego), po 2 godzinach testu (CC vs TT $p = 0,023$, test *post hoc* Bonferoniego) i po 4 godzinach (CC vs TT $p = 0,014$, test *post hoc* Bonferoniego).



Ryc. 20. Genotyp DRD2 a stężenia triglicerydów (lewy rysunek) i wolnych kwasów tłuszczowych (prawy rysunek) w przebiegu testu lipemii poposiłkowej u kobiet. Istotne statystycznie różnice stężeń triglicerydów: na czczo ($p = 0,030$ analiza Anova; CC vs TT $p = 0,0039$, test *post hoc* Bonferoniego), po 2 godzinach ($p = 0,012$, analiza Anova; CC vs TT $p = 0,0054$, test *post hoc* Bonferoniego), po 6 godzinach (CC vs TT $p = 0,013$, test *post hoc* Bonferoniego) i po 8 godzinach (CC vs TT $p = 0,017$, test *post hoc* Bonferoniego)

Krzywe wydzielania insuliny w przebiegu testu tolerancji lipidów u kobiet i u kobiet z otyłością przedstawia ryc. 21. Ze względu na opóźnienie maksimum charakterystyczne dla genotypu TT istotne statystycznie różnice wykazano po 4 godzinach od spożycia standardowego posiłku w całej grupie kobiet ($p = 0,024$, analiza Anova; TT vs CC $p = 0,002$, test *post hoc* Bonferoniego) i w grupie otyłych kobiet ($p = 0,005$, analiza Anova TT vs CC $p = 0,0006$, test *post hoc* Bonferoniego).



Ryc. 21. Wydzielanie insuliny w teście lipemii poposiłkowej w zależności od genotypu DRD2 u kobiet i u otyłych kobiet. Istotne różnice wykazano po 4 godzinach od spożycia standardowego posiłku w całej grupie kobiet ($p = 0,024$, analiza Anova; TT vs CC $p = 0,002$, test *post hoc* Bonferoniego) i w grupie otyłych kobiet ($p = 0,005$, analiza Anova TT vs CC $p = 0,0006$, test *post hoc* Bonferoniego)

Podsumowanie

Genotyp TT receptora DRD2 wydaje się genotypem zabezpieczającym przed rozwojem otyłości. Genotyp ten jednakże wyraźnie koreluje ze zmianą kształtu krzywej wydzielania insuliny, obserwowaną zarówno w doustnym teście tolerancji glukozy, jak i w teście lipemii poposiłkowej. Wyraźnie obserwuje się opóźnienie maksimum wydzielania insuliny, szczególnie w trakcie testu lipemii poposiłkowej. Przedłużająca się lipemia poposiłkowa i opóźnienie wydzielania insuliny, pomimo że nie predysponuje do rozwoju otyłości w tym genotypie, może skutkować predyspozycją do rozwoju insulinooporności i nadciśnienia tętniczego, szczególnie u osób z genotypem TT spożywających dietę bogatoluszczową.

4.2.2.3. Polimorfizm genu receptora melanokortyny – MCR-3(G→A); substytucja Ile81Val

W badaniach z terenu Małopolski stwierdzono bardzo nieliczne występowanie allelu A wśród rodzin otyłych (4%). Pojawia się on z tą samą częstością u kobiet, jak i u mężczyzn. Występowanie tego allelu jest najczęstsze u otyłych kobiet (5%).

Z uwagi na niską częstość występowania rzadkiego allelu A w badanej grupie porównanie w podgrupach mężczyzn i kobiet z różnym stadium otyłości nie osiąga liczebności wymaganej do uzyskania siły statystycznej obliczeń. Nie stwierdzono związku homozygotycznego genotypu AA, występującego w badanej grupie bardzo rzadko ($n = 2$), ze średnią wartością BMI (tab. 7.11 – Suplement). Trudno jest również wiarygodnie oceniać zaburzenia lipidowe i insulinooporność związaną z tak słabo reprezentowanym na naszym terenie genotypem.

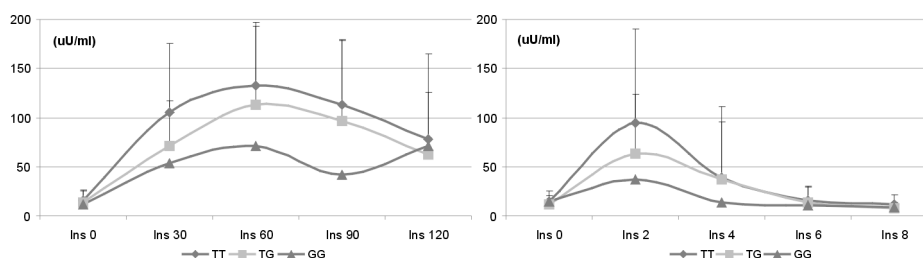
4.2.3. Ocena znaczenia wybranych polimorfizmów genów białek odpowiedzialnych za regulację metabolizmu podstawowego i termogenezę

4.2.3.1. Polimorfizm genu receptora β_3 -adrenergicznego – β_3 -AR(T→G); substytucja Trp64Arg

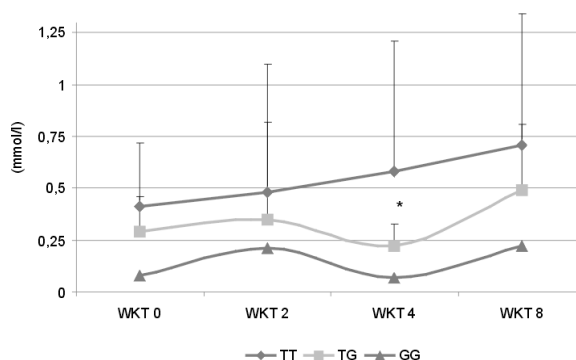
Polimorfizm T/G skutkuje substytucją aminokwasu 64Trp→Arg w sekwencji receptora β_3 -adrenergicznego. Mutacja 64Trp→Arg występowała w badanej grupie w formie homozygotycznej (Arg/Arg) stosunkowo rzadko. Homozygoty Arg/Arg stanowiły 1,31%, a heterozygoty Arg/Trp 14,4% badanej grupy. Nie obserwowano odstępstw od prawa Hardy’ego i Weinberga. Uzyskane wyniki w naszej populacji nie odbiegały od częstości występowania tego polimorfizmu w innych krajach europejskich [266]. Częstość występowania najrzadszego genotypu nie różniła się u kobiet i u mężczyzn, natomiast częściej występował on u otyłych mężczyzn. Jest to zgodne z wcześniejszymi obserwacjami [359].

Zestawienie wyników badań w grupach genotypowych przedstawiono w tab. 7.12–7.16 – Suplement. W badanej grupie nie wykazano związku z występowaniem wyższego BMI u heterozygot Trp/Ala i homozygot Ala/Ala. W grupie tej znajdowały się tylko 3 osoby o genotypie Ala/Ala (2 kobiety i jeden mężczyzna). Średnia wartość BMI w tej grupie, wynosząca 36,7 kg/m², była wyższa od średniej dla grupy Trp/Arg (32,7 kg/m²) i grupy Trg/Trg (33,61 kg/m²). Kobiety o genotypie Ala/Ala miały również wyższy BMI w porównaniu z osobami o genotypie Trp/Ala i Trp/Trp (tab. 7.13). Bardzo rzadkie występowanie genotypu homozygotycznego Arg/Arg (kompletne wyniki badań tylko dla jednej osoby) nie pozwoliło na przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej tej grupy. Analizy statystyczne przeprowadzono dla nosicieli allelu Ala.

Tendencję do wyższych stężeń glukozy u nosicieli allelu Ala zaobserwowano we wszystkich analizowanych podgrupach otyłych mężczyzn i kobiet. Nosiciele tego allelu, zarówno mężczyźni, jak i kobiety, bez względu na stopień otyłości charakteryzowali się tendencją do niższego wyrzutu insuliny zarówno w teście tolerancji glukozy (DTTG), jak i w teście lipemii poposiłkowej (DTTL) (ryc. 22). Na uwagę zasługują również wyższe stężenie glukozy i wyższe średnie wartości wskaźnika HOMA-IR w grupie mężczyzn o genotypie heterozygotycznym Trg/Arg (tab. 7.16).



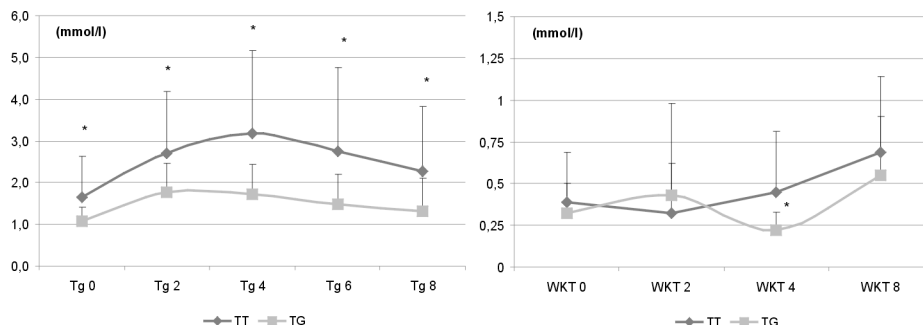
Ryc. 22. Obniżony wyrzut insuliny (średnie \pm SD) podczas doustnych testów (DTTG lewy wykres, DTTL prawy wykres) u heterozygot (T/G) Trp/Ala i homozygot (G/G) Ala/Ala



Ryc. 23. Obniżone stężenie WKT u heterozygot (T/G) Trp/Ala i homozygot (G/G) Ala/Ala. Znamienne statystycznie różniły się stężenia WKT po 4. godzinie trwania testu (TT vs TG w teście Bonferoniego $p = 0,036$)

Grupa osób o genotypie heterozygotycznym Trp/Ala i homozygoty Ala/Ala charakteryzowały się niskim w porównaniu z homozygotami Trg/Trg stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych, oznaczonych w przebiegu testu DTTL (ryc. 23). Znamienne statystycznie różniły się stężenia WKT po 4. godzinie trwania testu (w teście Bonferoniego $p = 0,036$).

W grupie kobiet heterozygot, nosicielek allelu Ala, podobnie jak w całej grupie rodzin otyłych, obserwowano niższe średnie stężenie triglicerydów i WKT.



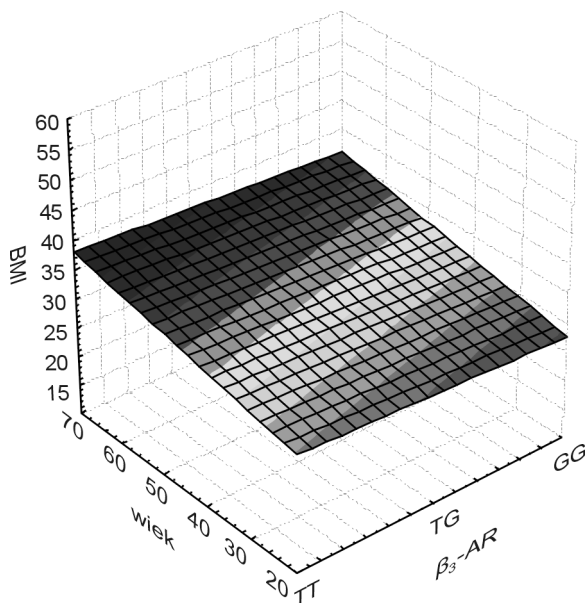
Ryc. 24. Obniżone stężenie triglicerydów i WKT u heterozygot (T/G) Trp/Ala w grupie kobiet

Kobiety o genotypie Trg/Ala charakteryzowały się znamienne obniżonym stężeniem triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami genotypowymi występowały we wszystkich punktach czasowych w przebiegu DTLL w przypadku triglicerydów i w 4. oraz po 8. godzinie trwania testu lipemii poposiłkowej w przypadku stężeń WKT (ryc. 24).

U mężczyzn z uwagi na mniejszą liczebność, pomimo iż występowała podobna tendencja, nie zyskała ona jednak istotności statystycznej (tab. 7.14 – Supplement).

U kobiet, heterozygotycznych nosicielek allelu Ala, występowało nieistotne, średnio wyższe stężenie cholesterolu HDL niż u homozygot Trg/Trg. U mężczyzn natomiast obserwowano przeciwną zależność.

Ryc. 25 przedstawia wykres zależności pomiędzy wiekiem, stopniem otyłości a badanym genotypem receptora β_3 -AR. U osób o genotypie TT (Trp/Trp) otyłość pojawiała się w młodszych grupach wiekowych w porównaniu z osobami będącymi heterozygotami lub homozygotami GG. Rzadki dla naszego terenu genotyp Arg/Arg predysponuje do ujawnienia się otyłości w starszym wieku.



Ryc. 25. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) i wiekiem ujawnienia się otyłości w grupach różniących się genotypem receptora β_3 -AR

Podsumowanie

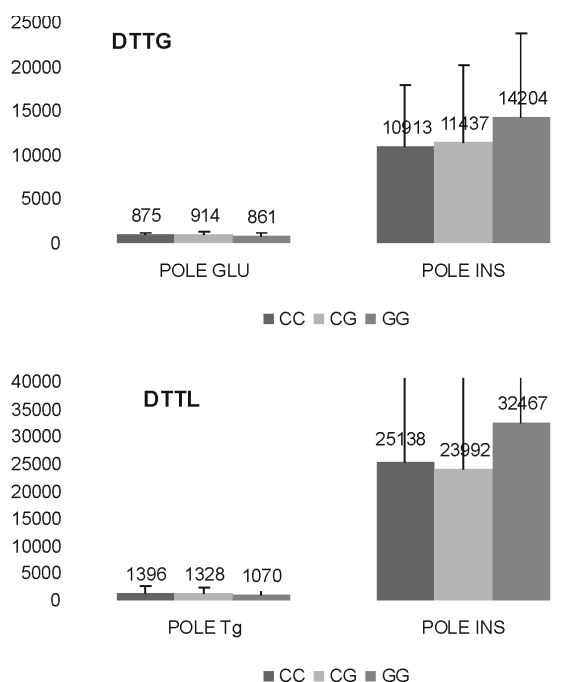
Otrzymane wyniki są zgodne z danymi z piśmiennictwa dotyczącymi innych populacji [359–361]. Nosiciele allelu Ala i homozygoty Ala/Ala w badanej grupie mają tendencję do wyższych BMI. Grupę homozygot Arg/Arg i heterozygot Trg/Arg charakteryzuje nie tylko zmniejszony wyrzut insuliny podczas DTTG i DTTT, lecz także charakterystyczny dwufazowy kształt krzywej insulinowej w przebiegu DTTG u homozygoty Arg/Arg. Zwraca również uwagę zależność genotypu receptora β_3 -adrenergicznego od ilości kwasów tłuszczowych i triglicerydów w surowicy, która wskazuje, że nosiciele rzadziej występującego allelu Ala (zarówno kobiety, jak i mężczyźni) charakteryzują się niższymi stężeniami triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych na czczo i w przebiegu doustnego testu tolerancji lipidów.

4.2.3.2. Polimorfizm genu receptora β_2 -adrenergicznego – β_2 -AR(C→G); substytucja Gln27Glu

Polimorfizm C/G genu receptora β_2 -adrenergicznego skutkuje substytucją aminokwasu 27Gln→Glu w sekwencji białka. Częstość allelu Glu w badanej grupie wynosiła 38%. U kobiet częstość ta była większa (41%) niż u mężczyzn (33%) (ryc. 12). Nie obserwowano istotnej różnicy w częstości występowania allelu Glu u osób otyłych (tab. 10).

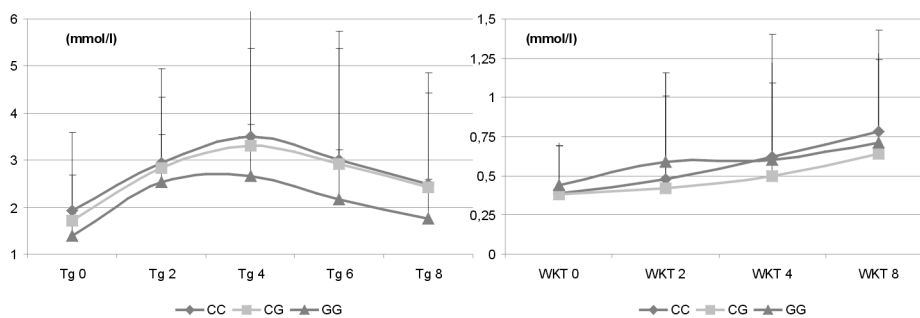
Rozkład genotypów nie odbiegał od rozkładu zgodnego z prawem Hardy'ego i Weinberga. Szczegółowe wyniki wpływu polimorfizmu receptora β_2 -AR na mierzone parametry przedstawiono w tab. 7.17–7.21 – Suplement. W grupie mężczyzn i w grupie otyłych mężczyzn, posiadających allel Glu, wyraźnie zaznaczała się tendencja do wyższych BMI, czego nie obserwowano w grupie kobiet i otyłych kobiet.

Nie wykazano żadnego istotnego statystycznie związku pomiędzy zmiennością genu receptora β_2 -adrenergicznego, a badanymi parametrami biochemicznymi w całej badanej grupie. W grupie kobiet (tab. 7.18) dała się zauważyć natomiast tendencja do wyższych stężeń insuliny w przebiegu DTTG i DTTL. Znamienne statystycznie były różnice po 4. godzinie testu DTTL ($p = 0,022$ test Bonferoniego) pomiędzy grupami kobiet o przeciwnych genotypach (tab. 7.18). Ryc. 26 przedstawia zależne od genotypu receptora β_2 -adrenergicznego wyniki średnich wartości pól pod krzywymi glukozy i insuliny w przebiegu DTTG oraz średnich wartości pól pod krzywymi triglicerydów i insuliny w przebiegu DTTL. Wyniki te pokazują tendencję do wyższego wyrzutu insuliny w obu testach, związaną z genotypem Glu/Glu (GG).



Ryc. 26. Średnie pola powierzchni pod krzywymi glukozy i insuliny w przebiegu DTTG (górna część wykresu) oraz średnie pola pod krzywymi triglicerydów i insuliny w przebiegu DTTL (dolna część wykresu) dla homozygot Gln/Gln (CC), heterozygot Gln/Glu (CG) i homozygot Glu/Glu (GG)

We wszystkich badanych grupach kobiet daje się zauważyć tendencja do niższego stężenia triglicerydów zarówno na czczo, jak i w trakcie trwania testu lipemii poposiłkowej w grupie o genotypie Glu/Glu, towarzyszy temu również tendencja do wyższych stężeń WKT na czczo (ryc. 27). Potwierdzają to dane z piśmiennictwa sugerujące wpływ tego polimorfizmu na zahamowanie aktywności lipolitycznej [104].



Ryc. 27. Przebieg krzywych triglicerydowych (lewa strona) i wolnych kwasów tłuszczowych (prawa strona) w teście DTTL w podgrupach różniących się genotypem receptora β_2 -adrenergicznego

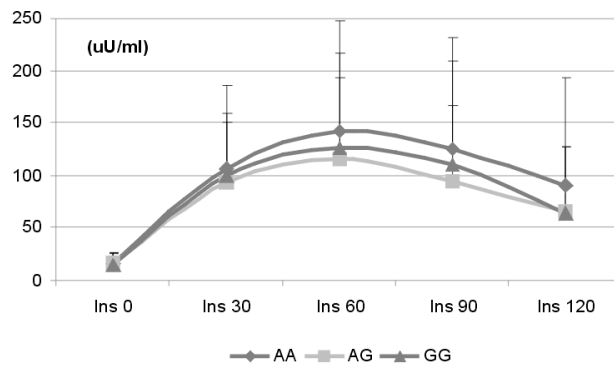
Nie stwierdzono, aby polimorfizm Gln27Glu genu receptora β_2 -adrenergicznego wywierał znaczący wpływ na czas ujawniania się otyłości.

4.2.3.3. Polimorfizm genu białka rozprzegającego łańcuch oddechowy (UCP-1) w sekwencji promotorowej -3826A→G

Rzadszy allel G w sekwencji promotorowej genu białka UCP-1 występował u 33% członków rodzin i nie wykazano różnic w częstościach allelicznych występujących u kobiet i u mężczyzn (tab. 10a). Jedynie u otyłych mężczyzn rzadszy allel G występował częściej niż w pozostałych grupach (42%). Różnica ta nie jest istotna statystycznie. Odsetkowa częstość występowania allelu G wynosi w badanej grupie 0,27 i jest charakterystyczna dla rasy białej [104]. Rozkład genotypów jest zgodny z regułą Hardy'ego i Weinberga (tab. 10). Wyniki szczegółowych badań dotyczących polimorfizmu białka UCP przedstawiono w tab. 7.22–7.26 – Suplement.

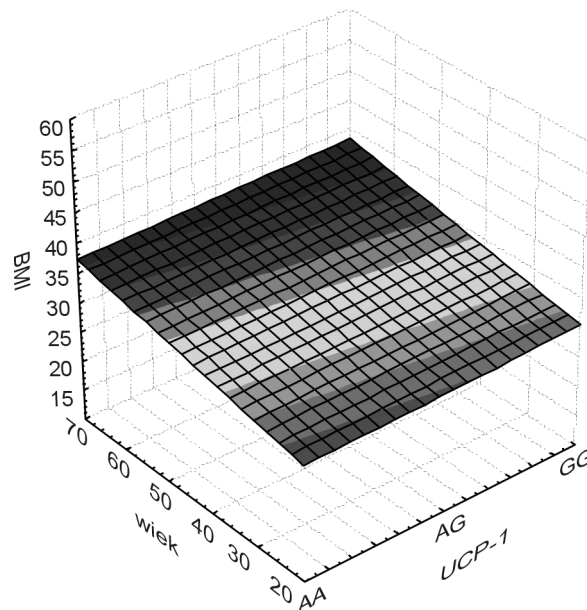
Nie wykazano wpływu badanego polimorfizmu na wzrost wskaźników charakteryzujących otyłość z wyjątkiem tendencji do wyższych BMI i wyższej zawartości tkanki tłuszczowej, zaobserwowanych u otyłych kobiet o genotypie homozygotycznym GG. Wśród mężczyzn grupy wydzielone ze względu na genotyp różnią się istotnie wiekiem, a różnica w poziomie cholesterolu LDL obserwowana w tej podgrupie po adjustacji do wieku zanika. Stwierdzono natomiast związek allelu G z wyższymi poziomami triglicerydów w całej grupie, która zacierza się w podgrupach podzielonych ze względu na płeć i stopień otyłości. Wstępne wyniki badań wpływu genotypu A→G w -3826 sekwencji promotorowej genu *UCP-1* w mniejszej grupie przedstawiono we wcześniej opublikowanym opracowaniu [263].

Tendencję do niższych stężeń insuliny wydzielanej podczas DTTG w podgrupie heterozygot AG i homozygot GG przedstawiono na ryc. 28. Tendencja ta nie jest statystycznie.



Ryc. 28. Krzywe wydzielania insuliny podczas DTTG w różnych genotypowo grupach nosicieli mutacji w białku UCP-1

Otyłość u ludzi o genotypie GG ujawnia się wcześniej niż u osób bez allelu G (ryc. 29). Świadczy to o istnieniu podatności do otyłości u nosicieli allelu G.



Ryc. 29. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a wiekiem ujawnienia się otyłości w grupach różniących się genotypem UCP-1. Nasze wyniki potwierdzają badania innych badaczy, którzy niejednoznacznie oceniają wpływ badanego polimorfizmu w genie *UCP-1* na stopień otyłości i regulację mechanizmów wiodących do powstawania otyłości i jej konsekwencji

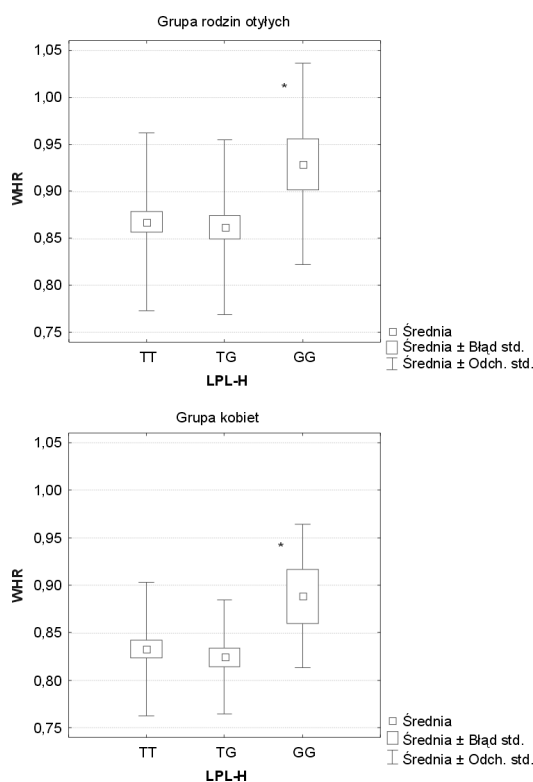
4.2.4. Ocena znaczenia polimorfizmu genów białek biorących udział w regulacji gospodarki lipidowej

4.2.4.1. Polimorfizm genu lipazy lipoproteinowej (LPL) w intronie 6 (LPL-P) i 8 (LPL-H)

Analizie poddano dwa polimorfizmy LPL-P i LPL-H występujące w sekwencjach intronowych genu lipazy lipoproteinowej. Badania wpływu genotypu na fenotyp przeprowadzono w całej grupie rodzin otyłych i w podgrupach z podziałem na płeć i stopień otyłości.

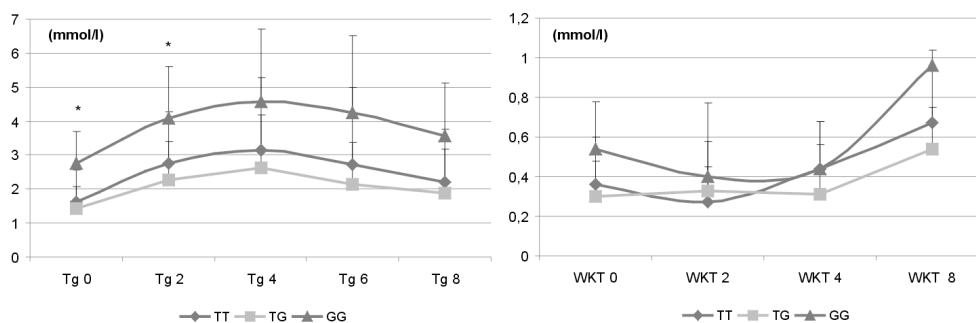
Stwierdzono, że polimorfizm **LPL-H** występuje stosunkowo często w populacji Polski południowej. W badanej grupie rzadszy allel G występował u 32,8% osób. Rozkład genotypów był zgodny z prawem Hardy'ego i Weinberga (tab. 10). Rzadszy genotyp GG występował istotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet ($p = 0,037$ test χ^2) niezależnie od stopnia otyłości (tab. 10a, ryc. 15).

W całej grupie rodzin otyłych obserwowano wyższe wartości BMI, wyższą procentową zawartość tkanki tłuszczowej u homozygot GG i heterozygot TG w porównaniu z homozygotami TT (tab. 7.27 – Supplement). Istotnie statystycznie wyższe wskaźniki WHR występowały u homozygot GG ($p = 0,040$, analiza Anova; GG vs TT $p = 0,012$, test *post hoc* Bonferroni), świadcząc o niekorzystnym fenotypie otyłości z przewagą otyłości typu brzusznej u tych osób (ryc. 30).



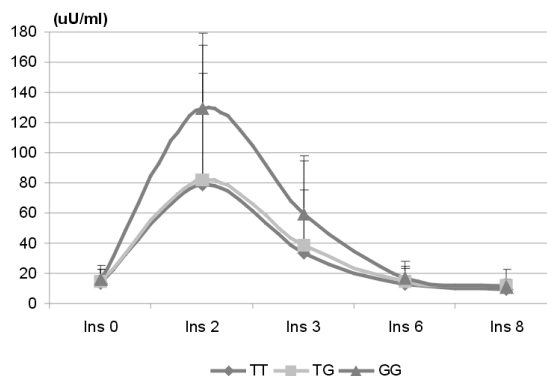
Ryc. 30. Wpływ genotypu GG genu lipazy lipoproteinowej LPL-H na wskaźnik WHR w grupie rodzin (górny wykres); * $p < 0,05$ (GG vs TT) i w grupie kobiet (dolny wykres)

Genotyp GG wiązał się ponadto z zaburzeniami w katabolizmie triglicerydów w przebiegu DTTL. Grupa homozygot GG wykazywała podwyższone stężenia triglicerydów we krwi obwodowej (triglicerydy na czczo [$p = 0,034$, analiza NIR Fishera; TT vs GG $p = 0,029$, test *post hoc* Bonferoniego], triglicerydy po 2 godzinach [TG vs GG $p = 0,049$, test *post hoc* Bonferoniego]) (ryc. 31).



Ryc. 31. Średnie stężenia triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w teście lipemii poposiłkowej w zależności od genotypu LPL-H w grupie rodzin; * $p < 0,05$

W teście lipemii poposiłkowej grupa o genotypie GG charakteryzowała się tendencją do wyższych stężeń wolnych kwasów tłuszczowych zarówno na czczo, jak i po 8 godzinach trwania testu (ryc. 31), i wyższym (nieistotnym statystycznie) wyrzutem insuliny po 2 godzinach (ryc. 32). Grupa o genotypie GG charakteryzowała się również niekorzystnie obniżonym cholesterolem HDL ($p = 0,009$, analiza Anova; TT vs GG $p = 0,003$, test *post hoc* Bonferoniego) (tab. 7.27).



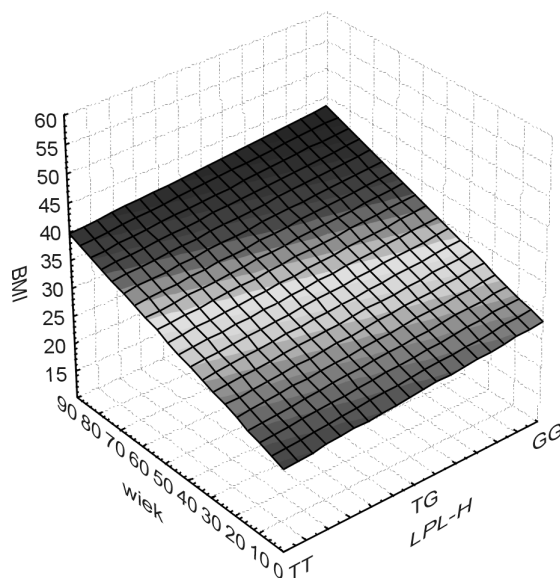
Ryc. 32. Średnie stężenia insuliny w teście lipemii poposiłkowej w zależności od genotypu LPL-H u rodzin

Wyniki dotyczące osobno grupy mężczyzn i kobiet z podziałem na genotypy przedstawiają kolejno tab. 7.28 i 7.29 – Suplement. Obserwowane w całej grupie niekorzystne różnice w stężeniach lipidów i lipoprotein są znacznie większe w grupie kobiet o genotypie GG LPL-H, natomiast nie ujawniają się tak silnie w grupie mężczyzn. Tab. 7.29 i tab. 7.30 – Suplement przedstawiają wyniki w grupach otyłych mężczyzn i kobiet. W grupie najbardziej fenotypowo jednorodnej – grupie otyłych kobiet (tab. 7.29),

u których allel G występuje znacznie rzadziej niż w grupie otyłych mężczyzn, różnice w niekorzystnej zmianie profilu lipidowego, a zwłaszcza poziomów triglicerydów na czczo i podczas przebiegu testu tolerancji lipidów (DTTL), nie były istotne statystycznie. Wpływu genotypu nie obserwuje się również u otyłych mężczyzn (tab. 7.30).

Kobiety o genotypie GG i heterozygotyczne kobiety TG są bardziej otyłe od kobiet TT. Wiązało się to również z wyższymi obserwowanymi stężeniami leptyny u tych kobiet i wyższymi stężeniami glukozy i insuliny w DTTG (tab. 7.29).

Dwuwymiarowe krzywe regresji pokazują wyraźnie, że genotyp GG (rzadszy w grupie badanej) charakteryzuje się skłonnością do szybszego przybierania na wadze z wiekiem i osiągnięcia wyższego BMI w młodszym wieku. Wyraźnie tę zależność pokazuje trójwymiarowy wykres zależności genotypu od BMI i wieku (ryc. 33).



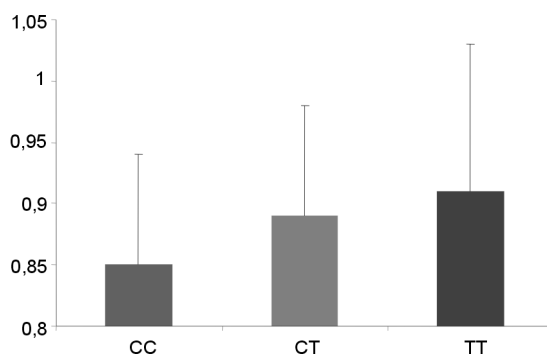
Ryc. 33. Trójwymiarowy wykres zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) i ujawnieniem się otyłości w grupach różniących się genotypem LPL-H

Podsumowanie

Rzadki genotyp GG polimorfizmu LPL-H występuje z inną częstością u mężczyzn i u kobiet, ma wpływ na tempo hydrolizy triglicerydów, wiąże się z wyższymi stężeniami triglicerydów na czczo i w przebiegu testu tolerancji lipidów oraz wyższym wyrzutem insuliny po 2 godzinach w przebiegu tego testu. Wpływ genotypu GG odzwierciedla się również stopniem otyłości mierzonym BMI i rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej, ocenianej wskaźnikiem WHR, oraz tempem przybierania na wadze z wiekiem.

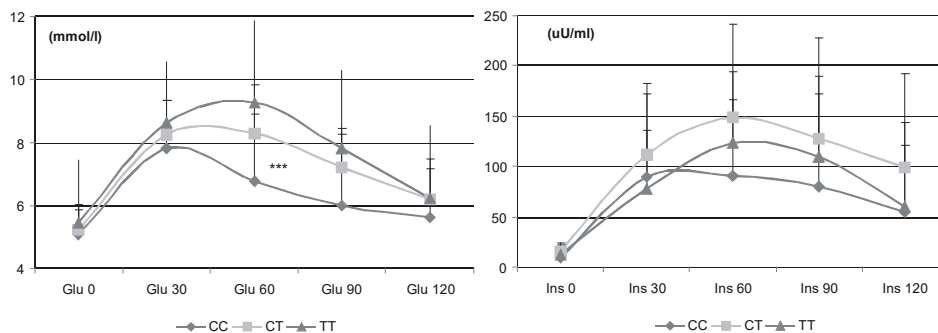
Drugim częstym polimorfizmem lipazy lipoproteinowej jest polimorfizm **LPL-P**. Występuje on również bardzo powszechnie na naszym terenie. Stwierdzono, że allel T jest obecny u 52% osób. Częstość występowania allelu T nie różniła się w grupie mężczyzn (52%) i w grupie kobiet (52%), jak również nie wykazywała związku ze stopniem otyło-

ści w podgrupach (otyłe kobiety 53%, a otyli mężczyźni 55%) (tab. 10a, ryc. 15). Tab. 7.31–7.36 – Suplement przedstawiają szczegółową analizę wyników w podgrupach o różnym genotypie LPL-P. We wszystkich grupach uwidaczniała się tendencja, że genotyp homozygotyczny TT wiązał się z wyższymi wartościami BMI i WHR (ryc. 34), a u kobiet, szczególnie otyłych, również ze znamienne wyższymi wartościami leptyny. Obserwowano zależnie od genotypu różnice w stężeniach leptyny w całej grupie rodzin (leptyna na czczo i średnia leptyna w trakcie trwania testu). W grupie otyłych kobiet istotne statystycznie były różnice w stężeniach leptyny we wszystkich godzinach trwania doustnego testu lipemii poposiłkowej ($p = 0,014$, analiza Anova; CC vs TT $p = 0,011$, test *post hoc* Bonferoniego) (tab. 7.35). Zależności te nie występowały u mężczyzn.



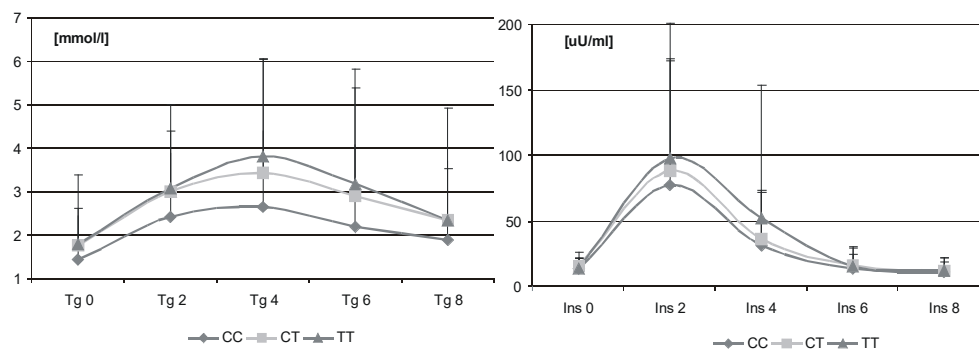
Ryc. 34. Średnia wartość \pm błąd standardowy wskaźnika WHR dla trzech grup genotypowych LPL-P

W całej grupie rodzin genotyp TT wiązał się z wyższymi, statystycznie istotnymi stężeniami glukozy po 60 minutach w czasie trwania testu obciążenia glukozą (analiza Anova CC vs TT test *post hoc* Bonferoniego $p = 0,007$) i wyższymi wartościami pola powierzchni pod krzywą glukozy w przebiegu testu tolerancji glukozy (analiza Anova $p = 0,039$ w CC vs TT, test *post hoc* Bonferoniego) (ryc. 35). Różnice w stężeniach insuliny w poszczególnych punktach pomiarowych w różnych genotypowo grupach nie były istotne statystycznie (ryc. 35).



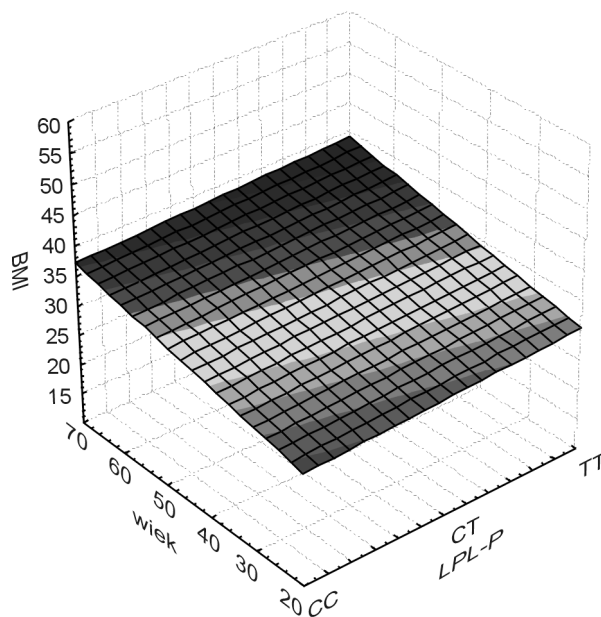
Ryc. 35. Krzywe stężeń glukozy (lewy wykres) i insuliny (prawy wykres) w przebiegu doustnego testu tolerancji glukozy w zależności od genotypu LPL-P. Statystycznie istotne różnice w stężeniu glukozy po 60 minutach w czasie trwania testu obciążenia glukozą (analiza Anova CC vs TT test *post hoc* Bonferoniego $p = 0,007$)

Podgrupy o genotypie homozygotycznym TT oraz heterozygotycznym CT charakteryzowały się wyższymi (nieistotnymi statystycznie) stężeniami triglicerydów i insuliny w przebiegu DTTL (ryc. 36).



Ryc. 36. Krzywe stężeń triglicerydów (lewy wykres) i insuliny (prawy wykres) w przebiegu DTTL

Grupy o różnym genotypie LPL-P różniły się średnim BMI w różnych przedziałach wiekowych (ryc. 37). Obserwowano wyższe średnie BMI w młodszym wieku w podgrupie genotypowej TT.



Ryc. 37. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a czasem ujawnienia się otyłości w grupach różniących się genotypem LPL-P

Podsumowanie

Genotyp TT i genotyp heterozygotyczny CT mają znaczenie we wzroście podatności do przybierania na wagę. Otyłość związana z tym genotypem pojawia się w młodszych grupach wiekowych.

W tab. 11 przedstawiono analizę częstości występowania oraz średnich wskaźników charakteryzujących otyłość w podgrupach haplotypów lipazy lipoproteinowej.

Tabela 11

Analiza haplotypów lipazy lipoproteinowej

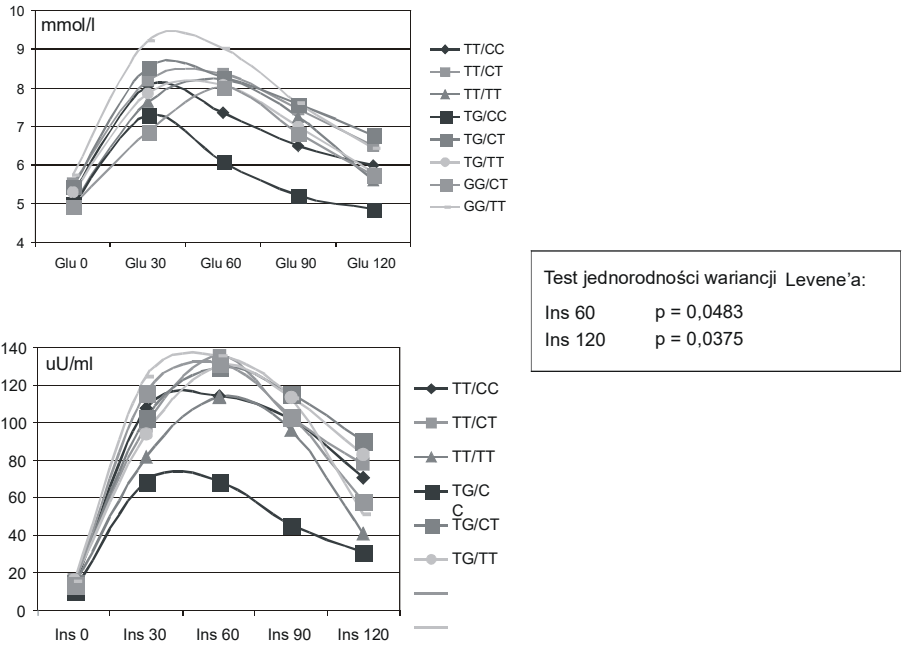
Haplotyp		N	Średnia BMI	Bł. std.	Średnia WHR	Bł. std.	Średni % tk. tłuszcz.	Bł. std.
LPL-H	LPL-P							
TT	CC	41	31,4	1,2	0,86	0,02	34,4	1,9
TT	CT	33	34,1	1,3	0,89	0,02	37,4	2,0
TT	TT	11	27,9	2,2	0,85	0,03	33,5	3,6
TG	CC	7	27,8	2,8	0,76	0,04	23,7	5,1
TG	CT	38	34,5	1,2	0,88	0,02	38,2	2,0
TG	TT	25	35,6	1,5	0,86	0,02	40,5	2,5
GG	CC	0						
GG	CT	7	32,0	2,8	0,92	0,04	38,6	3,8
GG	TT	12	34,9	2,1	0,94	0,03	35,3	3,1

Haplotyp TT/CC występował w badanej grupie najczęściej, natomiast nie występowała żadna osoba o haplociepie GG/CC. Najwyższe wskaźniki BMI i najwyższą procentową zawartość tkanki tłuszczowej miały osoby o haplociepie TG/TT, TG/CT oraz GG/TT. Haplotyp homozygotyczny GG/TT dodatkowo wiązał się z najwyższym wskaźnikiem WHR, świadcząc o niekorzystnej, brzusznej dystrybucji tkanki tłuszczowej.

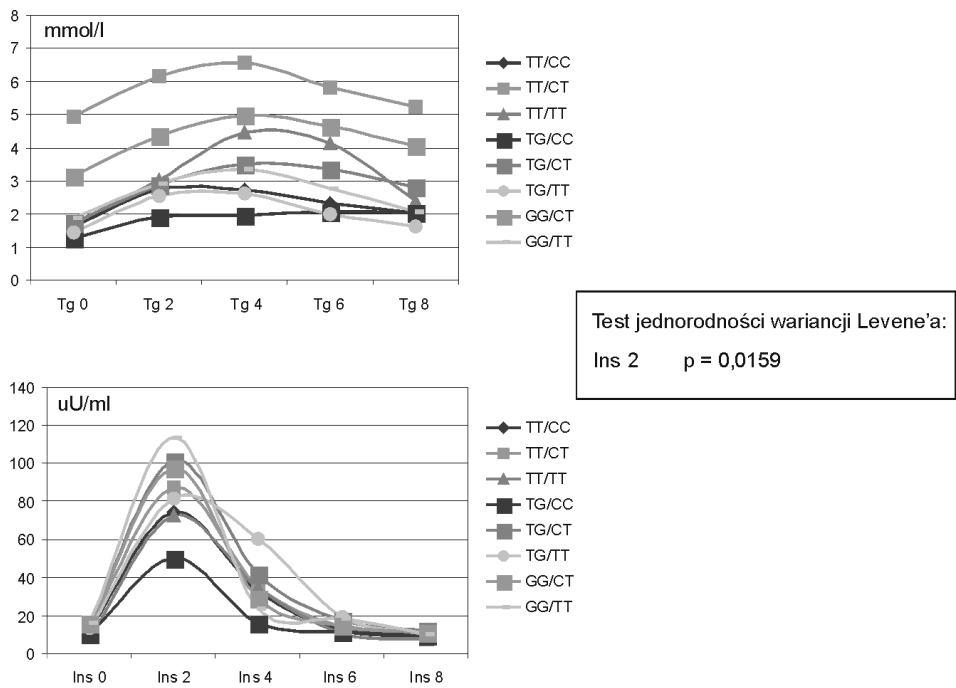
Haplotypy cechujące się najwyższymi średnimi BMI charakteryzowały się dodatkowo najwyższym wyrzutem insuliny i najwyższymi stężeniami glukozy podczas DTTG (ryc. 38).

Podgrupa o haplociepie TT/CT charakteryzowała się najwyższymi stężeniami triglicerydów obserwowanymi we wszystkich punktach czasowych DTTL. Najwyższy wyrzut insuliny podczas DTTL był charakterystyczny dla podgrupy o haplociepie GG/TT, w której obserwowano również najwyższy wskaźnik WHR.

Najniższe wartości glukozy i insuliny w przebiegu DTTG oraz insuliny i triglicerydów w DTTL obserwowano w grupie o genotypie TG/CC, w której również była najniższa zawartość tkanki tłuszczowej i najniższy BMI oraz WHR w porównaniu z innymi haplociepiami (ryc. 38 i 39).



Ryc. 38. Krzywe glukozy i insuliny w przebiegu DTTG w różnych haplotypowo grupach



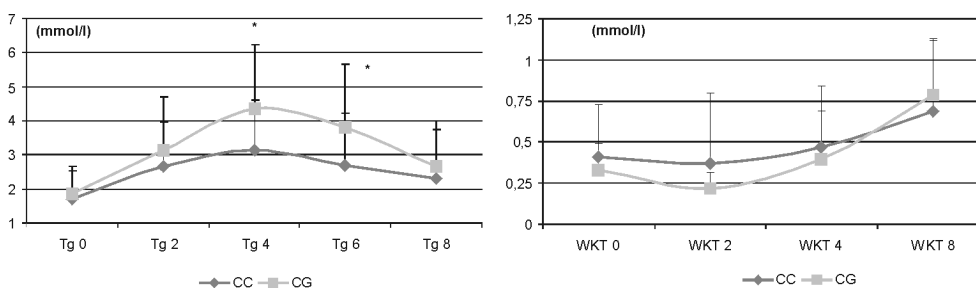
Ryc. 39. Krzywe triglicerydowe i insulinowe w przebiegu DTTL w różnych haplotypowo grupach

4.2.4.2. Polimorfizm apolipoproteiny CIII w pozycji 3238 w odcinku regulatorowym końca 3'

Rzadki allel G występował tylko u 8,5% badanych członków rodzin otyłych. Homozygotyczny genotyp GG znaleziono u jednej osoby w badanej grupie. Allel G występował rzadziej w grupie kobiet (8,0%) niż w grupie mężczyzn (9,3%) w badanej grupie. Ze względu na niskie częstości różnice te nie są istotne statystycznie. Rozkład genotypów jest zgodny z regułą Hardy'ego i Weinberga (tab. 10).

Tab. 7.37–7.41 – Suplement przedstawiają szczegółową analizę badanych parametrów w podgrupach różniących się genotypem apoCIII. Nie zaobserwowano żadnych znaczących różnic w BMI, wskaźniku WHR, zawartości procentowej tkanki tłuszczowej oraz poziomie badanych parametrów insulinooporności zależnych od genotypu w całej grupie rodzin otyłych.

Stwierdzono dającą się zaznaczyć istotną statystycznie różnicę w stężeniu triglicerydów w przebiegu doustnego testu lipemii poposiłkowej, co najbardziej było widoczne u otyłych kobiet.



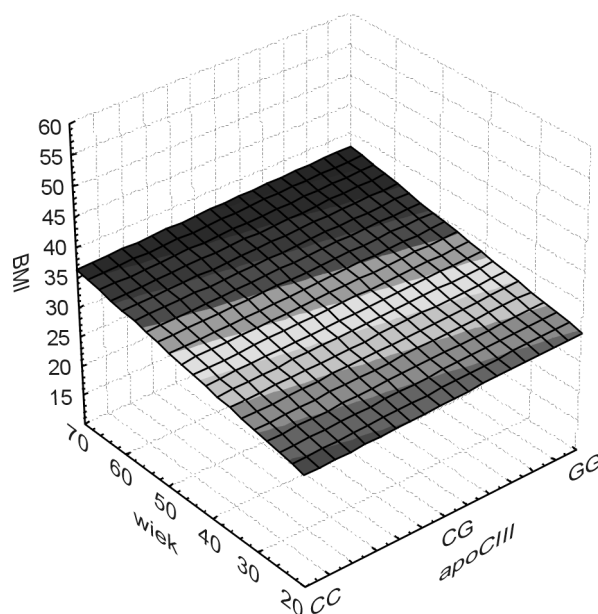
Ryc. 40. Krzywe stężenia triglicerydów i WKT w przebiegu DTTL u otyłych kobiet w podgrupach genotypowych względem mutacji w apoCIII (C→G). (Tg po 4 godzinach $p = 0,033$, analiza Anova; $p = 0,032$ test *post hoc* Bonferoniego; po 6 godzinach $0,028$, analiza Anova; $0,028$ test *post hoc* Bonferoniego)

W grupie kobiet, nosicielek rzadkiego allelu G, o wskaźniku BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ istotnie wyższe były stężenia triglicerydów po 4 i 6 godzinach w trakcie trwania testu lipemii poposiłkowej (Tg po 4 godzinach $p = 0,033$, analiza Anova; $p = 0,032$ test *post hoc* Bonferoniego; po 6 godzinach $0,028$, analiza Anova; $0,028$ test *post hoc* Bonferoniego). Ponadto nieistotnie wyższe stężenia WKT obserwowano po 8 godzinach u nosicielek allelu G (ryc. 40).

Pomimo braku istotnych różnic w średnim BMI w badanych grupach podzielonych ze względu na genotyp apoCIII zauważa się tendencję do szybszego przybierania na wadze z wiekiem u nosicieli rzadszego allelu G (ryc. 41).

4.2.4.3. Polimorfizm genu transportera kwasów tłuszczowych FABP-1; substytucja A→G w intronie 8

Allel G w intronie 8 tego genu występował u 41% osób, w tym u 37% kobiet i 50% mężczyzn. U otyłych kobiet występował z częstością 37%, a u otyłych mężczyzn z częstością 53%.



Ryc. 41. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a czasem ujawnienia się otyłości w grupach różniących się genotypem apoCIII

Szczegółowo analizę badanych parametrów w zależności od polimorfizmu FABP przedstawiają tab. 7.42–7.46 – Suplement. Badany polimorfizm FABP-1 miał nieznaczny wpływ na różnice w średnim BMI w podgrupach wydzielonych ze względu na genotyp. Ta różnica uwydatniała się w podgrupach kobiet, a szczególnie otyłych (tab. 7.45). Zaobserwowano związane z występowaniem genotypu GG wyższe średnie stężenie czynnika von Willebranda w grupie mężczyzn. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

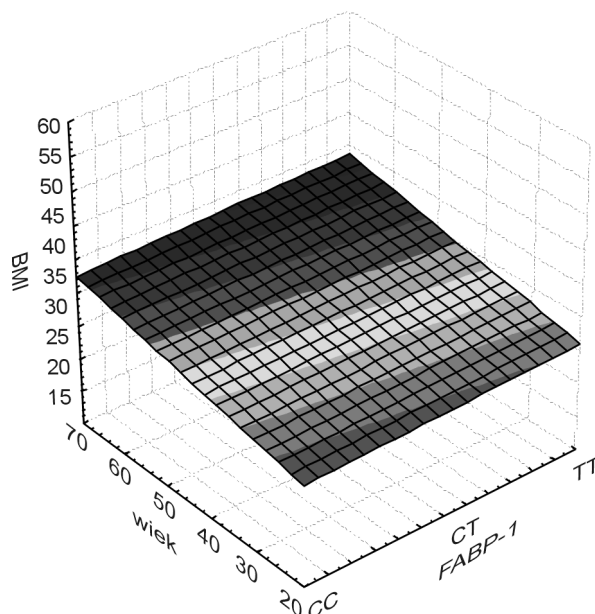
FABP-1	Średnia	Bł. std.	–95,00%	+95,00%	N
AA	123,08	10,07	102,90	143,25	20
AG	119,31	8,22	102,84	135,78	30
GG	157,89	15,91	125,99	189,78	8

Niewielka liczebność grupy, w której wykonano sekwencjonowanie w poszukiwaniu polimorfizmu FABP-1, nie pozwalała na bardziej szczegółowe analizy (tab. 7.42–7.46).

Wykres przedstawiony na ryc. 42 wskazuje, że w grupie osób o genotypie GG genu FABP-1 wyższe BMI występowały w młodszym wieku.

4.2.4.4. Polimorfizm genu receptora „scavenger” typu B (SR-BI); C→T substytucja Arg8Arg

W badaniach rodzin otyłych na terenie Polski południowej wykazano, że polimorfizm ten występuje bardzo powszechnie. Allel T występuje u 49% członków rodzin otyłych. Zauważa się znaczną dysproporcję w dystrybucji pomiędzy kobietami (51%)



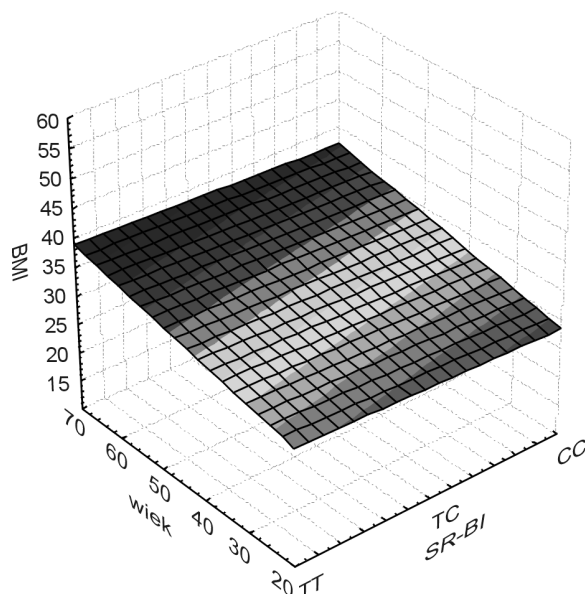
Ryc. 42. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a czasem ujawnienia się otyłości w grupach różniących się genotypem FABP-1

a mężczyznami (45%). U kobiet rozkład alleli nie wykazywał związku ze stopniem otyłości, natomiast u otyłych mężczyzn allel T występował znacznie rzadziej (41%) (tab. 10a). Rozkład genotypów nie różnił się istotnie od rozkładu oczekiwanego, zgodnego z prawem Hardy’ego i Weinberga. Różnice w dystrybucji nie wykazywały istotności statystycznej mierzonej w teście χ^2 (tab. 10).

Tab. 7.47–7.51 – Suplement pokazują szczegółową analizę badanych parametrów w zależności od genotypu SR-BI. W podgrupach o genotypie CC, w całej grupie badanej i analizowanych podgrupach kobiet i mężczyzn, zaobserwowano wyższe stężenia glukozy podczas DTTG. Istotnie statystycznie różniły się: glukoza po 30 minutach ($p = 0,011$ w całej grupie, $p = 0,013$ u kobiet; analiza Anova), a u kobiet szczupłych ($BMI < 30\text{kg/m}^2$) stężenie glukozy na czczo, po 30 i 60 minutach trwania DTTG (odpowiednio $p = 0,008$, $p = 0,028$, $p = 0,031$, analiza Anova). Podgrupy genotypowe posiadające allel T nie różniły się jednak średnim BMI od homozygot CC. Obserwowano korzystne zmiany (trendy) w ocenie insulinooporności u nosicieli allelu T (niższy wskaźnik HOMA-IR), które były niezależne od stopnia otyłości (tab. 7.47–7.51).

U nosicieli allelu T (występującego częściej w badanej grupie u kobiet) stwierdzono wyższe wartości BMI w młodszym wieku (ryc. 43), potwierdza to wcześniejsze obserwacje wykazane w innych populacjach [453, 454].

Można było również zauważyć tendencję obserwowaną prawie we wszystkich analizowanych podgrupach do występowania nieznacznie niższych średnich wartości HDL i wyższych wartości LDL w grupach o genotypie TT (tab. 7.47–7.51). Zmiany te nie korelowały ze zmianami cholesterolu całkowitego.



Ryc. 43. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a okresem ujawnienia się otyłości w grupach różniących się genotypem SR-BI

4.2.4.5. Polimorfizm genu białka transportującego estry cholesterolu (CETP); substytucja G→A w intronie 1

Polimorfizm intronowy genu CETP występował bardzo powszechnie w badanej grupie. U 50% badanych występował allel A, a u 50% allel G. Stwierdzono dużą dysproporcję w rozmieszczeniu allelu G wśród mężczyzn (55%) i wśród kobiet (42%). Różnica ta jest istotna statystycznie w teście χ^2 ($p = 0,0181$). Nie obserwowano znaczącego związku pomiędzy częstością występowania poszczególnych genotypów białka CETP w różnych kategoriach otyłości (tab. 10a).

Szczegółowa charakterystyka badanych parametrów w zależności od genotypu CETP przedstawiona jest w tab. 7.52–7.56 – Suplement. Nosiciele allelu A we wszystkich podgrupach charakteryzowali się średnio wyższymi BMI. W badanej grupie stwierdzono różnice pomiędzy grupami genotypowymi polimorfizmu intronowego CETP a średnim stężeniem cholesterolu HDL (tab. 7.52). W grupie o genotypie AA obserwowano wyższe stężenia HDL ($p = 0,046$, analiza Anova), a u kobiet ponadto niższe stężenie cholesterolu LDL i WKT na czczo ($p = 0,028$, analiza Anova) (tab. 7.53). Nie obserwowano różnic w grupach genotypowych i wieku, w którym ujawniła się otyłość.

Podsumowanie

Nosiciele allelu A we wszystkich podgrupach charakteryzowali się średnio wyższymi wskaźnikami BMI, a podgrupy o genotypie AA wyższym stężeniem HDL i niższym stężeniem LDL (szczególnie u kobiet).

4.2.5. Ocena znaczenia polimorfizmu wybranych genów białek biorących udział w regulacji gospodarki węglowodanowej

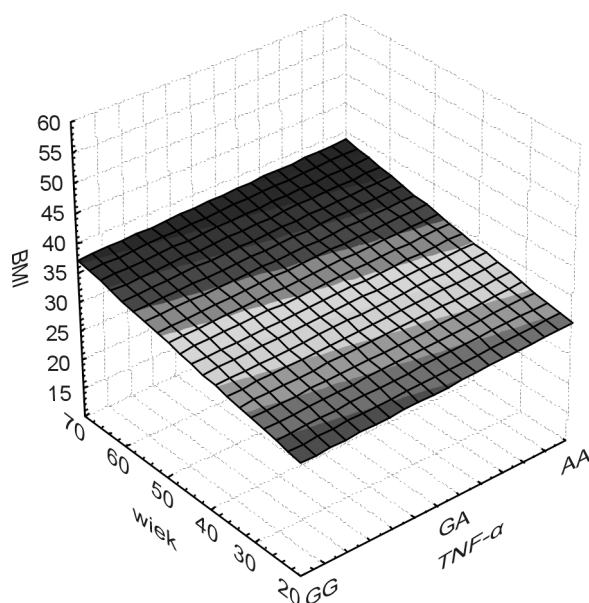
4.2.5.1. Polimorfizm genu *TNF- α* ; substytucja $-308\text{ G}\rightarrow\text{A}$ w sekwencji promotora

Rzadki allel A występował u 19% badanych, w tym u 18% kobiet i u 20% mężczyzn. Nieznacznie częściej występował on u otyłych mężczyzn (23%). Rozkład genotypów był zgodny z regułą Hardy'ego i Weinberga (tab. 10).

Szczegółową charakterystykę badanych parametrów przedstawiają tab. 7.57–7.61 – Suplement. W całej grupie badanej nie obserwowano wyraźnie istotnych statystycznie różnic we wskaźnikach określających otyłość, choć zaznaczał się wyraźnie trend do większych wartości BMI i WHR u osób z genotypem homozygotycznym AA. Obserwowano też wyższy procent zawartości tkanki tłuszczowej w grupie nosicieli allelu A. U kobiet i mężczyzn trend do wyraźnie wyższych wskaźników otyłości został zachowany, a dodatkowo u mężczyzn z genotypem AA obserwowano obniżone stężenie cholesterolu HDL.

Zagrożenie rozwojem insulinooporności widać wyraźnie u otyłych kobiet (GA i AA), u których istotnie statystycznie już w grupie heterozygotycznej wyższe jest średnie stężenie insuliny oraz wskaźników HOMA-IR i DELTA. Wyniki te są zgodne z naszymi badaniami, opublikowanymi wcześniej, które wykazały na mniejszej grupie badanych istotną zależność pomiędzy insulinoopornością u kobiet a polimorfizmem $-308\text{ G}\rightarrow\text{A}$ promotora genu *TNF- α* [254].

Grupy o genotypie AA i GA charakteryzują się wyższymi wartościami BMI w młodszym wieku. Ryc. 44 pokazuje zależność pomiędzy BMI, wiekiem a genotypem *TNF- α* .



Ryc. 44. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a wiekiem, w którym ujawniła się otyłość w grupach różniących się genotypem *TNF- α*

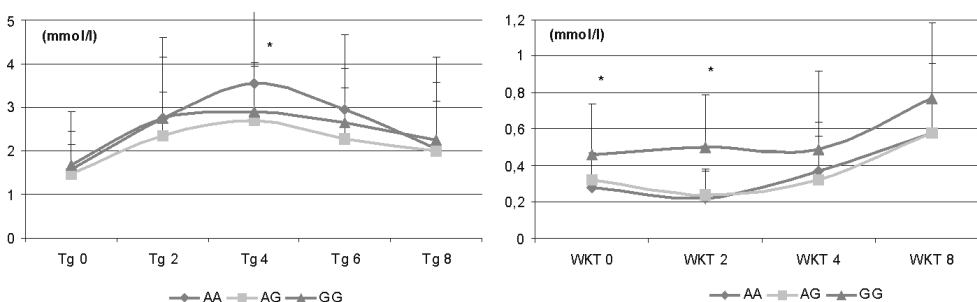
4.2.6. Ocena znaczenia polimorfizmu genów białek o różnym działaniu na metabolizm energetyczny

4.2.6.1. Polimorfizmy genu białka szoku cieplnego HSP-70 (HSP-70-2 – mutacja typu silent [Gln] w kodonie 351 A→G oraz HSP-70-hom T→C; substytucja Met493Thr)

W badanej grupie allel A HSP-70-2 występuje z częstością alleliczną 37,9%. U mężczyzn częstość allelu A jest niższa (32,1%) niż u kobiet (40,4%) i nie różni się pomiędzy grupami podzielonymi według kategorii otyłości. Rozkład genotypów jest zgodny z prawem Hardy’ego i Weinberga, a różnice pomiędzy kobietami a mężczyznami nie są istotne statystycznie w teście χ^2 (tab. 10a).

W podgrupach o genotypie GG występują wyższe BMI i wyższa procentowa zawartość tkanki tłuszczowej oraz wyższy wskaźnik WHR niż u heterozygot i homozygot AA (tab. 7.62–7.66 – Supplement). W podgrupach homozygot GG i heterozygot AG występują również wyższe stężenia leptyny niż u homozygot AA.

Podczas analizy wpływu genotypu HSP-2 na parametry biochemiczne uczestników badania (tab. 7.62–7.66) zwraca uwagę fakt, że pacjenci o genotypie homozygotycznym GG w teście lipemii poposiłkowej (DTTL) cechowali się istotnie wyższymi stężeniami wolnych kwasów tłuszczowych: na czczo (pAG vs GG = 0,0067, test *post hoc* Bonferoniego), po 2 godzinach (pAG vs GG = 0,00268, test *post hoc* Bonferoniego) i triglicerydów po 4 godzinach (pAG vs GG = 0,0459, test *post hoc* Bonferoniego).

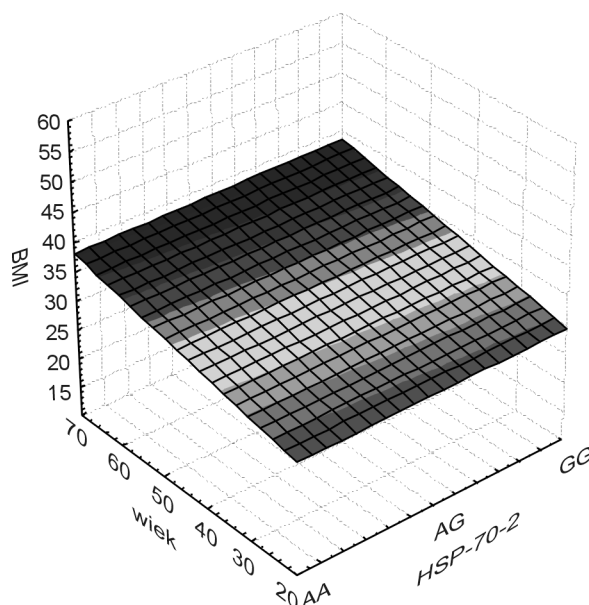


Ryc. 45. Wpływ genotypu HSP-70-2 na stężenie triglicerydów (lewy wykres) i wolnych kwasów tłuszczowych (prawy wykres) w teście lipemii poposiłkowej u kobiet. Istotne różnice w stężeniu triglicerydów po 4 godzinach testu (pAG vs GG = 0,0431, test *post hoc* Bonferoniego) i stężenia wolnych kwasów tłuszczowych na czczo (pAG vs GG = 0,025, test *post hoc* Bonferoniego) i po 2 godzinach trwania testu (pAA vs GG = 0,022, test *post hoc* Bonferoniego)

Różnice te, istotne statystycznie, występowały również w grupach kobiet (ryc. 45) i otyłych kobiet na czczo (pAG vs GG = 0,025, pAG vs GG = 0,034, test *post hoc* Bonferoniego), po 2 godzinach (pAA vs GG = 0,022 i pAA vs GG = 0,045, test *post hoc* Bonferoniego), słabiej w grupie mężczyzn, natomiast stwierdzono brak tej zależności w grupie otyłych mężczyzn.

Nie obserwowano różnic we wszystkich badanych parametrach w przebiegu DTTG pomiędzy różnymi genotypowo podgrupami białka HSP-70-2.

Genotyp GG HSP-70-2 ma niewielki wpływ na ujawnienie się otyłości w młodym wieku (ryc. 46).



Ryc. 46. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a wiekiem, w którym ujawniła się otyłość w grupach różniących się genotypem HSP-70-2

Drugim często występującym polimorfizmem białka szoku cieplnego HSP-70 jest substytucja T→C wywołująca zamianę metioniny na tyrozynę w kodonie 493 genu *HSP-70-hom*.

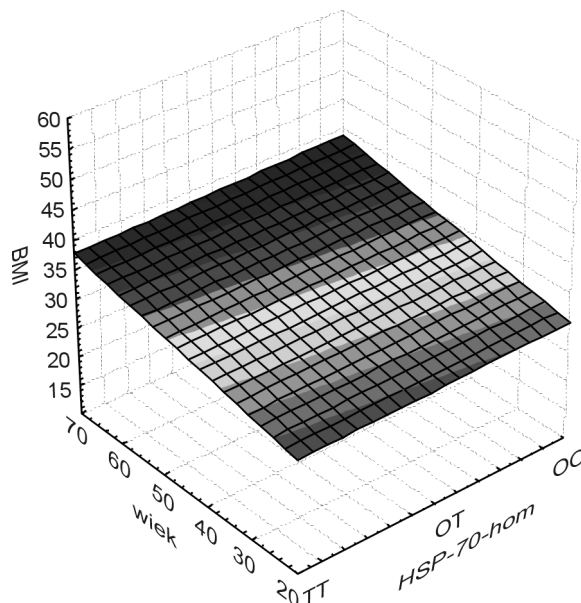
Allel Thr występował u 22% osób, nie różniąc się częstością występowania u kobiet i u mężczyzn. Częściej występował u otyłych kobiet (24%) i u otyłych mężczyzn (23%). Rozkład genotypów był zgodny z prawem Hardy’ego i Weinberga (tab. 10), a różnice częstości nie były istotne statystycznie (tab. 10a).

Szczegółową analizę badanych parametrów pokazano w tab. 7.67–7.71 – Supplement.

Podgrupy o genotypie Thr/Thr były bardziej otyłe od heterozygot Met/Thr i homozygot Met/Met, cechowały je wyższe BMI, WHR i wyższa zawartość tkanki tłuszczowej oraz średnie stężenie leptyny (różnice te nie są istotne statystycznie). W całej grupie badanej genotyp homozygotyczny Thr/Thr cechował wyższy poziom triglicerydów, niższy poziom HDL i wyższe średnie stężenia glukozy w doustnym teście tolerancji glukozy (tab. 7.67). Obserwowano również wyższe średnie stężenia WKT po posiłku, wyższe średnie stężenia insuliny i wyższe pole powierzchni pod krzywą wydzielania insuliny w przebiegu testu DTTL (różnice te nie są istotne statystycznie). Natomiast w grupie otyłych kobiet obserwowano istotnie statystycznie wyższe stężenia triglicerydów (pCT vs TT = 0,0128, test *post hoc* Bonferoniego) i wolnych kwasów tłuszczowych na czczo (pCT vs TT = 0,0486, test *post hoc* Bonferoniego). U mężczyzn z genotypem Thr/Thr obserwowano trend do wyższych średnich stężeń triglicerydów i WKT oraz glukozy i insuliny. Natomiast istotnie wyższe stężenie leptyny na czczo, po 4 i 8 godzinach testu lipidemii poposiłkowej, obserwowano u homozygot Thr/Thr (pCC vs TT = 0,0272; pCC vs TT = 0,012; pCC vs TT = 0,025 odpowiednio, test *post hoc* Bonferoniego).

W grupach otyłych kobiet i otyłych mężczyzn homozygotyczny genotyp Thr/Thr współwystępuje nie tylko z wyższymi stężeniami triglicerydów, lecz także z wyższymi stężeniami glukozy, cholesterolu i cholesterolu LDL.

Genotyp rzadki Thr/Thr nieznacznie predysponuje do wcześniejszego rozwoju otyłości (ryc. 47).



Ryc. 47. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a wiekiem, w którym ujawniła się otyłość w grupach różniących się genotypem HSP-70-hom

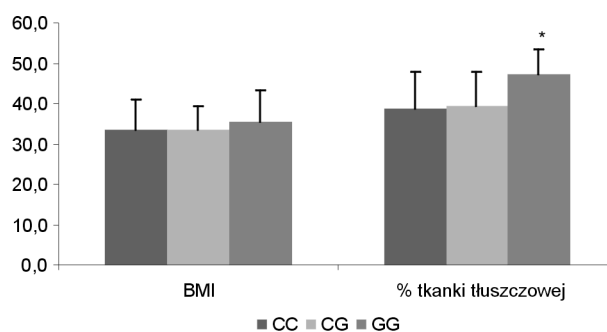
4.2.6.2. Receptory jądrowe aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (PPAR). Mutacja w kodonie 115 (substytucja Pro115Gln) i polimorfizm C→G; substytucja Pro12Ala

W badanej grupie nie znaleziono mutacji Pro115→Ala opisywanej w piśmiennictwie jako jednogenuwa przyczyna otyłości.

Polimorfizm (Pro12→Ala) tego samego genu, którego przyczyną jest punktowa mutacja C→G w kodonie 12, występuje często w populacji europejskiej (2–5% w formie homozygotycznej GG) [224–226, 231, 232]. W badanej grupie homozygotyczny genotyp Pro/Pro występował z częstością 65,8%, heterozygotyczny Pro/Ala z częstością 30,7%, a najrzadszy Ala/Ala z częstością 3,5%. Częstość alleliczna dla allelu Ala wynosiła w badanej grupie 18,8%. U kobiet w badanej grupie genotyp Ala/Ala jest częstszy niż u mężczyzn, ale zarówno w całej grupie, jak i w grupie kobiet i mężczyzn rozkład genotypów był zgodny z prawem Hardy’ego i Weinberga, a różnice w częstościach w grupie kobiet i mężczyzn nie były istotne statystycznie (tab. 10a).

Wyniki dotyczące wpływu tego polimorfizmu na wybrane do badań parametry oceniające cechy antropometryczne, gospodarkę lipidową i insulinooporność przedstawiono w tab. 7.72–7.76 – Suplement.

W całej grupie badanej nie wykazano istotnego statystycznie wpływu zmienności genotypowej genu PPAR- γ 2 Pro/Ala na poziom BMI. Jedynie we wszystkich grupach badanych obserwuje się nieznaczny trend do wyższych wartości wskaźnika masy ciała i procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w grupie o genotypach heterozygotycznym Pro/Ala i homozygotycznym Ala/Ala. W grupie kobiet o genotypie homozygotycznym Ala/Ala stwierdzono wyższą procentową zawartość tkanki tłuszczowej, która jest znamienne statystycznie (ryc. 48) (analiza Anova, $p = 0,048$ w teście *post hoc* Bonferoniego).



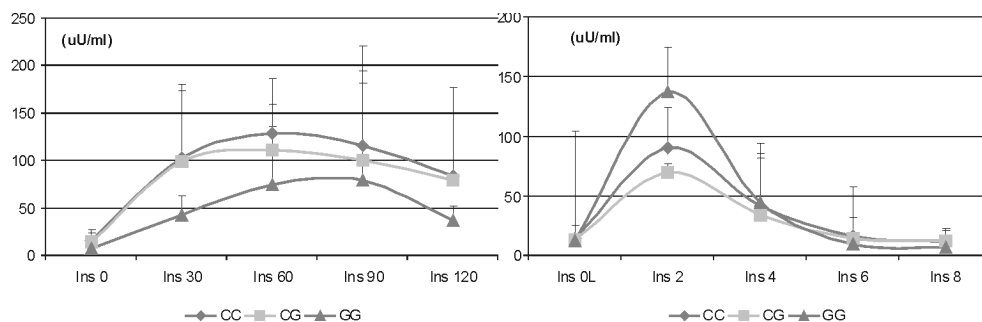
Ryc. 48. Średnie wartości współczynnika BMI i procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w grupach kobiet różniących się genotypem PPAR- γ (homozygoty [CC] Pro12Pro; heterozygoty [CG] Pro12Ala i homozygoty [GG] Ala12Ala), * analiza Anova $p = 0,048$

Genotyp Ala/Ala występował najczęściej w grupie otyłych kobiet. Wiązał się on z procentowo wyższą zawartością tkanki tłuszczowej i korzystniejszą jej lokalizacją wyrażoną mniejszym wskaźnikiem WHR (tab. 7.75). Tę samą tendencję można było zaobserwować w grupie otyłych mężczyzn (tab. 7.76) i słabiej we wszystkich pozostałych grupach poddanych analizie.

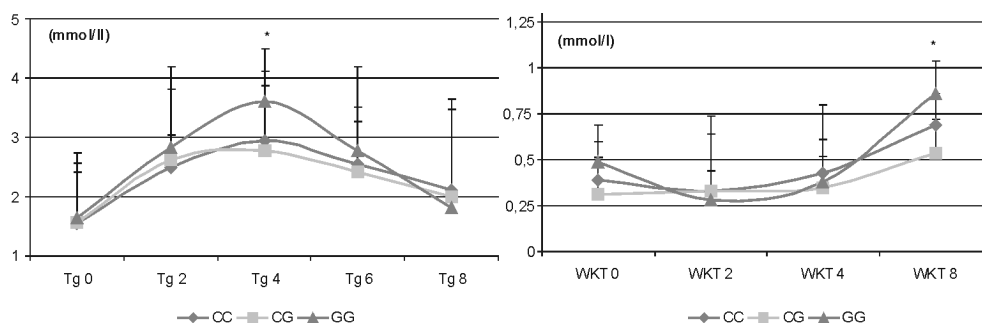
Grupy o rzadkim genotypie Ala/Ala (GG) charakteryzowały się niskimi polami pod krzywymi wydzielania insuliny i niskim wskaźnikiem HOMA-IR. Krzywe wydzielania insuliny w przebiegu testów DTTG i DTTL różnią się istotnie dla genotypu Ala/Ala (ryc. 49). Wyrzut insuliny w trakcie DTTL dla genotypu Ala/Ala jest istotnie wyższy po 2 godzinach w porównaniu z grupami nosicieli allelu Pro. Przeciwnie w teście obciążenia glukozą – wyrzut insuliny dla grupy genotypowej Ala/Ala jest najniższy.

Charakterystyczne dla osób o genotypie Ala/Ala było opóźnienie w wyrzucie insuliny w przebiegu testu obciążenia glukozą. Istotnie statystycznie niższy w grupie o genotypie Ala/Ala był również wskaźnik DELTA świadczący o niskim wydzielaniu insuliny w pierwszej fazie (analiza Anova test *post hoc* Bonferoniego $p_{CC \text{ vs } GG} = 0,013$).

Kobiety o genotypie Ala/Ala charakteryzowały się wyższymi stężeniami triglicerydów w 4. godzinie (analiza Anova test *post hoc* Bonferoniego $p_{CC \text{ vs } GG} = 0,034$) i wyższymi stężeniami WKT w 8. godzinie testu DTTL (analiza Anova test *post hoc* Bonferoniego $p_{CC \text{ vs } GG} = 0,040$) (ryc. 50).



Ryc. 49. Krzywe wydzielania insuliny w grupie kobiet podczas DTTG (lewy wykres) i DTTL (prawy wykres) dla różnych genotypowo grup PPAR- γ (homozygoty [CC] Pro12Pro; heterozygoty [CG] Pro12Ala i homozygoty [GG] Ala12Ala). Istotnie statystycznie różnice w wyrzucie insuliny po 30 minutach trwania testu DTTG (CC vs GG $p = 0,019$; analiza Anova test *post hoc* Bonferoniego) i w wyrzucie insuliny w przebiegu DTTL po 2 godzinach trwania testu (CG vs GG $p = 0,012$ analiza Anova test *post hoc* Bonferoniego)



Ryc. 50. Krzywe stężeń triglicerydów (lewy wykres) i wolnych kwasów tłuszczowych (prawy wykres) w przebiegu DTTL w grupach kobiet o różnym genotypie PPAR- γ (homozygoty [CC] Pro12Pro; heterozygoty [CG] Pro12Ala i homozygoty [GG] Ala12Ala). Istotnie statystycznie: wyższe stężenia triglicerydów po 4. godzinie (analiza Anova test *post hoc* Bonferoniego pCC vs GG = 0,034) i wyższe stężenia WKT w 8. godzinie testu DTTL (analiza Anova test *post hoc* Bonferoniego pCC vs GG = 0,040)

Podsumowanie

Rzadki genotyp Ala/Ala predysponował nosicieli do wyższej zawartości tkanki tłuszczowej i niższego wskaźnika WHR. U osób o genotypie Ala/Ala obserwowano niższe wskaźniki HOMA-IR i DELTA. Równocześnie obserwowano opóźnienie wyrzutu insuliny zarówno w teście DTTG i DTTL. Genotyp Ala/Ala u kobiet cechowały również wyższe stężenia WKT i triglicerydów w przebiegu DTTL.

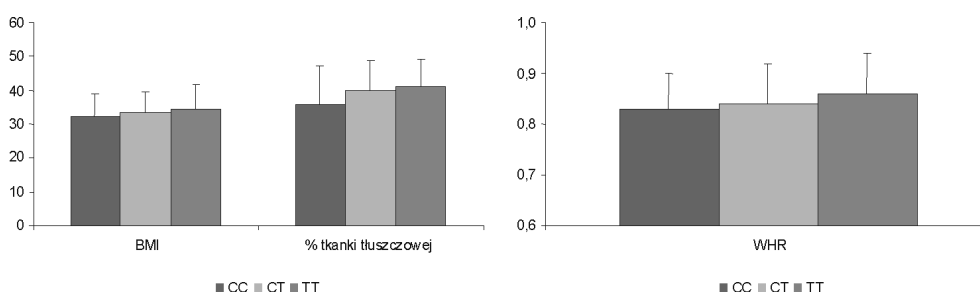
4.2.6.3. Polimorfizm czynnika transkrypcyjnego FOX-C2 – substytucja C→T w pozycji –512 promotora

W badanej grupie rzadki genotyp TT występował u 16% badanych. Genotyp heterozygotyczny CT występował u 56%, a CC u 28%. Rozkład genotypów polimorfizmu promotora czynnika transkrypcyjnego FOX-C2 C-512→T był zgodny z prawem Hardy'ego i Weinberga (tab. 10). Częściej genotyp rzadki TT występował u kobiet (17%)

niż u mężczyzn (13%) (test χ^2 $p=0,049$) (tab. 10a). Szczegółowe wyniki dotyczące wpływu genotypu -512 C \rightarrow T genu FOX-C2 na badane parametry przedstawiono w suplementie (tab. 7.77–7.81 – Supplement).

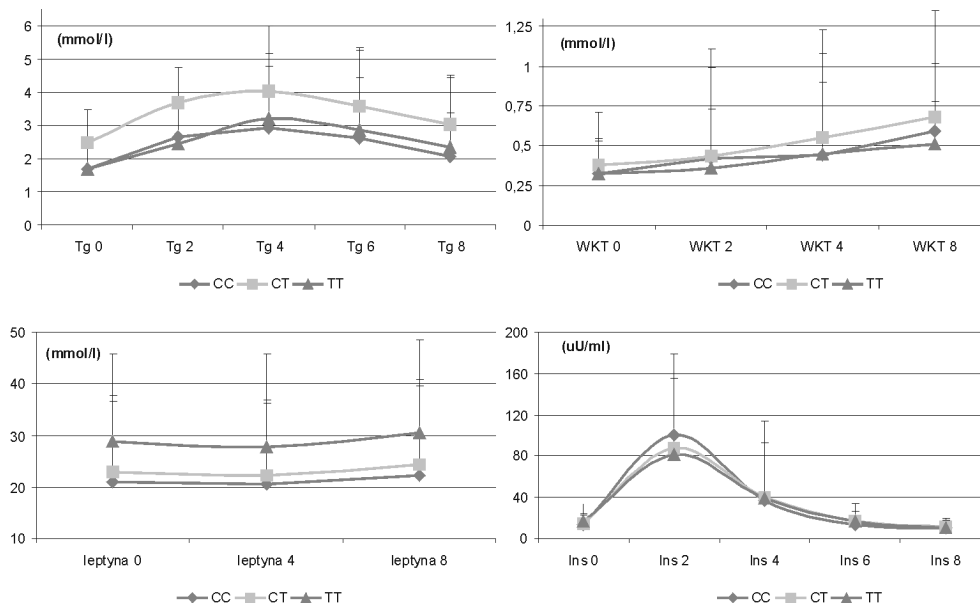
W grupach z allelem T (TT i CT) obserwowano wyższe średnie BMI, wyższą procentową zawartość tkanki tłuszczowej i wyższy wskaźnik WHR (ryc. 51) (różnice nieistotne statystycznie).

Grupy różniące się genotypem czynnika transkrypcyjnego FOX-C2 nie różniły się w doustnym teście tolerancji glukozy zarówno stężeniami glukozy, jak i wyrzutem insuliny (tab. 7.77–7.81).



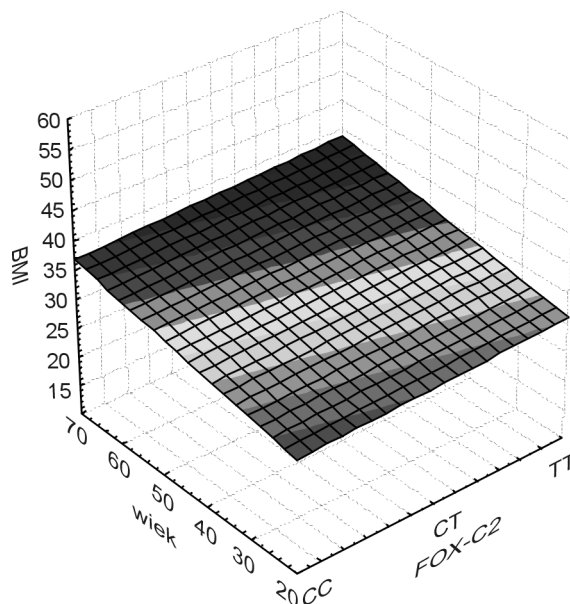
Ryc. 51. BMI, procentowa zawartość tkanki tłuszczowej i wskaźnik WHR w różnych genotypowo grupach mutacji promotora -512 C \rightarrow T genu FOX-C2

Badane parametry biochemiczne w przebiegu DTTL nie różniły się w ocenianych grupach podzielonych ze względu na genotyp (ryc. 52).



Ryc. 52. Stężenia triglicerydów, insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych i leptyny w przebiegu DTTL u kobiet różniących się genotypem -512 C \rightarrow T FOX-C2

Obserwowano jedynie nieznacznie wyższe stężenia leptyny w całej grupie (ryc. 52) i w grupie kobiet o genotypie TT. Otyłość występowała w grupie o genotypie TT w młodszym wieku niż w grupie o genotypie CC (ryc. 53).



Ryc. 53. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a wiekiem, w którym ujawniła się otyłość w grupach różniących się genotypem -512 C→T FOX-C2

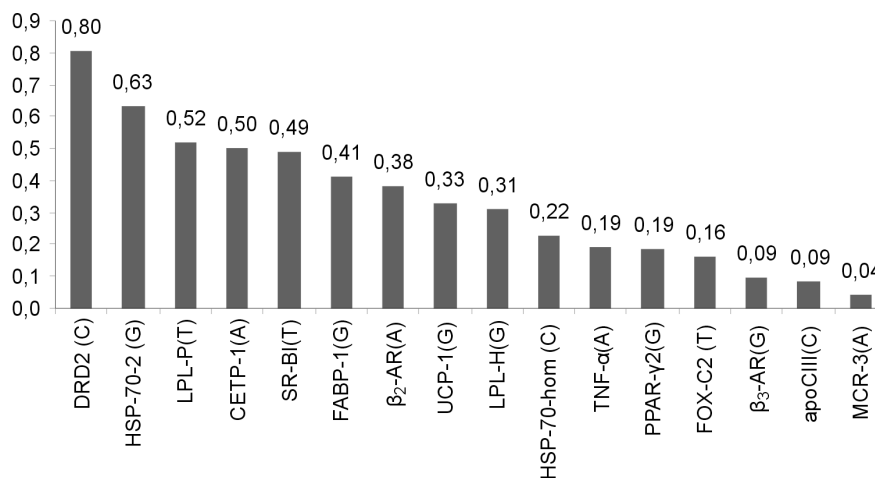
Podsumowanie

Polimorfizm -512 C→T czynnika transkrypcyjnego FOX-C2 związany był z występowaniem wyższych wskaźników otyłości w grupie o rzadkim genotypie TT. Wyższe BMI obserwowano również u młodszych przedstawicieli grupy badanej.

4.2.7. Analiza pojedynczych mutacji genów sprzyjających rozwojowi otyłości i ich wpływ na antropometryczne wskaźniki otyłości, poziom leptyny, insulinooporność, gospodarkę lipidową i lipemią poposiłkową (DTTL)

a. Allele predysponujące do wystąpienia wyższych BMI w grupie z rodzinną otyłością

Na podstawie analizy uzyskanych wyników wybrano allele „predysponujące do rozwoju otyłości” badanych genów, które w grupach o genotypie homozygotycznym lub heterozygotycznym wykazywały wyższe średnie wartości BMI. Ryc. 54 przedstawia częstości alleliczne „predysponujących do rozwoju otyłości” alleli genów w kolejności od najrzadszego do najrzadszego występowania w badanej grupie.



Ryc. 54. Odsetkowa częstość alleliczna „alleli predysponujących do wystąpienia otyłości” badanych genów w grupie z rodzinną otyłością

Najczęściej, bo u 80% osób, w badanej grupie „rodzin otyłych” z terenu Małopolski występował allel C receptora dopaminergicznego (mutacja C→T w regionie regulatorynym genu). U 63% występował allel G białka szoku cieplnego HSP-70-2 (mutacja typu silent [Gln] w kodonie 352 A→G), a u 52% allel T w intronie 6 genu lipazy lipoproteinowej.

b. Ocena genotypów „predysponujących” do wyższych BMI i ich związek z antropometrycznymi wskaźnikami otyłości (WHR, procentowa zawartość tkanki tłuszczowej)

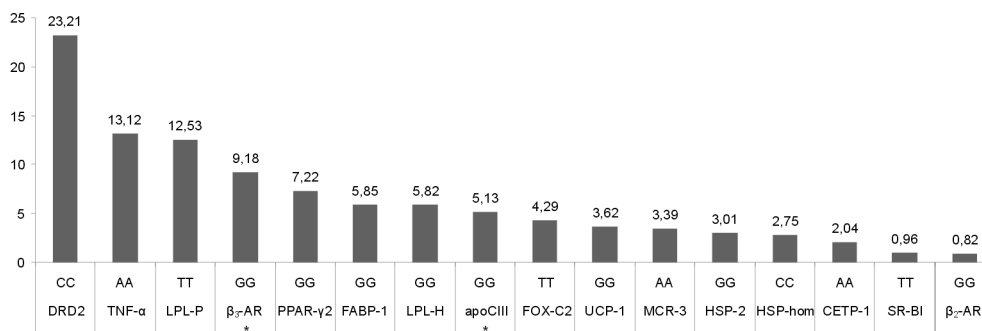
Obserwacje podgrup genotypowych wyraźnie wykazują różny związek alleli „predysponujących do otyłości” ze średnimi wartościami wskaźników antropometrycznych charakteryzujących otyłość. Za miarę wpływu przyjęto średni procent zmiany badanego parametru pomiędzy dwiema grupami genotypowymi: homozygotycznym „predysponującym” i homozygotycznym „zabezpieczającym” przed rozwojem otyłości. Wartości przedstawione na wykresach są podane jako procentowe wartości względne. Za 100% przyjmowano średnią badanego parametru w całej grupie badanej. Na ryc. 55 przedstawiono względną zmianę procentową w BMI pomiędzy podgrupami różniącymi się genotypem badanych genów.

Do obliczenia względnej procentowej zmiany [%Z] zastosowano wzór:

$$[\%Z] = \{[\text{BMI BB (lub BMI AB)}^* - \text{BMI AA}] / \text{BMI średnie dla całej grupy}\} \times 100$$

gdzie: AA – oznacza homozygotyczny genotyp „ochraniający”; AB – heterozygotyczny genotyp predysponujący*; – BB – homozygotyczny genotyp „predysponujący”.

* Ze względu na bardzo rzadkie występowanie genotypu homozygotycznego GG dla mutacji genu apoCIII i Arg/Arg mutacji receptora β₃-AR we wzorze użyto w tych przypadkach średniej grupy o genotypie heterozygotycznym.



Ryc. 55. Względna procentowa różnica wskaźnika masy ciała (BMI) pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów (* we wzorze użyto genotypu heterozygotycznego)

W badanej grupie rodzin otyłych ($n = 265$) genotyp CC receptora dopaminergicznego predysponował najsilniej do wystąpienia wyższych BMI. W analizie Anova porównującej średnie w podgrupach genotypowych wykazano, że różnica w BMI dla podgrup nosicieli tej mutacji jest istotna statystycznie ($p = 0,028$).

Każdy z badanych polimorfizmów wpływa modyfikująco, często w sposób nieistotny statystycznie, na różne szlaki metaboliczne zaangażowane w gospodarkę energetyczną ustroju i regulację apetytu. Jest to zgodne ze współczesnym piśmiennictwem [najszerzej w 39, 40]. Odzwierciedla się w wynikach oceniających parametry fenotypowe pomiędzy podgrupami genotypowymi. Związek wskaźnika WHR i procentowej zawartości tkanki tłuszczowej, powszechnie uznane parametry oceniające otyłość ze wzrostem BMI, różni się w przypadku polimorfizmu różnych genów.

Ryc. 56 przedstawia kolejno „mutacje predysponujące do wyższego BMI” badanych genów i względną różnicę procentową we wskaźniku WHR, obliczoną za pomocą wzoru:

$$[\%Z] = \{ \{ \text{WHR BB (lub WHR AB)}^* - \text{WHR AA} \} / \text{WHR średnie dla całej grupy} \} \times 100$$

gdzie: AA – oznacza homozygotyczny genotyp „ochraniający”; AB – heterozygotyczny genotyp predysponujący*; BB – homozygotyczny genotyp „predysponujący”.

Posiadanie genotypu GG genu β₃-AR (mutacja w kodonie 64), genotypu CC receptora dopaminergicznego i genotypu GG w intronie 8 genu lipazy lipoproteinowej najsilniej predysponowała te grupy do wyższych średnich wskaźników WHR.

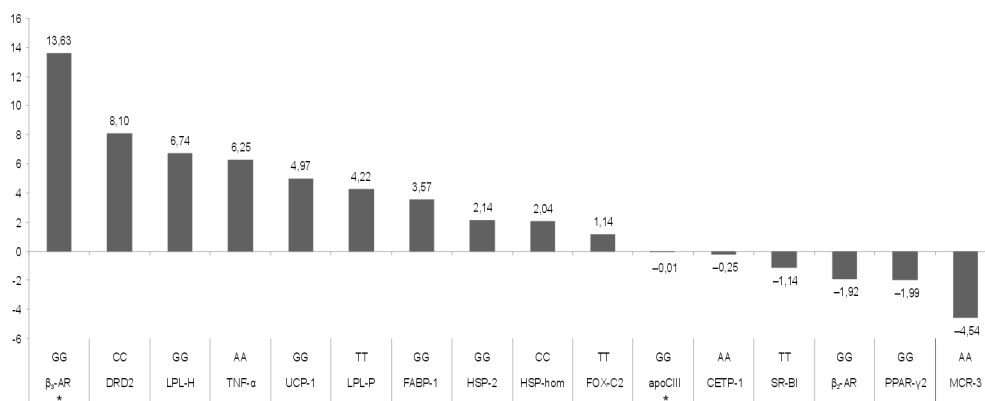
Grupy o genotypie CC mutacji w genie receptora dopaminergicznego-2, w porównaniu z grupami o genotypie CT i TT, charakteryzowały się nie tylko znamienne wyższym BMI, lecz również niekorzystnym, rozpatrując w kategorii ryzyka innych związanych z otyłością konsekwencji zdrowotnych, rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej.

Ryc. 57 przedstawia kolejno badane geny i względną różnicę procentową w zawartości tkanki tłuszczowej obliczoną za pomocą wzoru:

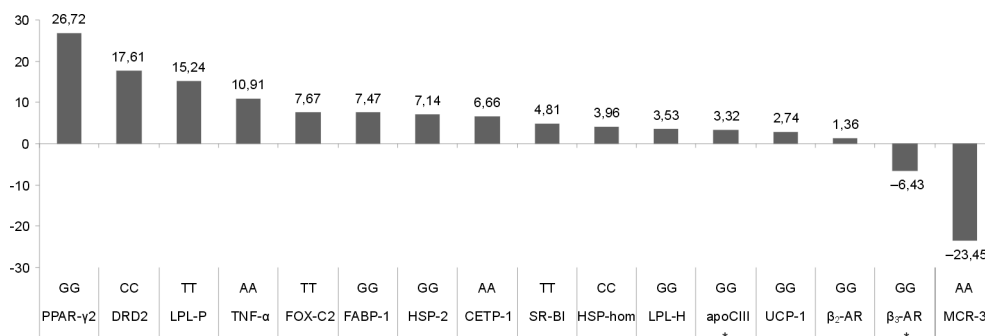
$$[\%Z] = \{ \{ \% \text{ t. tł. BB (lub \% t. tł. AB)}^* - \% \text{ t. tł. AA} \} / \% \text{ t. tł. średnie dla całej grupy} \} \times 100$$

gdzie: AA – oznacza homozygotyczny genotyp „ochraniający”; AB – heterozygotyczny genotyp predysponujący*; BB – homozygotyczny genotyp „predysponujący”.

Największą różnicę w procentowej zawartości tkanki tłuszczowej pomiędzy osobami o różnym genotypie wykazano dla polimorfizmu Pro12→Ala w białku czynnika transkrypcyjnego PPAR- γ 2. Różnica ta była istotna statystycznie (zob. poprzedni rozdział analiza Anova $p = 0,048$). Duże, choć nieznamiennie, różnice wykazano dla mutacji w receptorze dopaminergicznym, lipazy lipoproteinowej (intron 6) i czynnika nekrozy nowotworu TNF- α .



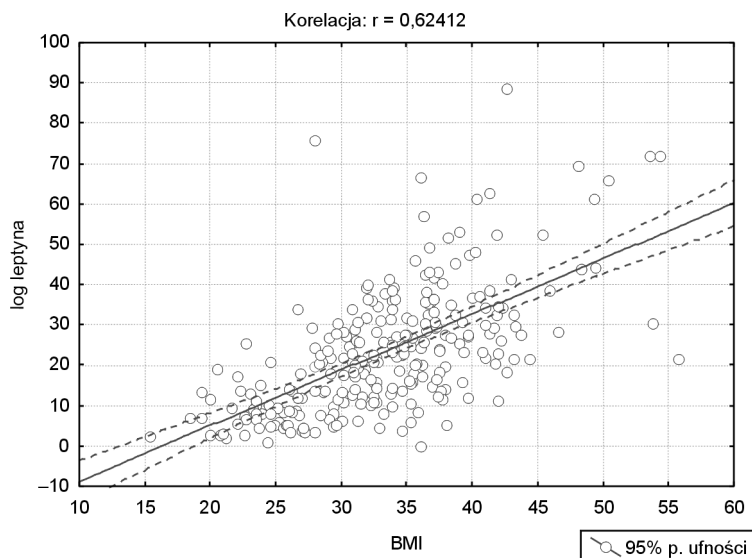
Ryc. 56. Względna procentowa różnica indeksu WHR pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów (*we wzorze użyto genotypu heterozygotycznego), $n = 265$. Wartości ujemne wskazują, że podgrupa o genotypie predysponującym do wyższych BMI nie predysponowała do podwyższenia wskaźnika WHR



Ryc. 57. Względna procentowa różnica w zawartości tkanki tłuszczowej ocenianej za pomocą aparatu Maltron pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów (* we wzorze użyto genotypu heterozygotycznego), $n = 265$. Wartości ujemne wskazują, że podgrupa o genotypie predysponującym do wyższych BMI nie predysponowała do podwyższenia średniej zawartości tkanki tłuszczowej

c. Związek genotypów „predysponujących do wyższych BMI” a stężenie leptyny

W całej badanej grupie obserwowano silną korelację pomiędzy stężeniem leptyny a BMI ($p < 0,001$). Zgodne jest to z danymi z piśmiennictwa [1–5]. Korelację tę przedstawia ryc. 58.



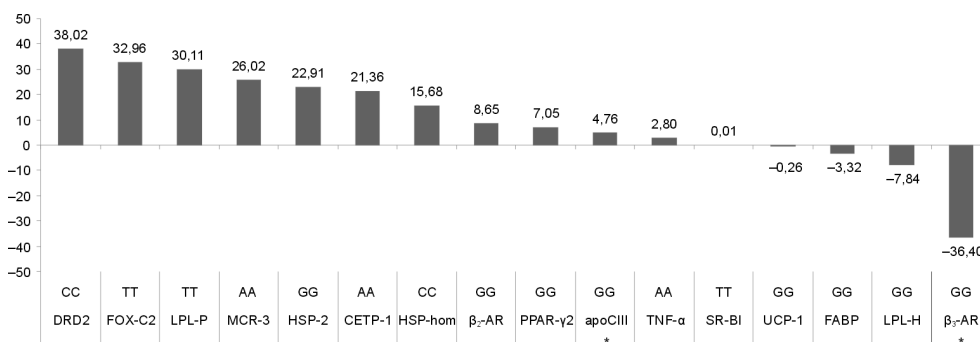
Ryc. 58. Korelacja pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a poziomem leptyny w grupie rodzin otyłych (stężenie leptyny przedstawiono jako log leptyna), $n = 265$

Podgrupy genotypowe posiadające allele genów „predysponujących do rozwoju otyłości” równoległe z wyższymi średnimi BMI posiadały wyższe stężenia leptyny. W podgrupach genotypowych natomiast korelacja stężenia leptyny i BMI się różniła.

Ryc. 59 przedstawia kolejno badane geny i względną różnicę procentową w stężeniu leptyny obliczoną za pomocą wzoru:

$$[\%Z] = \{ \text{Lep. BB (lub Lep. AB)}^* - \text{Lep. AA} \} / \text{Lep. średnie dla całej grupy} \times 100$$

gdzie: AA – oznacza homozygotyczny genotyp „ochraniający”; AB – heterozygotyczny genotyp predysponujący*; BB – homozygotyczny genotyp „predysponujący”.



Ryc. 59. Względna procentowa różnica w stężeniu leptyny na czczo pomiędzy nosicielami przeciwnych genotypów badanych genów (* we wzorze użyto genotypu heterozygotycznego), $n = 265$. Wartości ujemne wskazują, że podgrupa o genotypie predysponującym do wyższych BMI nie predysponowała do podwyższenia średniego stężenia leptyny

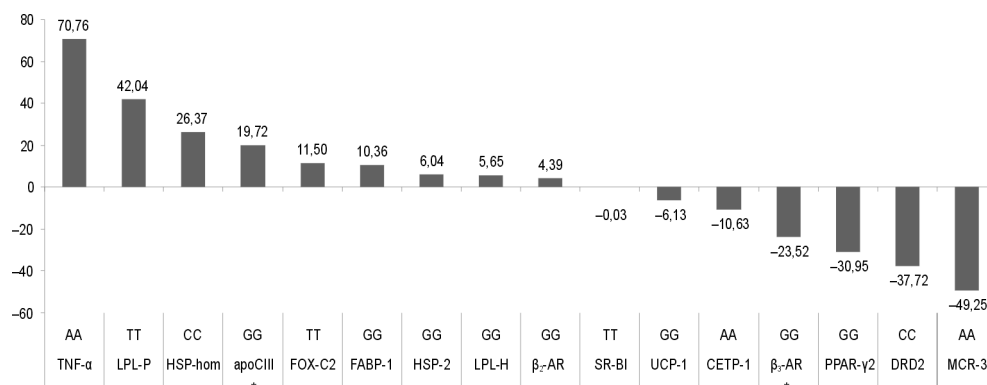
Silny wzrost stężenia leptyny obserwowano w podgrupach genotypowych dla genotypu CC receptora dopaminergicznego, genotypu TT LPL-P (mutacja C→T w intronie 6) (istotne statystycznie różnice pomiędzy genotypami w teście Anova $p = 0,039$), genotypu TT FOX-C2 (mutacja w promotorze -512 C→T), genotypu AA receptora melanokortyny 3 (mutacja Ile→Val w kodonie 81) i GG białka szoku cieplnego HSP-70-2. Wzrost stężenia leptyny korelował ze wzrostem indeksu masy ciała z wyjątkiem genotypów „predysponujących do wyższych wartości BMI” genu β_3 -AR, LPL-H, FABP i UCP-1, gdzie względny przyrost masy ciała nie szedł w parze ze wzrostem stężenia leptyny.

d. Związek genotypów „predysponujących do wyższych BMI” z indeksem insulinooporności HOMA-IR

Na ryc. 60 przedstawiono względne procentowe różnice w indeksie insulinooporności HOMA-IR pomiędzy grupami o genotypach „predysponujących” do rozwoju otyłości i „zabezpieczających”. Różnice obliczono według wzoru:

$$[\%Z] = [\{ \text{HOMA BB (lub HOMA AB)}^* - \text{HOMA AA} \} / \text{HOMA średnie dla całej grupy}] \times 100$$

gdzie: AA – oznacza homozygotyczny genotyp „ochraniający”; AB – heterozygotyczny genotyp predysponujący*; BB – homozygotyczny genotyp „predysponujący”.



Ryc. 60. Względna procentowa różnica we wskaźniku insulinooporności HOMA-IR pomiędzy nosicielami przeciwstawnymi genotypów badanych genów (* we wzorze użyto genotypu heterozygotycznego) $n = 265$. Wartości ujemne wskazują, że podgrupa o genotypie predysponującym do wyższych BMI nie predysponowała do podwyższenia wskaźnika HOMA-IR

Najsilniejszy wpływ na rozwój insulinooporności odnotowano w grupach o genotypie AA genu TNF- α (znamiennie statystycznie różnice pomiędzy genotypami w teście Anova $p = 0,38$), genotypie TT (w intronie 6) genu lipazy lipoproteinowej oraz w grupie o genotypie CC (mutacja wywołująca Met→Thr w kodonie 493) białka szoku cieplnego HSP-70-hom.

Otyłość bez wpływu na rozwój insulinooporności była charakterystyczna dla grup o genotypach MCR-3 (AA), DRD2 (TT) i PPAR- γ 2 (GG).

e. Związek genotypów „predysponujących do wyższych BMI” a zaburzenia gospodarki cholesterolowej

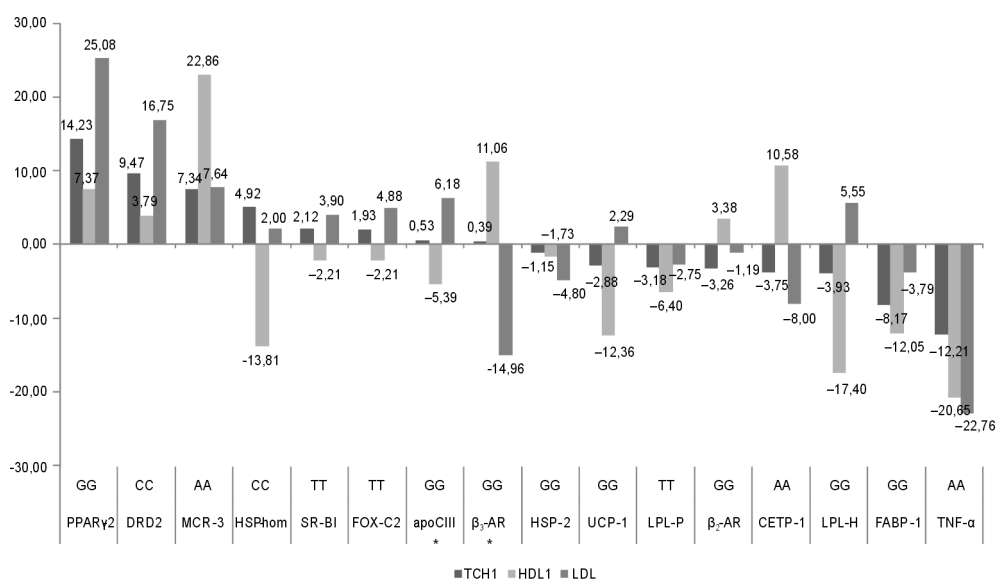
Częstym powikłaniem otyłości i zespołu metabolicznego są zaburzenia gospodarki lipidowej: podwyższone stężenia triglicerydów, cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i obniżone stężenia cholesterolu HDL. Na ryc. 61 przedstawiono względne procentowe różnice w stężeniach cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i HDL pomiędzy grupami o genotypach „predysponujących” do rozwoju otyłości i „zabezpieczających”.

Różnice obliczono według wzoru:

$$[\%Z] = \{[\text{Chol. BB (lub Chol. AB)}^* - \text{Chol. AA}] / \text{Chol. \u015brednie dla ca\u0142ej grupy}\} \times 100$$

gdzie: AA – oznacza homozygotyczny genotyp „ochraniający”; AB – heterozygotyczny genotyp predysponujący*; BB – homozygotyczny genotyp „predysponujący”.

W podgrupach o genotypie GG genu PPAR- γ 2 i CC genu receptora dopaminergicznego równoległe z wyższym BMI występowały wyższe stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i cholesterolu HDL. Najwyższą dodatnią różnicę dla cholesterolu HDL obserwowano dla grupy o genotypie AA i GA genu receptora melanonortyny 3.



Ryc. 61. Względna procentowa różnica w stężeniu cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i cholesterolu HDL pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów, n = 265

Dla większości badanych genów obserwowano niewielki wzrost cholesterolu całkowitego i LDL oraz niewielki spadek cholesterolu HDL wiążący się z genotypem „predysponującym” do rozwoju otyłości. Grupy o genotypie CC HSP-70-hom, GG LPL-H

oraz AA TNF- α charakteryzowały się znacznie obniżonymi stężeniami cholesterolu HDL (predysponującymi do rozwoju miażdżycy). Dodatkowo grupa o genotypie AA TNF- α cechowała się obniżonym stężeniem cholesterolu całkowitego i LDL.

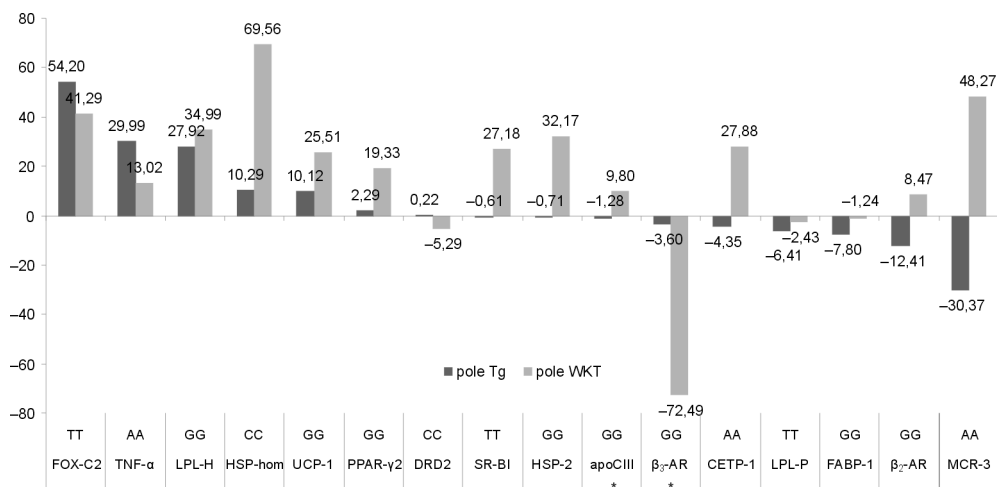
f. Związek genotypów „predysponujących do wyższych BMI” a lipemia poposiłkowa (DTTL)

Na ryc. 62 przedstawiono względne procentowe różnice w wartościach pola powierzchni pod krzywą triglicerydową i WKT pomiędzy grupami o genotypach „predysponujących” do rozwoju otyłości i „zabezpieczających”. Różnice obliczono według wzoru:

$$[\%Z] = \{[\text{Auc BB (lub Auc AB)}^* - \text{Auc AA}] / \text{Auc średnie dla całej grupy}\} \times 100$$

gdzie: AA – oznacza homozygotyczny genotyp „ochraniający”; AB – heterozygotyczny genotyp predysponujący*; BB – homozygotyczny genotyp „predysponujący”.

Najwyższe wartości pola powierzchni triglicerydów obserwowano w grupach o genotypie TT genu *FOX-C2*, *AA TNF- α* , *CC* genu *HSP-70-hom*. Dodatkowo grupie o genotypie *CC* genu *HSP-70-hom* towarzyszyło najwyższe stężenie WKT.

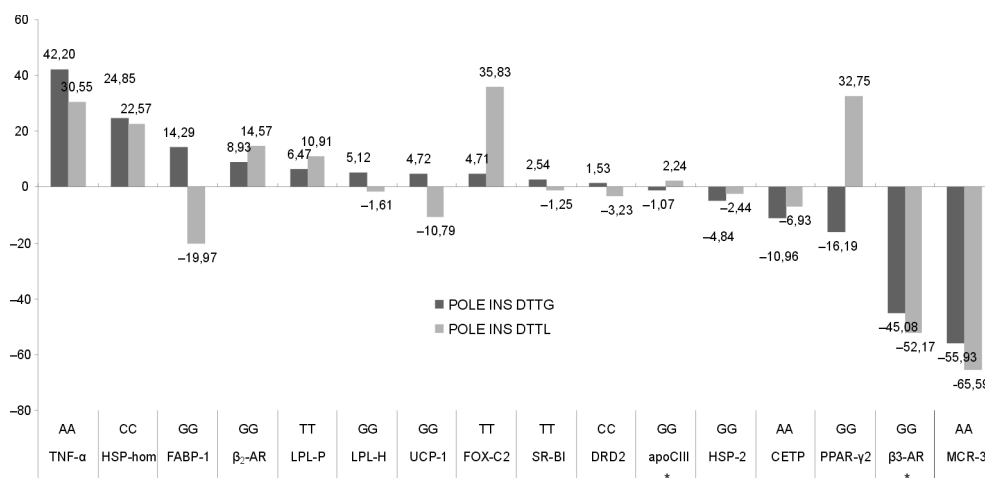


Ryc. 62. Względna procentowa różnica w wartości pola powierzchni pod krzywą triglicerydową i wolnych kwasów tłuszczowych w przebiegu DTTL pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów, n = 26

Grupy o genotypie predysponującym do rozwoju otyłości receptora melanokortyny-4, receptora β_2 -adrenergicznego oraz β_3 -adrenergicznego, charakteryzowały się względnym obniżeniem pola powierzchni pod krzywą triglicerydową oraz towarzyszącym silnym obniżeniem pola powierzchni pod krzywą WKT w przebiegu DTTL. W grupach o genotypie AA i GA receptora melanokortyny obserwowano względny spadek wartości pola powierzchni pod krzywą triglicerydową u osób z wyższymi wartościami BMI.

g. Związek genotypów „predysponujących do wyższych BMI” a wyrzut insuliny w DTTG i DTTL

Wyrzut insuliny oceniany wartością pola powierzchni pod krzywą insulinową w przebiegu testów DTTG i DTTL był silnie skorelowany w całej grupie. Genotyp „predysponujący do wyższych wartości BMI” genów: receptora dopaminergicznego D2, β_3 -adernerbicznego, receptora melankortyny-3, CETP i PPAR- γ 2 charakteryzował się niższym wyrzutem insuliny niż genotypy „zabezpieczające” przed rozwojem otyłości tych samych genów. Przeciwnie, wyższymi stężeniami insuliny w przebiegu testu charakteryzowały się podgrupy o genotypach TNF- α (AA), białka szoku cieplnego HSP-70-hom i czynnika transkrypcyjnego FOX-C2 (TT).



Ryc. 63. Procentowa różnica w stężeniu insuliny podczas testu lipemii poposiłkowej i testu obciążenia glukozą (wyrażona jako pole powierzchni pod krzywą insulinową) pomiędzy nosicielami przeciwnych genotypów badanych genów

Na ryc. 63 przedstawiono badane polimorfizmy genetyczne w kolejności od najwyższych względnych różnic wartości pola pod krzywą insulinową w przebiegu DTTG pomiędzy grupą o genotypie „predysponującym” do rozwoju otyłości i genotypie „zabezpieczającym”. Względna różnica powierzchni pól pod krzywą insulinową w przebiegu DTTL i DTTG była podobna, lecz dla niektórych genotypów wyrzut insuliny w DTTL był wyższy lub niższy niż dla DTTG. Dla lepszego zobrazowania różnic w wyrzucie insuliny w reakcji na podaną w roztworze glukozę (DTTG) i bogato-tłuszczowy posiłek wprowadzono nowy wskaźnik **względny współczynnik wydzielania insuliny (WWI)**, będący stosunkiem pola powierzchni pod krzywą insulinową w DTTL do pola powierzchni pod krzywą insulinową w DTTG.

$$WWI = \frac{\text{pole powierzchni pod krzywą insulinową w przebiegu lipemii poposiłkowej (DTTL)}}{\text{pole powierzchni pod krzywą insulinową w przebiegu doustnego testu tolerancji glukozy (DTTG)}}$$

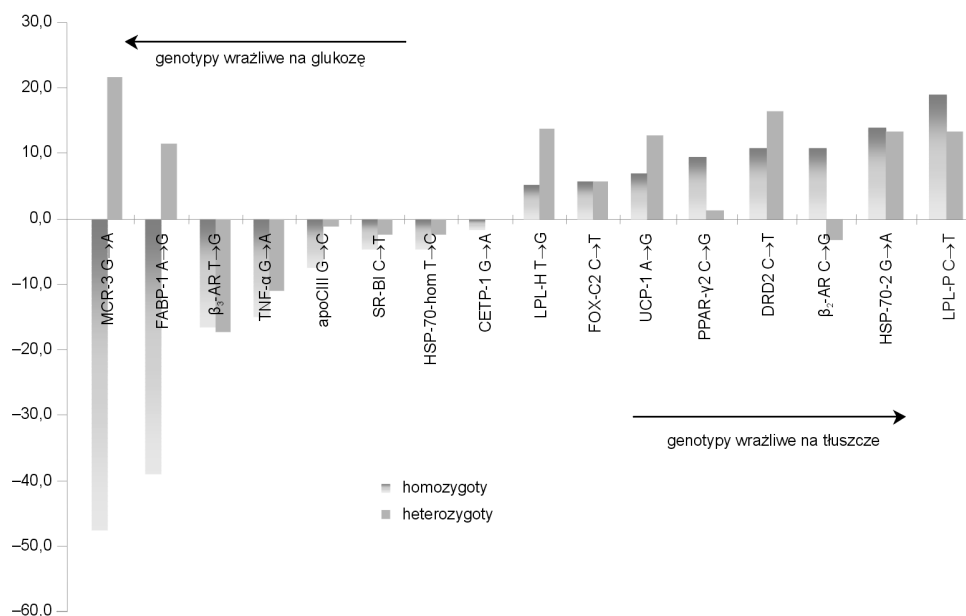
Współczynnik ten świadczy o wielkości wyrzutu insuliny po spożyciu standardowego posiłku o dużej zawartości tłuszczu w porównaniu z posiłkiem zawierającym

glukozę. Im wyższy jest współczynnik WWI, tym wyższy jest wyrzut insuliny po posiłku bogatotłuszczowym względem wyrzutu insuliny po wypiciu 75 g glukozy. Wzrost tego współczynnika wskazuje na wyższy względny wyrzut insuliny w reakcji na posiłek zawierający pokarm o wysokiej zawartości tłuszczu.

Współczynnik WWI w całej grupie przyjmował wartość średnią $1,66 \pm 0,71$. Nie różnił się znacząco w grupie kobiet i mężczyzn, a jego wartość nie zależała od wieku badanych. Zależał natomiast istotnie ($p = 0,013$ w teście t-Studenta) od stopnia otyłości. Współczynnik ten świadczy o stosunku wyrzutu insuliny po spożyciu standardowego posiłku o dużej zawartości tłuszczu w porównaniu z posiłkiem zawierającym glukozę.

Grupy genotypowe charakteryzujące się wysokim współczynnikiem odpowiadały na posiłek bogatotłuszczowy względnie wyższym wyrzutem insuliny niż na roztwór glukozy, a tym samym osoby posiadające ten genotyp mogą mieć gorszą tolerancję tłuszczu i powinny w ochronie przed rozwojem insulinooporności spożywać pokarm o zmniejszonej zawartości tłuszczu. Geny, których polimorfizm wpływał na zmniejszenie współczynnika WWI, wskazują na zwiększoną insulinooporność w odpowiedzi na obciążenie glukozą, a ludzie o tym genotypie powinni raczej unikać pokarmów o dużej zawartości cukru lub spożywać węglowodany o niskim indeksie glikemicznym.

Względny wpływ badanych polimorfizmów na współczynnik WWI przedstawia ryc. 64.



Ryc. 64. Względna różnica w wartości współczynnika WWI pomiędzy grupami homozygot i heterozygot „predysponującymi” do rozwoju otyłości a grupami homozygot o niższym średnim BMI, n = 265

Względne wartości obliczano według wzoru:

$$[\%Z] = \{ \text{WWI BB (lub WWI AB)}^* - \text{WWI AA} \} / \text{WWI średnie dla całej grupy} \times 100$$

gdzie: AA – oznacza homozygotyczny genotyp „ochraniający”; AB – heterozygotyczny genotyp predysponujący*; BB – homozygotyczny genotyp „predysponujący”; WWI – względny współczynnik wydzielania insuliny.

Wyższą wartością względnego współczynnika WWI charakteryzowały się genotypy posiadające mutacje „predysponujące do rozwoju otyłości” w genach LPL, receptora β_2 -AR, PPAR- γ 2 i FOX-C2. Niższą wartością (wyższym wyrzutem insuliny po wypiciu roztworu glukozy) charakteryzowały się z kolei genotypy „predysponujące” do rozwoju otyłości genów: receptora melanokortyny 3, FABP-1, receptora β_3 -AR, TNF- α , HSP-70-hom i SR-BI.

Podsumowanie

Najwyższe wskaźniki masy ciała w rodzinach otyłych z terenu Małopolski posiadały podgrupy:

- o genotypie CC w sekwencji niekodującej od 3' końca receptora dopaminergicznego DRD2 (C→T), dodatkowo allel C sprzyjający otyłości był allelem dominującym w tej grupie i występował u 80% badanych;
- o genotypie AA w promotorze genu TNF- α , allel A sprzyjający otyłości występował u 20% badanych;
- o genotypie GG w kodonie 64 Trp64→Arg receptora β_3 -adrenergicznego, allel G występował u 9% badanych.

Te same genotypy miały najsilniejsze znaczenie w kształtowaniu wysokiego wskaźnika WHR w badanej grupie. Dodatkowo, **wyższe wskaźniki WHR** obserwowano dla genotypu TT (intron 6) i GG (intron 8) lipazy lipoproteinowej. **Najwyższą procentową zawartość tkanki tłuszczowej** obserwowano dla genotypu GG genu receptora jądrowego PPAR- γ 2 (Ala/Ala) i genotypu CC DRD2, AA TNF- α , TT LPL-P i TT FOX-C2.

Na tej podstawie można wnioskować, że na rozwój otyłości w badanej grupie miały największy wpływ: genotyp CC receptora DRD2, AA TNF- α , TT LPL-P, GG LPL-H GG PPAR- γ 2 i TT FOX-C2.

Najwyższe stężenia leptyny obserwowano dla genotypu TT LPL-P; TT FOX-C2, AA MCR-3. Najniższe stężenia leptyny obserwowano dla genotypu GG LPL-H; GG FABP-1 i AA TNF- α .

Skłonność do **rozwoju insulinooporności** związanej z otyłością obserwowano dla genotypu AA TNF- α , CC HSP-70-hom, TT SR-BI, TT FOX-C2 i GG HSP-70-2.

Zaburzenia lipidowe, skłonność do wysokich stężeń cholesterolu, cholesterolu LDL i HDL towarzyszyły genotypowi GG PPAR- γ 2, CC DRD2 i AA MCR-3. Niskie stężenia cholesterolu HDL towarzyszyły genotypom CC HSP-70-hom, GG LPL-H, GG UCP-1 i AA TNF- α .

Wysokie stężenia triglicerydów w przebiegu DTTL charakteryzowały genotypy AA TNF- α , CC HSP-hom, GG LPL-H. Niższe stężenia triglicerydów z kolei były charakterystyczne dla genotypów AA MCR-3, CC DRD2.

Na podstawie oryginalnie obliczonego wskaźnika WWI określono genotypy, które równocześnie z predyspozycją do rozwoju otyłości reagują wyższym wyrzutem insuliny na DTTL niż DTTG. Należą do nich genotypy TT i CT LPL-P, AA HSP-70-2, GG receptora β_2 -AR, receptora dopaminergicznego DRD₂, GG i CG PPAR- γ 2, AA i AG UCP-1 oraz TT i CT FOX-C2. Wykazano również, że genotypy AA MCR-3, GG FABP-1, GG i TG receptora β_3 -AR i AA i GA TNF- α miały wyższy wyrzut insuliny po DTTG.

4.3. Próby analizy kształtowania fenotypu otyłościowego poprzez zmienność genetyczną (modelowanie wielogenowe)

Każdy człowiek z uwagi na swoją wielopokoleniową historię ma inny układ cech genetycznych. Prognozowanie rozwoju otyłości czy jej konsekwencji na podstawie oceny jednej cechy genotypowej jest obarczone dużym błędem i nie daje spodziewanych wyników. Celowe jest zatem znajdowanie i grupowanie badanych cech polimorficznych w klastery wpływające w sposób podobny na kształtowanie się takich cech, jak np.:

- predysponujące do rozwoju otyłości poprzez wzmożoną akumulację triglicerydów w tkance tłuszczowej brzusznej;
- wpływające na rozwój otyłości i insulinooporności;
- wpływające na rozwój otyłości i powodujące zaburzenia gospodarki lipidowej.

Ten sposób oceny umożliwi w przyszłości lepsze przewidywanie na podstawie cech genotypowych predyspozycji do rozwoju określonego fenotypu.

4.3.1. Badanie interakcji pomiędzy dwiema cechami polimorficznymi

Do oceny interakcji pomiędzy dwoma polimorfizmami użyto metody wielowymiarowej analizy wariancji MANOVA z pakietu Statistica 6.0. Analizę przeprowadzono w całej grupie bez podziału na płeć i stopień otyłości. Analizie poddano takie cechy, jak: BMI, wskaźnik HOMA oraz pole pod krzywą stężeń triglicerydów w trakcie trwania testu lipemii poposiłkowej. W tab. 12 pokazano interakcje dwóch cech genotypowych na średni BMI. W prawej części diagramu pokazano liczebności podgrup. W tab. 13 przedstawiono wyniki analizy statystycznej różnic pomiędzy grupami (analiza wariancji MANOVA), oceniające wyniki nakładania się polimorfizmu 2 genów na średni BMI, wskaźnik insulinooporności HOMA-IR oraz pole powierzchni pod krzywą triglicerydową w teście lipemii poposiłkowej.

Jak wynika z danych przedstawionych w tab. 12, największy wpływ na różnice w średnim BMI pomiędzy grupami miał polimorfizm receptora DRD₂, który równocześnie występował z dużą częstotliwością na naszym terenie. Spośród badanych polimorfizmów niósł z sobą najwyższe ryzyko genetyczne powstawania otyłości wśród

badanej grupy osób z terenu Małopolski z rodzinną otyłością. Nie stanowił on natomiast silnego ryzyka powstania insulinooporności, gdyż średni wskaźnik HOMA-IR osób o tym genotypie przybierał niższe wartości niż w grupie osób o homozygotycznym genotypie uważanym za zabezpieczający przed rozwojem otyłości. Genotyp CC pomimo predyspozycji do rozwoju otyłości był związany z niższymi stężeniami triglicerydów i podwyższonymi stężeniami WKT po posiłku. Genotyp „zabezpieczający” przed rozwojem otyłości sprzyjał natomiast opóźnionej insulinemii poposiłkowej i podwyższonym poziomom triglicerydów oraz WKT. Z tego powodu mogłby nieść z sobą zwiększone ryzyko rozwoju cech zespołu metabolicznego bez otyłości. Nakładając wpływ zmienności receptora dopaminowego na genotypy LPL-P, TNF- α , HSP-70-2, FOX-C2 i apoCIII, obserwowano wzrost istotności statystycznej różnic w średnim BMI w podgrupach genotypowych (tab. 13).

Ciekawa była również obserwacja interakcji pomiędzy genotypami, które wcześniej nie miały istotnego wpływu na rozwój otyłości mierzony różnicami w BMI. Do takich należały interakcje pomiędzy CETP a HSP-70-2, CETP a LPL-H, HSP-70-2 a LPL-P, genu receptora jądrowego PPAR- γ 2 a LPL-P i LPL-H oraz SR-BI, a także LPL-H z LPL-P i CETP. Również polimorfizm genu *FOX-C2* istotnie wpływał na rozwój otyłości mierzony BMI w interakcji z polimorfizmem CETP, SR-BI, DRD2, UCP-1 i β_3 -AR, powodując powstanie istotnych różnic w BMI w podgrupach o tych genotypach.

Użyta metoda statystyczna pokazuje istotność efektu globalnego. Dla zidentyfikowania zmiennej zależnej, która wносиła wkład w istotność ogólnego efektu, przeprowadzono jednowymiarowe testy F dla każdej ze zmiennych, aby dokonać całkowitej interpretacji efektu obserwowanej interakcji.

4.3.2. Przykłady szczegółowej analizy interakcji zmienności w dwu genach modyfikujących efekt wpływu genotypu na fenotyp

Po stwierdzeniu statystycznej istotności testu wielowymiarowego dla danego efektu głównego lub interakcji zastosowano jednowymiarowe testy F dla każdej ze zmiennych. Inaczej mówiąc, poszukiwano zmiennej zależnej, która wносиła najsilniejszy wkład w istotność ogólnego efektu.

a. Efekt modulacji średniego BMI w podgrupach o genotypie GG PPAR- γ 2 i mutacjach w genie lipazy lipoproteinowej (LPL-P i LPL-H)

Polimorfizm receptora jądrowego PPAR- γ 2 i konsekwencje wielogenowe, jakie pociągał za sobą nawet niewielki defekt w jego strukturze, mogą nieść z sobą różne skutki metaboliczne. Obserwowany wpływ posiadania genotypu GG na średnią masę ciała (mierzoną BMI) jest niewielki w całej grupie. Nałożenie wpływu genotypu GG i mutacji innego genu, który współuczestniczy w tej samej ścieżce metabolicznej, może zatem wzmacniać efekt nieobserwowany w całej grupie, w której następuje uśrednienie wpływów różnych innych genotypów. W tab. 12 i 13 pokazano istnienie istotnej interakcji pomiędzy polimorfizmem PPAR- γ 2 a polimorfizmami lipazy lipoproteinowej i receptora dla HDL (SR-BI). Interakcja ta może wynikać z istnienia wspólnej ścieżki metabolicznej regulującej metabolizm triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych.

Ryc. 65 przedstawia wpływ genotypu PPAR- γ 2 i nakładającego się polimorfizmu LPL-P i LPL-H na średnie BMI w grupie rodzin.

Obie mutacje lipazy „predysponujące od rozwoju otyłości” silnie wzmagają wpływ polimorfizmu PPAR- γ 2 (Pro12→Ala) na kształtowanie BMI.

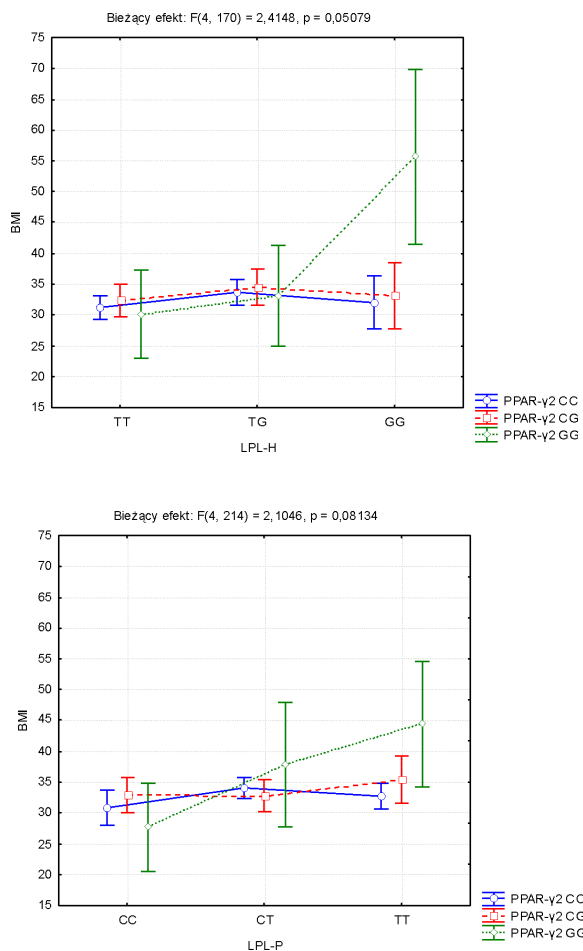
Podgrupy o genotypie GG genu PPAR- γ 2 z nakładającym się genotypem GG LPL-H oraz CT i TT LPL-P posiadały istotnie wyższe BMI. Obserwacja ta może sugerować związek ze zwiększoną aktywnością lipazy lipoproteinowej w naczyniach kapilarnych tkanki tłuszczowej, do której predysponują oba polimorfizmy lipazy. W konsekwencji zwiększona ilość WKT z jednej strony może aktywować gen PPAR- γ , a z drugiej zaś wzmacniać regulowaną przez ten gen akumulację lipidów w adipocytach i wywoływać zwiększenie masy tkanki tłuszczowej.

b. Efekt modulacji średniej wartości HOMA w podgrupach o genotypie AA TNF- α i mutacji w genie receptora β ₃-adrenergicznego

Obserwowano znamienne statystycznie związki polimorfizmu TNF- α i wartości wskaźnika insulinooporności HOMA-IR w całej grupie. W teście MANOVA wykazano istotny efekt nakładania się polimorfizmu genu TNF- α i receptora β ₃-AR. Szczegółowy rezultat współdziałania obu polimorfizmów na kształtowanie wysokich wartości wskaźnika HOMA-IR przedstawiono na ryc. 66.

W badanej grupie nie występowały osoby posiadające równocześnie genotyp GG receptora β ₃-AR i allel A genu TNF- α . Istotnie wyższe ($p = 0,00104$) wartości wskaźnika HOMA-IR obserwowano natomiast w grupach o genotypie TG genu receptora β ₃-AR i AA genu TNF- α . Dane te wskazują na silną interakcję pomiędzy genotypem

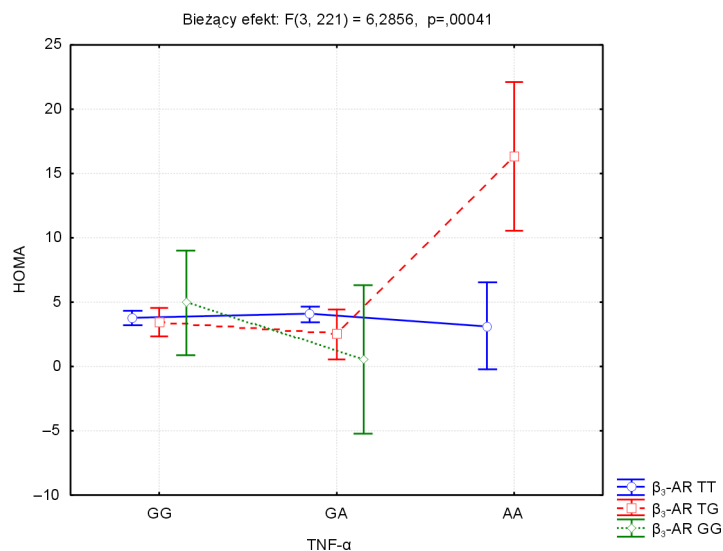
AA (polimorfizm TNF- α) i genotypem heterozygotycznym TG (polimorfizm receptora β_3 -adrenergicznego) w powstawaniu silnej predyspozycji do insulinooporności (wskaźnik HOMA-IR > 15 w tej grupie).



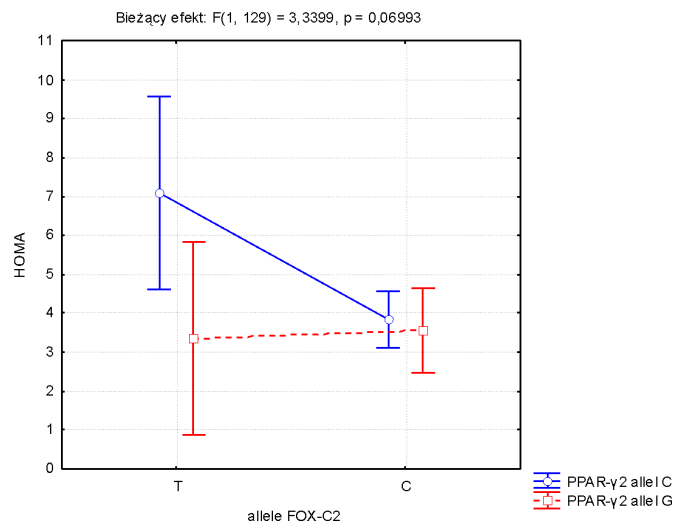
Ryc. 65. Interakcje polimorfizmu genu *PPAR- γ 2* i polimorfizmów lipazy lipoproteinowej LPL-H (górny wykres) i LPL-P (dolny wykres)

c. Efekt modulacji średniej wartości wskaźnika HOMA-IR w podgrupach o genotypie GG *PPAR- γ 2* i mutacji w genie *FOX-C2* (C→T)

Obserwowano niższe wskaźniki HOMA-IR w podgrupach o genotypie „sprzyjającym” otyłości GG genu *PPAR- γ 2*. W grupach o genotypie TT w sekwencji promotorowej -512 genu *FOX-C2* równoległej z predyspozycją do wyższych BMI obserwowano wyższe wartości wskaźnika HOMA-IR. W wielowymiarowej analizie wariancji (MANOVA) stwierdzono interakcję. Szczegółowy wykres tego efektu przedstawiono na ryc. 67.



Ryc. 66. Interakcje polimorfizmu genu *TNF-α* i polimorfizmu β_3 -AR. Interakcja genotypu AA (polimorfizm *TNF-α*) i genotypu heterozygotycznego TG (polimorfizm receptora adrenergicznego β_3)



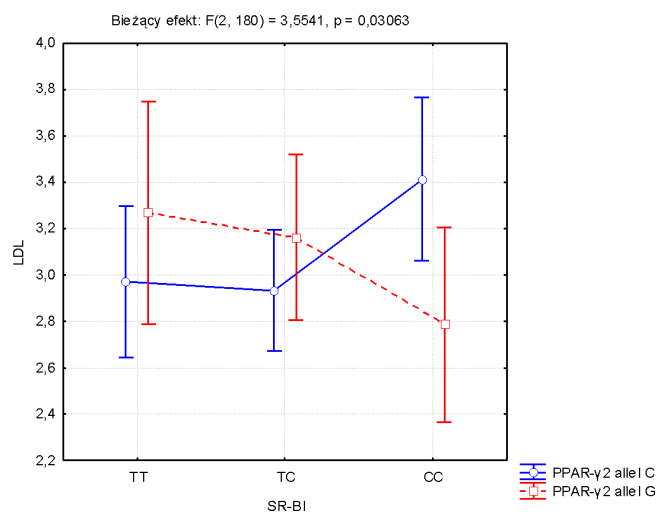
Ryc. 67. Interakcje polimorfizmu genu *PPAR-γ* i czynnika transkrypcyjnego FOX-C2. Interakcja nosicieli allelu T (polimorfizm FOX-C2) i allelu G (polimorfizm *PPAR-γ*2)

Obecność allelu T genu czynnika transkrypcyjnego FOX-C2 sprzyjała rozwojowi insulinooporności, lecz tylko wtedy, gdy współwystępowała z allelem C w kodonie 12 genu *PPAR-γ*2. Obecność allelu G powodowała, że efekt ten zostawał zniesiony. Czynniki transkrypcyjny FOX-C2 aktywuje receptor jądrowy PPAR- γ 2. Obecność allelu Ala (G) w genie *PPAR-γ*2 przyczyniała się do nadaktywacji tego receptora jądrowego, hamując w ten sposób rozwój insulinooporności i wzmagając akumulację lipidów w tkance tłuszczowej. Obecność allelu T czynnika FOX-C2 prowadzi do obni-

żonej aktywacji tego czynnika, w ten sposób działanie obu polimorfizmów sprzyjających otyłości jest przeciwstawne. Stąd też obserwowana interakcja pomiędzy dwoma polimorfizmami. Obecność allelu T genu *FOX-C2* przyczyniała się do obniżenia BMI u nosicieli allelu G (*PPAR-γ2*), a z kolei obecność allelu G (*PPAR-γ2*) do obniżenia wskaźnika HOMA-IR u nosicieli allelu T (*FOX-C2*). Wiązało się to również z obserwowanym wzrostem WKT i obniżeniem stężenia triglicerydów we krwi (tab. 7.72–7.81 – Suplement).

d. Efekt modulacji stężenia cholesterolu LDL w podgrupach o genotypie GG PPAR-γ2 i mutacji w genie SR-BI (T→C)

Polimorfizm receptora „scavenger” *SR-BI* wpływał na efektywność usuwania cholesterolu HDL z krążenia. Pełnił również rolę w regulacji stężenia cholesterolu LDL i VLDL [454] oraz stężenia triglicerydów [455]. U nosicieli genotypu CC „predysponującego” do rozwoju otyłości genu *SR-BI* stwierdzono obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL. W grupach o genotypie GG (*Ala/Ala*) genu *PPAR-γ2* obserwowano znaczny wzrost stężenia zarówno cholesterolu całkowitego, jak i cholesterolu LDL. W analizie wielowymiarowej wykazano interakcję tych parametrów wynikającą z równoczesnego nosicielstwa tych dwu alleli. Na ryc. 68 przedstawiono szczegółowy wynik tego efektu.



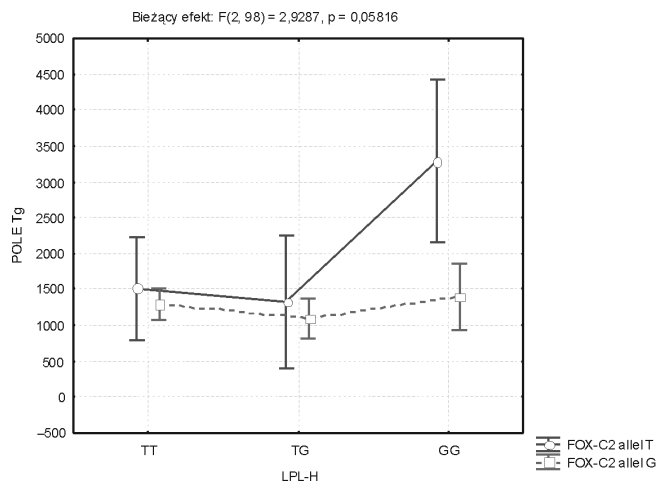
Ryc. 68. Interakcje polimorfizmu genu *PPAR-γ* i receptora *SR-BI* w kształtowaniu stężenia LDL. Interakcja genotypu CC (polimorfizm *SR-BI*) u nosicieli allelu C (polimorfizm *PPAR-γ2*)

Podgrupy, u których jednocześnie występował genotyp CC receptora *SR-BI* i allel G w kodonie 12 genu *PPAR-γ2*, posiadały niższe stężenia cholesterolu LDL w porównaniu z grupami o genotypie TT i TC. Przeciwny efekt zaobserwowano dla osób posiadających allel C genu *PPAR-γ2*. Grupy o genotypie CC genu *SR-BI* charakteryzowały się wyższymi stężeniami cholesterolu LDL (ryc. 68).

e. Efekt modulacji wartości pola powierzchni pod krzywą triglicerydową w teście DTTL w podgrupach o genotypie TT FOX-C2 i mutacji LPL-H (T→G)

Obserwowano wyższe stężenia triglicerydów w DTTL w grupach o genotypie TT FOX-C2 (względny wzrost w porównaniu z genotypem CC o 3,9%) i grupach o genotypie TT mutacji LPL-H (względny wzrost w porównaniu z genotypem GG o 19,1%). W wielowymiarowej analizie wariancji wykazano interakcje pomiędzy obydwoma polimorfizmami. Ryc. 69 przedstawia szczegółowy wykres interakcji tych dwu polimorfizmów.

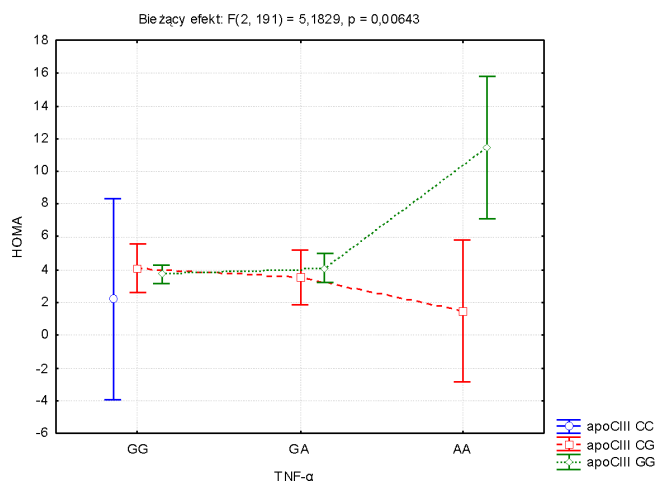
Na ryc. 69 pokazane są interakcje w regulacji stężenia triglicerydów w przebiegu testu lipemii poposiłkowej. Obecność allelu T (FOX-C2) silnie zwiększała pole powierzchni pod krzywą triglicerydową w teście lipemii poposiłkowej w połączeniu z genotypem GG polimorfizmu lipazy lipoproteinowej LPL-H. Interakcja tych dwu polimorfizmów nie wpływała na inne mierzone w tej pracy parametry.



Ryc. 69. Interakcje polimorfizmu genu *FOX-C2* i *LPL-H* a pole powierzchni pod krzywą triglicerydową w przebiegu DTTL. Interakcja genotypu GG (polimorfizm *LPL-H*) i nosicieli allelu G (polimorfizm *FOX-C2*)

f. Efekt modulacji wartości wskaźnika HOMA-IR w podgrupach o genotypie AA TNF- α i mutacji apoCIII (G→C)

Genotyp AA w regionie promotora -308 genu TNF- α silnie predysponuje do otyłości i rozwoju insulinooporności [254, 255]. Predyspozycja ta nie zachodzi w przypadku obecności genotypu CC genu apoCIII. Wykazano interakcję tych dwu polimorfizmów w regulacji stężenia insuliny w przebiegu testu lipemii poposiłkowej (Auc Ins) i wskaźnika insulinooporności HOMA (ryc. 70). Rzadko występujący na naszym terenie allel C ($n = 36$, w tym jedna osoba o genotypie CC) w dużym stopniu zabezpiecza przed rozwojem insulinooporności, charakterystycznym dla grupy o genotypie AA (polimorfizm -308 G→A). Wskazuje to na silną negatywną interakcję $p = 0,00643$ tych dwu genotypów.



Ryc. 70. Interakcje odmian polimorficznych genu *TNF-α* i genu *apoCIII*. Silna negatywna interakcja pomiędzy nosicielami allelu C (polimorfizm *apoCIII*) i genotypem AA (polimorfizm *TNF-α*)

Podsumowanie

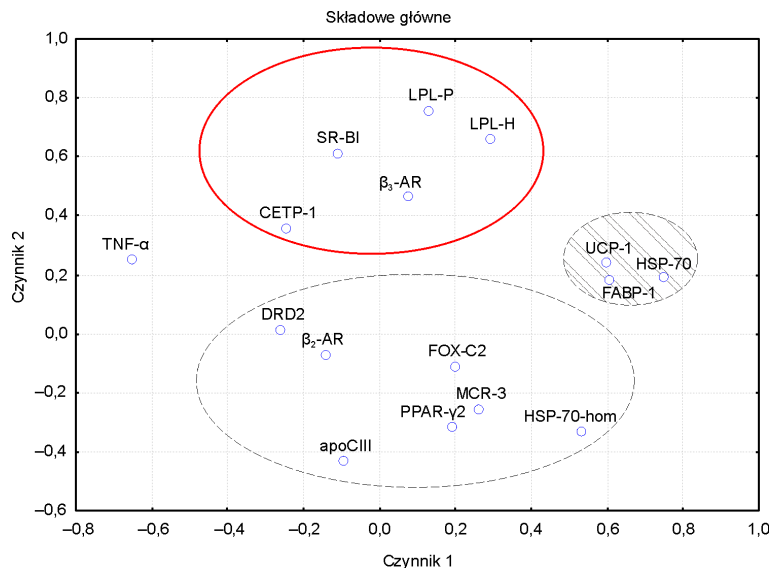
Wykazano 8 istotnych statystycznie interakcji wpływających na kształtowanie BMI, 5 interakcji wpływających na kształtowanie wskaźnika insulinooporności HOMA-IR i 10 interakcji wpływających na wartość lipemii poposiłkowej (pole powierzchni pod krzywą triglicerydową) (tab. 13). Szczegółowa analiza pokazuje, że interakcja może mieć charakter dodatni lub ujemny. Przykłady obserwowanych interakcji przedstawiono powyżej.

4.3.3. Próba określenia modelu wielogenowej podatności indywidualnej za pomocą analizy czynnikowej i analizy składowych głównych

Termin „analiza czynnikowa” został po raz pierwszy wprowadzony do metod statystycznych przez Thurstone’a w 1931 roku. Główne zastosowania typowych technik analitycznych opartych na analizie czynnikowej to redukcja liczby zmiennych oraz wykrywanie struktury w związkach między zmiennymi, prowadzące do klasyfikacji zależności pomiędzy nimi. Podstawowe techniki analityczne w analizie czynnikowej to analiza składowych głównych, analiza skupień i analiza korespondencji. W celu pogrupowania skłonności genetycznych w klastry o zbliżonym wpływie na fenotyp otyłości zastosowano analizę czynnikową (pakiet Statistica 6.0 firmy Statsoft).

a. Modelowanie metodą analizy składowych głównych

W przedstawionych badaniach zastosowano analizę składowych głównych, która, redukując 74 zmienne opisujące fenotyp do 2 składowych głównych, pozwoliła na zgrupowanie cech o podobnym działaniu. Wynik graficzny tej analizy przedstawiony na ryc. 71 wyodrębnia 3 główne klastry genów, których polimorfizm ma związek nie tylko



Ryc. 71. Graficzny wynik analizy składowych głównych $n = 265$

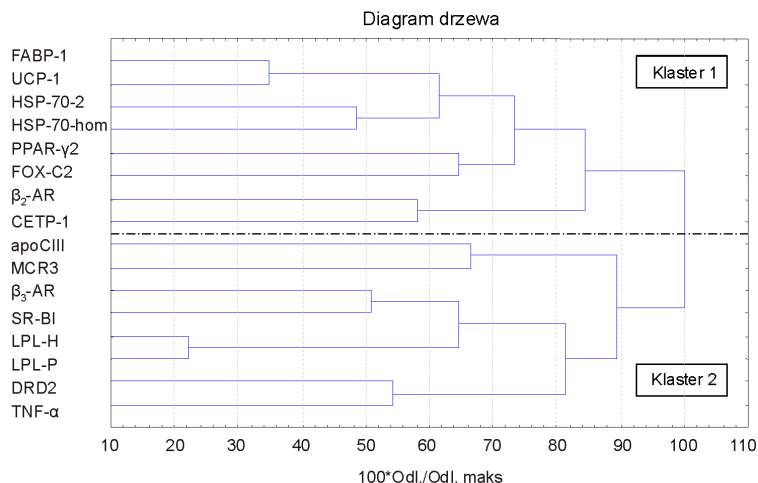
z rozwojem otyłości, lecz również odpowiada za zaburzoną gospodarkę lipidową (w okręgu o linii ciągłej), na gospodarkę węglowodanową (w okręgu o linii przerywanej) i geny odpowiedzialne za termogenezę (w okręgu oznaczonym ukośnymi kreskami).

b. Modelowanie metodą analizy skupień

Analiza ta pozwala na określenie klasterów genotypowych zmiennych jakościowych, których wpływ na wariację ilościowych zmiennych fenotypowych jest najbardziej zbliżony. Do analizy włączono 74 dostępne zmienne fenotypowe, opisujące zarówno cechy antropometryczne, rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, jak i zmienne biochemiczne. Im mniejsza odległość Pearsona dzieli między sobą zmienne jakościowe, tym wpływ na obraz fenotypowy jest bardziej zbliżony. Graficzny wynik analizy skupień zwany diagramem drzewa przedstawiono na ryc. 72. Zmienne jakościowe powiązane na najniższym poziomie cechuje najbardziej do siebie zbliżone działanie na fenotyp określane przez wszystkie badane zmienne ilościowe.

Schemat pokazany na ryc. 72 przedstawia wzajemną relację pomiędzy polimorfizmami genetycznymi wpływającymi na całościowy fenotyp otyłości. Odległości pomiędzy polimorfizmami świadczą o podobieństwach w działaniu na kształtowanie fenotypu.

Najmniejszą odległość na diagramie drzewa otrzymano pomiędzy zmiennością w dwóch miejscach polimorficznych genu lipazy lipoproteinowej. Wynik ten sugeruje podobny skutek wywołany przez mutację na funkcję genu. Obserwacja różnic pomiędzy fenotypami LPL-P i LPL-H i średni około 6% wpływ mutacji w obydwu badanych miejscach polimorficznych na występowanie wyższych wartości BMI potwierdza zgodność tego modelu z otrzymanymi wcześniej wynikami.



Ryc. 72. Diagram drzewa – graficzny wynik analizy skupień

Drugą z kolei najmniejszą odległością była odległość pomiędzy polimorfizmem promotorowym mitochondrialnego białka UCP-1 i polimorfizmem transportera kwasów tłuszczowych FABP-1. Synergizm działania polimorfizmów modulujących aktywność białek, które są odpowiedzialne za dostarczanie wolnych kwasów do mitochondriów i termogenezę, wykazany został również w modelu analizy skupień.

Dwa polimorfizmy w genach białek szoku cieplnego HSP-70 (HSP-70-2 i HSP-70-hom) w porównywalny sposób wpływały na średni wzrost procentowej zawartości tkanki tłuszczowej (7,1 i 5,1%), a grupy osób z mutacją w tych genach miały porównywalnie wyższe stężenia leptyny (21,6 i 22%).

Mutacje w genach *SR-BI* i *beta3-AR* w podobny sposób wpływały na zwiększenie stężenia leptyny i zmniejszenie wartości pola pod krzywą triglicerydową w podgrupach genotypowych predysponujących do rozwoju otyłości.

Model związał z sobą również polimorfizm *DRD2* i *TNF-alpha*, wskazując na podobne oddziaływanie w kształtowaniu cech genotypowych, takich jak WHR i BMI. Oba te polimorfizmy wpływały także na zmienne charakteryzujące insulinoporność.

Na modelu pokazany jest również daleki, ale bezpośredni związek pomiędzy zmiennością w genie *PPAR-gamma2* i *FOX-C2*. Czynniki transkrypcyjny *FOX-C2* jest czynnikiem regulującym ekspresję genu *PPAR-gamma2*, stąd też, być może, w analizie skupień te dwa polimorfizmy występowały we wzajemnej bliskiej relacji.

Na podstawie klasyfikacji przeprowadzonej metodą analizy skupień wyodrębniono najbardziej oddalone od siebie 2 klasterne zmiennych genetycznych:

1 klastera, w którego skład zakwalifikowano polimorfizmy:

FABP, UCP

HSP-70-2, HSP-70-hom

PPAR-gamma Pro12A1a, FOX-C2

beta2-AR, CETP-1

2 klastery, w którego skład zakwalifikowano polimorfizmy:

apoCIII, MCR-3

β_3 -Ar, SR-BI

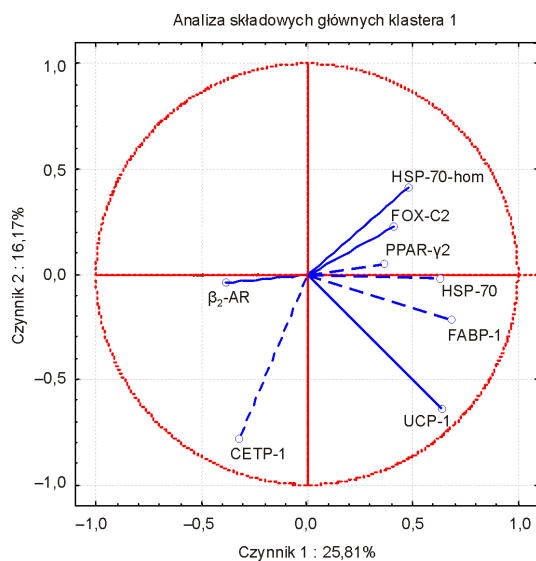
LPL-P, LPL-H

DRD2, TNF- α

Każdy z wyodrębnionych klastery genów złożony jest z 8 polimorficznych cech.

c. Modele interakcji genowych za pomocą analizy składowych głównych w klasterych

W celu pokazania wzajemnych powiązań pomiędzy zmiennością badanych genów przeprowadzono analizę składowych głównych, ograniczając się do wydzielonych wcześniej klasterych. 74 cechy fenotypowe zostały zredukowane do dwóch składowych głównych. Rzut na płaszczyznę wartości składowych głównych dla cech genotypowych jest graficznym wynikiem analizy przedstawionym na ryc. 73. Projekcja składowych głównych przedstawiona jest dla ułatwienia interpretacyjnego w obrysie koła. Cechy o podobnym wpływie na fenotyp położone są na diagramie kołowym w tych samych ćwiartkach koła.

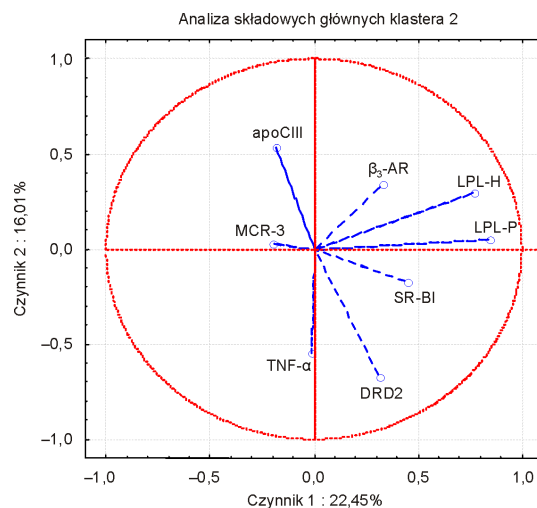


Ryc. 73. Analiza składowych głównych klastera 1 genów

W tym modelu cechy genetyczne umieszczone w prawej górnej ćwiartce koła należą do czynników transkrypcyjnych FOX-C2, PPAR- γ oraz do białek szoku ciepłego. Analiza ta połączyła również polimorfizm FABP i UCP-1, podobnie jak w modelu ogólnym składowych głównych przedstawionym na ryc. 73. Polimorfizmy receptora adrenergicznego β_2 -AR i CETP w tym modelu, jak i w diagramie drzewa, są cechami zbieżnymi, ale odległość sugeruje niewielką interakcję pomiędzy nimi.

Ryc. 74 przedstawia wynik graficzny analizy składowych głównych cech genetycznych klastera 2. Występują w niej cechy polimorficzne, które, jak wykazano w poprzednich rozdziałach, mają największe znaczenie w rozwoju otyłości na naszym terenie.

Analiza klastera 2 genów połączyła polimorfizmy genetyczne wpływające na procesy lipolizy (zmiennosc w dwu miejscach polimorficznych lipazy lipoproteinowej) i receptora β_3 -adrenergicznego. W modelu tym również wykazano związek zmienności receptora dopaminergicznego TNF- α oraz SR-BI. Polimorfizm genu *apoCIII* ze zmiennością receptora dla melanokortyny-3 wykazywał również wcześniej słabą interakcję w modelu analizy drzewa (ryc. 74).



Ryc. 74. Analiza składowych głównych klastera 2

Przedstawiona próba użycia metod analizy czynnikowej do modelowania interakcji genowych i kwalifikacji cech genotypowych w określeniu podatności do rozwoju otyłości nie ma, jak dotąd, w piśmiennictwie światowym swoich odpowiedników. Próby interpretacji otrzymanych wyników z pewnością nie są w pełni doskonałe. Niektóre z nich można w prosty sposób odnieść do wyników uzyskanych za pomocą prostej statystyki, a niektóre z nich wskazują na nowe powiązania genetyczne, które ujawniają się w obserwacji całościowej i wymagają dalszych badań w celu zrozumienia ich konsekwencji.

Podsumowując, użycie wielowymiarowych technik eksploracyjnych wyznacza ciekawą drogę na przyszłość w ocenie znaczenia badanej zmienności genetycznej w określaniu wzajemnych interakcji genetycznych w chorobach o skomplikowanym podłożu wielogenowym i różnorodnym fenotypie. Pomagają one przy interpretacji wielu zjawisk zachodzących równocześnie, ale ich wynik w znacznej mierze zależy od doboru i jednorodności grupy, w której obrębie dokonuje się analizy. Są narzędziem, które jest obecnie używane w opracowywaniu wyników otrzymanych metodą mikromacierzy molekularnej. Ułatwiają one interpretację wyników ekspresji wielu tysięcy genów równocześnie, klasyfikując je w szlaki metaboliczne. Do tego celu służą wcześniej przygotowane bazy danych genetycznych, umożliwiające klasyfikację. W przypadku cech polimorficznych, jak dotąd, nie opracowano takiej bazy.

5. PODSUMOWANIE I UWAGI KOŃCOWE

5.1. Wnioski wynikające z przedstawionych wyników

W badaniach Pol-Monica stwierdzono, że otyłość występuje średnio u 22% mężczyzn i 29% kobiet [23]. W przedstawionych badaniach prowadzonych na grupie osób spokrewnionych, z terenu Polski południowej, nadwaga występowała u 20% mężczyzn i 13% kobiet, a otyłość u 56% mężczyzn i 67,5% kobiet. Wnioskować stąd można o kumulacji predyspozycji genetycznych do rozwoju otyłości warunkujących jej rozwój w badanej grupie. Wybór grupy badanej, którą stanowią osoby mieszkające na jednym terenie, pozwolił również zminimalizować wpływ uwarunkowań środowiskowych. Badanie przeprowadzono zatem w grupie, w której genotyp nie był lub też był w minimalnym stopniu zafałszowany zmiennym i trudnym do ustalenia wpływem tradycji żywieniowych i stylu życia.

Pomimo tego obserwacja pojedynczych polimorfizmów w tym badaniu wykazała niewielkie znaczenie dla predyspozycji do otyłości zmienności w pojedynczych genach. Powszechnie występująca zmienność w genach białek zaangażowanych w regulację metabolizmu energetycznego ustroju modyfikowała z różną siłą i w różnorodny sposób fenotypowe cechy otyłości i podatność na zaburzenia z nią związane. Jest to zgodne z wieloma danymi opublikowanymi w piśmiennictwie światowym, że wielogenowość i złożony patomechanizm powstawania otyłości niosą z sobą trudne do ustalenia zależności [zebrane w 38–40]. Stąd też tak wiele różnorodnych, czasami sprzecznych z sobą informacji przynosi śledzenie literatury na ten temat.

Obecnie w celu opracowywania wyników zmienności genetycznej w chorobach złożonych, takich jak miażdżyca, nadciśnienie czy otyłość, sugeruje się użycie wielowymiarowych technik eksploracyjnych, których większość jest tzw. metodami „bez nadzoru” [519, 520]. Jest to np. zastosowanie analizy składowych głównych czy analizy klasterowej do szacowania efektów głównych i interakcji międzygenowych. Dodatkowo zwykle wspomaga się te metody standardowymi metodami statystycznymi, które dają dodatkową pewność uzyskania wiarygodnych wyników. W przedstawionej pracy zastosowano również tę koncepcję postępowania.

Wiadomo, że do tej pory znaleziono około 250 *loci* genowych mających znaczenie w rozwoju otyłości. Model prezentowany w tej pracy nie był zatem kompletny, był tylko przykładem wybranego sposobu podejścia do opracowywania tego typu wyników i propozycją sposobu interpretacji. Kompletnie badanie będzie wymagało w przyszłości równoczesnego badania wszystkich poznanych cech i modelowania ich wzajemnych zależności.

Wielogenowy udział w powstawaniu chorób złożonych, rozpatrywany w kategoriach ryzyka populacyjnego, można przedstawić na modelu jako równoważny udział

wielu genów lub też z przewagą zmienności jednego lub kilku genów. Do opracowania takiego modelu należałoby również wziąć pod uwagę bardziej kompletną listę poznanych polimorfizmów genetycznych.

Ryzyko dla całej populacji szacuje się zwykle na podstawie częstości występowania cechy, w tym przypadku allelu determinującego skłonność, oraz rozpatrując efekt, który jest wynikiem posiadania tego allelu. Spośród badanych w tym opracowaniu polimorfizmów genetycznych największy na naszym terenie udział w populacyjnie rozpatrywanym ryzyku kształtowania predyspozycji do rozwoju otyłości miał polimorfizm receptora DRD2, gdyż wywierał najsilniejszy wpływ na średni BMI oraz występował najczęściej na naszym terenie. Drugim w kolejności czynnikiem o istotnym znaczeniu w rozpatrywanym ryzyku był polimorfizm w promotorze genu receptora TNF- α w pozycji -308, który miał znaczenie nie tylko w kształtowaniu wyższego średniego BMI, wskaźnika WHR u osób o genotypie AA (TNF- α), lecz również we wzroście stężeń WKT i triglicerydów podczas testu lipemii poposiłkowej. Wiązał się on również ze zwiększoną podatnością do rozwoju insulinooporności i rozwojem cukrzycy typu 2 u otyłych nosicieli allelu A.

Polimorfizm receptora dopaminergicznego DRD2 nakładał się z polimorfizmem innych badanych genów, wpływając na modulację BMI, wskaźnika HOMA oraz średniego stężenia triglicerydów w teście lipemii poposiłkowej, wyrażonego w postaci pola powierzchni pod krzywą (aucTg) w podgrupach, w których występują obie mutacje równocześnie. Również polimorfizm genu FOX-C2 nakładał się na wiele innych polimorfizmów, modulując w sposób istotny badane parametry (tab. 13).

Rozpatrywany indywidualnie polimorfizm w genach białek biorących udział w metabolizmie lipidów na różnych jego etapach: enzymu biorącego udział w katabolizmie triglicerydów lipoprotein (lipazy lipoproteinowej LPL) oraz jej inhibitora (apoCIII), transportera kwasów tłuszczowych (FABP-1), receptora dla HDL (SR-BI), białka odpowiedzialnego za wymianę estrów cholesterolu pomiędzy lipoproteinami (CETP), miał średnio silne znaczenia dla rozwoju otyłości (6–7%). Natomiast wykazano interakcję tych genów z polimorfizmami białek innych szlaków energetycznych ustroju (tab. 13), która w sposób istotny zwiększała indywidualną podatność na rozwój otyłości. Biorąc pod uwagę częstotliwość występowania niekorzystnych alleli tych genów na naszym terenie i analizując wyniki z punktu widzenia populacji, te cechy genetyczne również wywierały istotny wpływ na rozwój otyłości na naszym terenie.

Badany polimorfizm receptora melanokortyny 3 miał niewielkie znaczenie w rozwoju otyłości, bez niekorzystnego wpływu na inne oceniane parametry. Niewielkie również znaczenie dla rozwoju otyłości wydawał się mieć polimorfizm UCP-1, PPAR (Pro12→Ala) i β_2 -AR. Otyłość, do której predysponowały te polimorfizmy, miała raczej działanie protekcyjne przed rozwojem insulinooporności. Wpływ tych polimorfizmów wzmagala interakcja z allelem T czynnika transkrypcyjnego FOX-C2 (szczegóły zob. tab. 13).

Do badania wpływu zmienności kilku genów jednocześnie na wybrane cechy zespołu metabolicznego posłużyły dwa modele oparte na analizie wielowymiarowej. W modelu wygenerowanym na podstawie analizy składowych głównych wykazano podobieństwo, czyli zbieżność w kształtowaniu fenotypu otyłości, zmienności gene-

tycznej w grupach genów: odpowiedzialnych za regulację gospodarki lipidowej, metabolizm węglowodanów i regulację apetytu oraz termogenezę.

Drugi model oparty na hierarchicznej analizie drzewa i analizie składowych głównych w wyodrębnionych grupach genów pozwolił na bardziej szczegółowe wykazanie zależności pomiędzy zmiennością w badanych genach w kształtowaniu fenotypu otyłościowego w analizowanej grupie. W tym modelu wykazano współdziałanie pomiędzy zmiennością genetyczną czynników transkrypcyjnych PPAR- γ 2 i FOX-C2 z białkami szoku cieplnego HSP-70-2 i HSP-70-hom, białka biorącego udział w transporcie wolnych kwasów tłuszczowych (FABP-1) i białka rozprzegającego łańcuch oddechowy w mitochondriach (UCP-1); polimorfizmem genu lipazy lipoproteinowej (LPL-H i LPL-P) z receptorem β_3 -adrenergicznym oraz receptorem dla HDL (SR-BI) i receptorem dopaminergicznym (DRD2) (tab. 13).

Oryginalnym spostrzeżeniem, które powstało podczas opracowywania wyników tej pracy, było wykazanie indywidualnych różnic w wydzielaniu insuliny w trakcie doustnego testu tolerancji glukozy (DTTG) i doustnego testu tolerancji lipidów (DTTL) w różnych genotypowo grupach. Doustny test tolerancji lipidów przeprowadzono po zjedzeniu standardowego posiłku o wartości kalorycznej 1330 kcal, zawierającego 40% tłuszczu, 20% białka i 40% węglowodanów. Przebiegi krzywych wydzielania insuliny w trakcie obu testów przedstawiono na ryc. 75.

U otyłych kobiet i mężczyzn wyraźnie widać wyższe wydzielanie insuliny zarówno w teście tolerancji glukozy, jak i lipidów. Wydzielanie insuliny w obydwu testach było silnie skorelowane z sobą i nie zależało od płci oraz wieku badanych. Na wydzielanie insuliny wpływał jedynie stopień otyłości mierzony BMI i procentowa zawartość tkanki tłuszczowej. Zauważono, że stosunek wyrzutu insuliny po DTTL do wyrzutu insuliny po DTTG nazwany w pracy WWI różnił się w różnych genotypowo grupach. Istnieje zatem zależność pomiędzy genotypem a insulinowrażliwością na węglowodany proste i posiłek złożony z węglowodanów, zawierający również tłuszcz. Na podstawie tych wyników wyodrębniono grupy ludzi o genotypie reagującym silniejszym wyrzutem insuliny na posiłek zawierający węglowodany, białka i tłuszcze oraz grupy ludzi o genotypie bardziej wrażliwym na węglowodany proste [521]. Obydwa zastosowane testy są testami doustnymi, co może sugerować różne znaczenia badanych polimorfizmów w mało poznanym szlaku regulowanym przez hormony wydzielane przez komórki przewodu pokarmowego GIP i GLP. Mechanizmy regulujące apetyt związane z GIP i GLP nie są, jak dotąd, dobrze poznane, a ich wpływ na rozwój otyłości jest ciekawym kierunkiem badań w tej dziedzinie w przyszłości.

Aby wyniki tych badań mogły służyć szeroko rozumianej diagnostyce, muszą najpierw uzyskać potwierdzenie w badaniach podstawowych, fizjologicznych i epidemiologicznych. Do opracowania wzajemnych zależności wymagane jest również posługiwanie się specjalnie dedykowanymi metodami biostatystycznymi, które nadal są w trakcie opracowań.

5.2. Rola żywności w powstawaniu otyłości

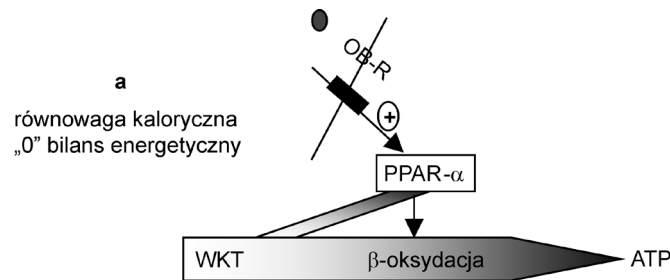
W badaniach ostatnich lat wykazano, że na wzmocnienie motywacji do jedzenia wpływają okresy diety restrykcyjnej i poszczenia [522]. Wzrost konsumpcji, który jest funkcjonalnym następstwem postu, znacząco wpływa na regulację masy ciała, szczególnie u osób otyłych [523]. Natomiast różnorodność dostępnego pożywienia, które jest uważane za smaczne, jeszcze silniej wzmacnia motywację do jedzenia w nadmiarze w stosunku do zapotrzebowania energetycznego [524–526]. Poszukiwanie smacznego pożywienia i wzmaganie motywacji do jego jedzenia jest w części regulowane przez szlak dopaminergiczny w mózgu. Redukcja sygnału dopaminergicznego, która związana jest z obniżonym stężeniem receptorów dopaminergicznych, jest sprzężona z otyłością. Wykazano, że badany polimorfizm receptora dopaminergicznego D2 w regionie regulatorowym 3' C→T jest związany z niższą gęstością tych receptorów na powierzchni neuronów [516, 527] i ma znaczenie w odczuwaniu walorów smakowych pożywienia. Współczesna epidemia otyłości jest częściowo wynikiem tego, że przemysł spożywczy produkuje coraz smaczniejsze i różnorodniejsze produkty.

Człowiek podczas swojego rozwoju w trakcie 2,5-milionowej historii naturalnej walczył z głodem o przeżycie, dlatego też adipocyty podczas ewolucji wykształciły mechanizmy pozwalające na gromadzenie bardzo znacznych ilości kalorii w okresie dostępu pożywienia. Mogły one być wykorzystywane konsekwentnie w okresie jego braku. Ewolucja genetyczna utrwaliła u ludzi polimorfizmy genów predysponujące do genotypu oszczędnego. Podczas ostatnich dekad nastąpiła bezprecedensowa zmiana w dostępie człowieka do pożywienia. Nawracające okresy niedożywienia zastąpione zostały przez niekończące się przejadanie. Dodatkowo, konsekwencje tego stanu zostały wzmocnione poprzez zmniejszony wysiłek fizyczny, który nastąpił w wyniku zastosowania nowoczesnych technologii i zmiany trybu życia, głównie na siedzący. Mechanizmy kompensacyjne, buforujące konsekwencje metaboliczne przejadania, są zdolne do kompensacji tylko krótkotrwałych zmian w równowadze kalorycznej, ale długotrwałe przejadanie doprowadzało do coraz powszechniejszego rozwoju tzw. chorób z przejadania.

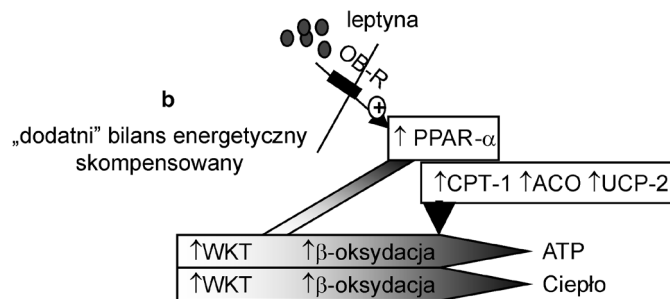
Aby wyjaśnić główne przyczyny toksyczności nadmiaru jedzenia, powstającej w wyniku braku mechanizmów kompensacyjnych, należy rozważyć modele:

- 1) równowaga kaloryczna, w której metabolizm ustrojowy działa sprawnie;
- 2) krótkotrwałe okresy „przejadania”, które mogą być kompensowane przez dodatkowe mechanizmy (leptyna, insulina);
- 3) nadmiar kalorii, których utylizacja jest kompensowana przez dodatkowe mechanizmy, prowadzące do rozwoju otyłości;
- 4) nadmiar kalorii, który jest tak duży i długotrwały, że nie może być skompensowany przez dodatkowe mechanizmy i powoduje rozwój insulinooporności.

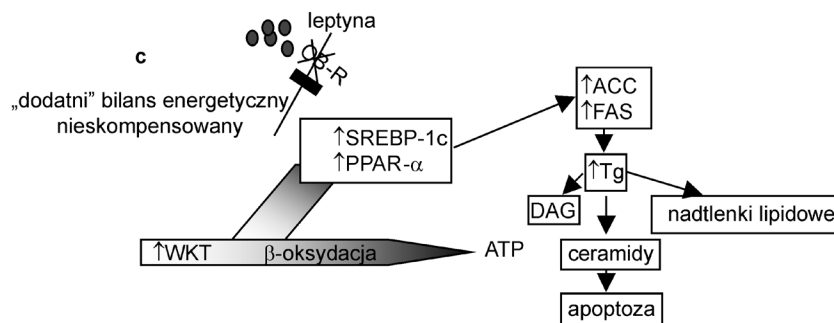
Rozwój insulinooporności tłumaczy model toksycznego działania kwasów tłuszczowych w tkankach niezdolnych do magazynowania triglicerydów. Poniżej przedstawiono trzy sytuacje, jakie zachodzą w tkankach, które do swojego metabolizmu zużywają duże ilości wolnych kwasów tłuszczowych, nie mając możliwości ich magazynowania. Modele te nie dotyczą tkanki tłuszczowej.



Ryc. 76a. W stanie równowagi kalorycznej: ilość dostarczanych i zużytych kwasów tłuszczowych przez komórki są sobie równe



Ryc. 76b. W skompensowanym dodatnim bilansie energetycznym: ilość dostarczanych do komórki kwasów tłuszczowych jest większa od zużytych przez komórkę w procesach metabolicznych. Kompensacja nadmiaru WKT polega na dodatkowej aktywacji czynników transkrypcyjnych dla enzymów włączonych w szlaki β -oksydacji WKT (translokacja kwasów tłuszczowych do mitochondriów – CPT-1 i acylokoenzym A – ACO) oraz aktywację UCP-2 (białko rozprzegające łańcuch oddechowy) i uruchomienie dodatkowego szlaku rozpraszania energii w postaci ciepła. Ten mechanizm kompensacyjny działa tylko w przypadku czynnego przekazywania na drodze leptyna–receptor leptyny



Ryc. 76c. W nieskompensowanym dodatnim bilansie energetycznym: ilość dostarczanych do komórki kwasów tłuszczowych jest większa od zużytych przez komórkę w procesach metabolicznych. Brak kompensacji w wyniku nieczynnego szlaku leptyna–receptor leptyny (w wyniku mutacji lub leptynoooporności). Magazynowanie WKT zachodzi w komórkach adipocytów, wywołując otyłość, a w innych komórkach wywołuje lipotoksyczność. Dodatkowo obniżona ekspresja PPAR- α powoduje, że nadwyżka WKT wiąże się z PPAR- γ , powodując na tej drodze nadekspresję enzymów lipogenezy: karboksylazy acylokoenzymu A (ACC) i syntazy wolnych kwasów tłuszczowych (FAS). Jest to przyczyną ekstopowej akumulacji triglicerydów, wzrostu nieoksydatywnego metabolizmu triglicerydów, wywołująca powstawanie nadtlenków lipidowych i lipoapoptozę

Dodatni bilans energetyczny i brak mechanizmów kompensacyjnych przez długi okres jest przyczyną wtórnej hiperinsulinemii, która aktywując transkrypcję SREBP-1c (ang. *sterol response element binding protein-1*), wpływa na hipertrofię adipocytów, a aktywując IGF-1, wzmacnia ich proliferację. Wytwarzają się w ten sposób dogodne warunki do magazynowania triglicerydów w tkance tłuszczowej. Obserwuje się równoległy wzrost w krążeniu stężenia WKT, IGF-1 (działających na lipogenezę) oraz leptyny (działającej przeciwnie). Wzrost ekspresji SREBP-1c działa ponadto na gromadzenie się lipidów w innych tkankach, nie tylko w tkance tłuszczowej [528, 530].

Rola czynników regulujących te procesy jest obecnie szeroko badana, a główny nurt tych badań skupia się nad udziałem czynników transkrypcyjnych i ich polimorfizmów. Czynniki transkrypcyjne, działając plejotropowo na regulację metabolizmu, mogą przyczyniać się do przesunięcia granicy pomiędzy kompensacją a jej brakiem w procesie adaptacji do nadmiernego przyjmowania energii [491]. Istotna jest również możliwość regulacji tych czynników przez substancje pokarmowe, takie jak glukoza czy kwasy tłuszczowe.

Dlatego w tej pracy zwrócono szczególną uwagę na wpływ polimorfizmu PPAR- γ 2 Pro12 \rightarrow Ala, który redukuje aktywność czynnika transkrypcyjnego PPAR- γ o około 20–30% [494]. Opierając się na wynikach otrzymanych w badaniach heterozygotycznych myszy PPAR- γ *knock-out* (myszy homozygotyczne obumierają w życiu płodowym), stwierdzono, iż myszy te są bardziej insulinowrażliwe, a niedobór aktywności tego czynnika transkrypcyjnego ma działanie ochronne przed rozwojem insulinooporności [491]. W badanych rodzinach z terenu Małopolski również daje się zauważyć, że osoby będące nosicielami allelu Ala są mniej narażone na wystąpienie cukrzycy typu 2 (OR = 0,413, 95% CI; 0,220–0,735). Badania innych naukowców na dużych grupach potwierdzają protekcyjne działanie tego polimorfizmu przeciw insulinooporności [531].

Metaanaliza badań dotyczących mutacji Pro12Ala przedstawiona w postaci raportu [532, 533] potwierdza znaczenie tego polimorfizmu w różnych grupach etnicznych w redukcji ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 i insulinooporności.

Obniżenie aktywności PPAR- γ wpływa zabezpieczająco na wynikającą z długotrwałego „przejadania”, szczególnie pokarmem bogatym w tłuszcz, hipertrofię adipocytów, otyłość i insulinooporność [534]. Jednakże obserwacja ta daje podstawę do koncepcji użycia antagonistów RXR (receptora jądrowego, którego ligandem jest retinol) w terapii otyłości [535]. W badaniach na myszach, poddanych diecie bogatotłuszczowej, stosowanie antagonistów receptora RXR (HX531) zabezpieczało te myszy przed przybieraniem na wadze. Stosowanie HX531 u heterozygotycznych PPAR- γ 2 *knock-out* myszy przez 4 tygodnie doprowadzało do utraty białej tkanki tłuszczowej, zjawiska podobnego do lipoatrofii u ludzi [536]. Badania te jasno wskazują na udział składników pokarmowych mających wpływ na działanie czynników transkrypcyjnych w regulacji poziomu otyłości i insulinooporności.

Endogenne kwasy tłuszczowe i ich pochodne są fizjologicznymi aktywatorami PPAR- γ , stąd też od ich poziomu w krążeniu zależy w znacznym stopniu podatność na przybieranie na wadze. Polimorfizmy genetyczne wpływające na zaburzenia lipolizy po spożyciu posiłku, takie jak polimorfizmy lipazy lipoproteinowej i polimorfizm lipazy wątrobowej hepatocytów, mają dodatkowo wpływ na niekorzystne oddziaływania bogatotłuszczowej diety w rozwoju otyłości. Badany w niniejszym opracowaniu poli-

morfizm lipazy lipoproteinowej LPL-H, wywołujący zmianę w pozycji 495 w intronie 8 tymidyny na guaninę, powodował, że u homozygot GG obserwowano wyższe stężenia triglicerydów na czczo, wyższe stężenia cholesterolu LDL i niższe stężenia HDL. Nie było to związane z wyższymi stężeniami WKT na czczo i w trakcie trwania lipemii poposiłkowej. Może to tłumaczyć współdziałanie obu polimorfizmów w rozwoju otyłości poprzez podwójne hamowanie aktywności PPAR- γ . Analogicznie, polimorfizm w intronie 6 lipazy lipoproteinowej zwany LPL-P, allel T współdziała z polimorfizmem PPAR- γ 2 Pro12 \rightarrow Ala w rozwoju otyłości. Ciekawe jest także to, że nie wykazano interakcji pomiędzy polimorfizmami lipazy a polimorfizmem w genie *PPAR- γ* Pro12Ala w zabezpieczeniu przed rozwojem insulinooporności. Osoby, które posiadają jednocześnie allel G (homozygoty Ala/Ala i heterozygoty Pro/Ala) i allel G (LPL-H) nie różniły się stężeniem insuliny na czczo, natomiast różnił je wczesny wyrzut insuliny (po 30 i 60 minutach), który w teście tolerancji glukozy był podwyższony. Świadczy o tym również wskaźnik DELTA, który obrazował wczesny wyrzut insuliny.

Insulina, która reguluje metabolizm nie tylko glukozy, lecz także lipidów, zarówno na etapie translacji, jak i mechanizmów posttranslacyjnych, działa – jak wykazano ostatnio – na około 800 genów, skutkując w ich krótkotrwałej regulacji [537]. Insulina reguluje geny enzymów lipolitycznych, takich jak np. lipazy hormonozależnej adipocytów, inhibitora lipazy lipoproteinowej apoCIII i czynników transkrypcyjnych takich nadrodzin, jak FOX i SREBP-1c. Jednymi z możliwych ogniw regulacyjnych przekazywania insuliny z genami regulującymi lipolizę są mechanizmy łączące aktywację receptora insulinowego i aktywację IRE (ang. *insulin response element*) w promotorach genów posiadających tę sekwencję. Sekwencja ta – T(G/A)TTT(T/G)(G/T) – jest aktywowana przez czynnik transkrypcyjny wprost bądź uruchamiany na drodze przekazywania sygnałowego, pochodzącego od receptora insulinowego. Jak dotąd, mechanizm ten nie jest w pełni poznany i sugeruje się, że istnieje wiele różnych możliwości aktywacji tego szlaku [538–540]. Sugeruje się też udział PIP3 (3',4',5'-trifosforanu fosfatydyloinozytolu) aktywowanego przez kinazę 3-fosfoinozytolu (kinazę-PI3), która aktywując kinazę białkową B (PKB – inaczej nazywaną Akt), powoduje fosforylację czynnika transkrypcyjnego FOX-C2. Ufosforylowany FOX-C2 traci powinowactwo do IRE, co skutkuje obniżeniem aktywności transkrypcyjnej genów posiadających sekwencję IRE. Przykładem takiej regulacji przez insulinę jest hamowanie ekspresji apolipoproteiny CIII na poziomie transkrypcji. Niewystarczająca ujemna regulacja genu *apoCIII* może doprowadzić do nadprodukcji apoCIII, która z kolei hamując lipazę lipoproteinową, interferuje z usuwaniem triglicerydów z osocza [541]. Insulina działa również na indukcję transkrypcji SREBP-1c, której aktywacja wymaga także czynnika transkrypcyjnego z nadrodziny FOX [542].

Rola SREBP-1c polega na wytworzeniu poprzez sekwencyjne trawienie w obrębie siateczki śródplazmatycznej peptydu sygnałowego działającego na sekwencje SRE (ang. *sterol response element*) w jądrze komórkowym. Sekwencję SRE (TCACNCCAC) mają geny biorące udział w syntezie kwasów tłuszczowych (syntaza kwasów tłuszczowych – FAS, karboksylaza – acetylo-CoA – ACC, desaturaza SCD-1 i acylotransferaza glicerol-3-fosforanowa – GPAT). Insulina zatem na tej drodze promuje syntezę triglicerydów [543].

Obserwowany jednocześnie wpływ polimorfizmu lipazy lipoproteinowej i czynnika transkrypcyjnego PPAR- γ 2 wpływa na otyłość, jednocześnie nasilając swoje działanie,

a mechanizmy kompensacyjne, związane z regulacją poprzez insulinę poziomu lipidów, zacierają wpływ na ochronę przed rozwojem insulinooporności allelu Ala.

Insulina wpływa aktywująco na lipazę lipoproteinową, zlokalizowaną na powierzchni adipocytów oraz na jedno z białek błonowych transportujących kwasy tłuszczowe do wnętrza adipocytów (FABP-1). Kwasy tłuszczowe uwalniane w wyniku lipolizy przez LPL są pobierane do wnętrza adipocytów przez FABP-1 [544].

Wpływ polimorfizmu czynnika transkrypcyjnego FOX-C2 na rozwój otyłości wynika z jego nadrzędnego działania regulującego homeostazę ustroju i równowagę pomiędzy wykorzystywaniem energii z łatwo dostępnych w okresie poposiłkowym składników cukrowych a magazynowaniem ich nadmiaru pod postacią triglicerydów w tkance tłuszczowej. Czynniki ten również uczestniczy wspólnie z czynnikiem PPAR- γ w ostatniej fazie dojrzewania adipocytów [545].

5.3. Trudności statystycznego określenia ryzyka choroby dziedzicznej wieloczynnikowo

Ryzyko wystąpienia choroby dziedzicznej wieloczynnikowo jest – z braku lepszego sposobu – szacowane na podstawie retrospektywnej analizy rodowodów (ryzyko empiryczne). Jest ono zazwyczaj mniejsze od ryzyka spotykanego w klasycznych modelach dziedziczenia. Ryzyko empiryczne zależy również od stopnia nasilenia choroby oraz od liczby chorych w rodzinie. Dlatego statystyka genetyczna zajmująca się szacowaniem ryzyka cech ilościowych napotyka duże trudności. Ulepszone wciąż metody statystyczne określenia genetycznego ryzyka wydają się wciąż niedoskonałe. Badania w celu uzyskania istotności statystycznej prowadzi się w ujęciu klasycznej statystyki na bardzo dużych grupach. Aby zwiększyć siłę statystyczną, używa się spokrewnionych osobników albo wybranej populacji o zbliżonych cechach fenotypowych.

Poszukuje się wciąż ogniwa łączącego pojedyncze polimorfizmy i ich wzajemne oddziaływania (interakcje), jak również oddziaływania gen–środowisko. Do tego celu próbuje się wykorzystywać wielowymiarowe techniki eksploracyjne i analizy za pomocą sieci neuronalnej. Jak dotychczas, nie opracowano jednolitej, ogólnie przyjętej metody statystycznej do tego typu opracowań.

6. PIŚMIENNICTWO

1. Bray G., Bouchard C., James W.P.T. (eds): *Handbook of obesity*. Marcel Dekker, New York 1998.
2. *Study on Obesity and functional foods in Europe*. Andreau Palou, Luisa Bonet, Francisca Sierra (eds), European Commission Cost Acion, 2002, 918.
3. *The Practical Guide on identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults*. NIH publication no 98-4083, 2000 National Heart, Lung and Blood Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease.
4. Garg A.: *Adipose tissue dysfunction in obesity and lipodystrophy*. Clin. Cornerstone, 2006, 8 (Suppl 4), S7-S13.
5. Lang A., Sivarajan Froelicher E.: *Management of overweight and obesity in adults: Behavioral intervention for long-term weight loss and maintenance*. Eur. J. Cardiovasc. Nur., 2006, 5, 102-114.
6. Garrow J.S.: *Health implications of obesity*. In: *Obesity and related diseases*. Churchill Livingstone, London 1988, 1-16.
7. Seidell J.C.: *Epidemiology: Definition and classification of obesity*. In: *Clinical Obesity*. Koppelman P.G., Stock M.J. Blackwell Science, Oxford 1999, 1-18, 83.
8. Seip R.L., Angelopoulos T.J., Semenkowich C.F.: *Exercise-induced human lipoprotein lipase gene expression in skeletal muscle but not adipose tissue*. Am. J. Physiol., 1995, 268, E229-E236.
9. Haffner S.M., Stern M.P., Miettinen H., Wei M., Gingerich R.L.: *Leptin concentrations in diabetic and non-diabetic Mexican Americans*. Diabetes, 1996, 45, 822-831.
10. Abate N.: *Obesity and cardiovascular disease. Pathogenic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications*. J. Diabetes Complications, 2000, 14, 154-174.
11. *Report of a WHO. Consultation on Obesity. Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Division of noncommunicable Diseases*. World Health Organization, Geneva 3-5 June 1997.
12. Rosenthal M., Haskell W.L., Solomon R., Widstrom A., Reaven G.M.: *Demonstration of a relationship between level of physical training and insulin-stimulated glucose utilization in normal humans*. Diabetes, 1983, 32, 408-411.
13. Ravussin E., Valencia M.E., Esparza J., Bennett P.H., Schultz L.O.: *Effects of traditional lifestyle on obesity in Pima Indians*. Diabetes Care, 1994, 17, 1067-1074.
14. McKeigue P.M., Shah B., Marmot M.G.: *Relationship of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in south Asians*. Lancet, 1991, 337, 382-863.
15. King A., Rotter J., Motulsky A.G. (eds): *The Genetic Basis of common complex diseases*. Oxford Press Inc. 2002.
16. Wybrańska I., Dembińska-Kieć A.: *Genetyka molekularna otyłości [w:] Kardiologia zapobiegawcza*. M. Naruszewicz (red.), Verso s.c., Szczecin 2003, 188-216.
17. Chen W.-J., Liu P.-H., Ho Y.-Y., Chien K.-L., Lo M.-T., Shih W.-L., Yen Y.-C., Lee W.-C.: *Sibling recurrence risk ratio analysis of the metabolic syndrome and its components over time*. BMC Genetics, 2003, 4 (Suppl 1), S33.
18. Plomin R., DeFries J.C., McClearn G.E., Rutter M. (eds): *A rough estimate of heritability in a twin study can be made by doubling the difference between the identical and fraternal twin correlations*. Behavioral Genetics, WH Freeman and Company, New York 1997, 79.

19. Stunkard A.J., Sorensen T.I., Hanis C. et al.: *An adoption study of human obesity*. N. Engl. J. Med., 1986, 314, 193–198.
20. Stunkard A.J.: *Genetic contributions to human obesity*. Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis., 1991, 69, 205–218.
21. Bouchard C., Tremblay A., Despres J.P., Nadeau A., Lupien P.J., Theriault G., Dussault J., Moorjani S., Pinault S., Fournier G.: *The response to long-term overfeeding in identical twins*. N. Engl. J. Med., 1990, 322(21), 1477–1482.
22. Sorensen T.I., Price R.A., Stunkard A.J., Schulsinger F.: *Genetics of obesity in adult adoptees and their biological sibilings*. Br. Med. J., 1989, 298, 87–90.
23. Rywik S., Wagrowska H., Piotrowski W., Broda G.: *Epidemiology of obesity as a risk factor for diseases of the circulatory system*. Pol. Tyg. Lek., 1995, Suppl 1, 63–67.
24. Mcdermott R.: *Ethics, epidemiology and thrifty gene: biological determinism as a health hazard*. Soc. Sci. Med., 1998, 47, 9, 1189–1195.
25. Wybrańska I., Bodzioch M., Malczewska-Malec M., Dembińska-Kieć A.: *Genetyczne uwarunkowania otyłości, cukrzycy, chorób układu krążenia i osteoporozy oraz ewentualnych powikłań*. Adv. Clin. Exp. Med., 2003, 12, 3, suppl 1, 79–94.
26. Mutch D.M., Clement K.: *Unraveling the genetics of human obesity*. PLoS Genet., 2006, 2(12), e188.
27. Wybrańska I., Malczewska-Malec M., Dembińska-Kieć A.: *Genetic aspects of obesity International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, eJIFCC*, 2006, 17(4).
28. Prader A., Labhart A., Willi H.: *Ein syndrome von adipositas, klein wuchts, kryptorchismus und oligophrenie nach myotonieartigem zustand im neugeborenenalter*. Schweiz Med. Wochenschr., 1956, 86, 1260–1261.
29. Burman P., Ritzen M., Lindgren A.C.: *Endocrine dysfunction in Prader-Willi Syndrome: A review with special reference to GH*. Endocr. Rev., 2001, 22(6), 787–799.
30. Goldstone A.P., Brynes A.E., Thomas L., Bell J.D., Frost G., Holland A.: *Resting metabolic rate, plasma leptin concentrations, leptin receptor expression, and adipose tissue measured by whole-body magnetic resonance imaging in women with Prader-Willi syndrome*. Am. J. Clin. Nutr., 2002, 75, 468–475.
31. Nicholls R.D.: *The impact of genomic imprinting for neurobehavioral and developmental disorders*. J. Clin. Invest., 2000, 105, 4, 413–418.
32. Iannello S., Bosco P., Cavalieri A., Camuto M., Milazzo P., Belfiore F.: *A review of literature of Bardet-Biedl disease and report of three cases associated with metabolic syndrome and diagnosed after the age of fifty*. The International Association for the Study of Obesity. Obesity Rev., 2002, 3, 123–135.
33. Beales P.L., Warner A.M., Hitman G.A., Thakker R., Flinter F.A.: *Bardet-Biedl syndrome. A molecular and phenotypic study of 18 families*. J. Med. Genet., 1997, 34, 92–98.
34. Young T.L., Woods M.O., Parfrey P.S., Green J.S., Hefferton D., Davidson W.S.: *A foundre effect in the Newfoundland population reduces the Bardet-Biedl syndrome 1 interval ti 1cM*. J. Hum. Genet., 1999, 65, 1680–1687.
35. Katsanis N., Lewis R.A., Stockton D.W., Mai P.M., Baird L., Beales P.L., Leppert M., Lupski J.R.: *Delineation of the critical interval of Bardet-Biedl syndrome 1 to small region of 11q13, through linkage and haplotype analysis of 91 pederees*. Am. J. Hum. Genet., 1999, 65, 1672–1679.
36. Beck B.: *Neuropeptides and Obesity*. Nutrition, 2000, 16, 916–923.
37. Chen D., Garg A.: *Monogenic disorders and body fat distribution*. J. Lipid Res., 1999, 40, 1735–1746.
38. Rankinen T., Perusse L., Weisnagel J., Snyder E., Chagnon Y., Bouchard C.: *The Obesity Gene Map: The 2001 Update*. Obes. Res., 2002, 10, 196–243.
39. Snyder E.E., Walts B., Perusse L., Chagnon Y.C., Weisnagel J., Rankinen T., Bouchard C.: *The Human Obesity Gene Map: The 2003 Update*. Obes. Res., 2004, 12, 3, 369–439.

40. Perusse L., Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C., Weisnagel S.J., Argyropoulos G., Walts B., Snyder E.E., Bouchard C.: *The human obesity gene map: the 2004 update*. *Obes. Res.*, 2005, 13, 381–490.
41. Wilson B.D., Ollmann M.M., Kang L., Stoffel M., Bell G.I., Barsh G.S.: *Structure and function of ASP, the human homolog of the mouse agouti gene*. *Hum. Mol. Genet.*, 1995, 4, 223–230.
42. Wolff G.L., Roberts D.W., Mountjoy K.G.: *Physiological consequences of ectopic agouti gene expression: the yellow obese mouse syndrome*. *Physiol. Genomics*, 1999, 1, 151–163.
43. Kapeller R., Moriarty A., Strauss A. et al.: *Tyrosine phosphorylation of tub and its association with Src homology 2 domain-containing proteins implicate tub in intracellular signaling by insulin*. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 24980–24986.
44. Kleyn P.W., Fan W., Kovats S.G. et al.: *Identification and characterization of the mouse obesity gene tubby: a member of a novel gene family*. *Cell*, 1996, 85, 281–290.
45. Noben-Trauth K., Naggert J.K., North M.A., Nishina P.M.: *A candidate gene for the mouse mutation tubby*. *Nature*, 1996, 380, 534–538.
46. Chen H., Charlat O., Tartaglia L.A. et al.: *Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice*. *Cell*, 1996, 84, 491–495.
47. Tartaglia L.A., Dembski M., Weng X. et al.: *Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R*. *Cell*, 1995, 83, 1263–1271.
48. Peterfy M., Phan J., Xu P., Reue K.: *Lipodystrophy in the fld mouse results from mutation of a new gene encoding a nuclear protein, lipin*. *Nat. Genet.*, 2001, 27, 121–124.
49. Naggert J.K., Fricker L.D., Varlamov O. et al.: *Hyperproinsulinaemia in obese fat/fat mice associated with a carboxypeptidase E mutation which reduces enzyme activity*. *Nat. Genet.*, 1995, 10, 135–142.
50. Fumakoshi A., Shinozaki H., Masada M. et al.: *An animal model of congenital defect of gene expression of cholecystokinin (CCK)-A receptor*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, 210, 787–796.
51. Schwartz G.J., Whitney A., Skoglund C., Castonguay T.W., Moran T.H.: *Decreased responsiveness to dietary fat in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats lacking CCK-A receptors*. *Am. J. Physiol.*, 1999, 277, R1144–R1151.
52. Donahue L.R., Beamer W.G.: *Growth hormone deficiency in 'little' mice results in aberrant body composition, reduced insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3), but does not affect IGFBP-2, -1 or -4*. *J. Endocrinol.*, 1993, 136, 91–104.
53. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M.: *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. *Nature*, 1994, 372, 425–432.
54. Nagle D.L., McGrail S.H., Vitale J. et al.: *The mahogany protein is a receptor involved in suppression of obesity*. *Nature*, 1999, 398, 148–152.
55. Gunn T.M., Miller K.A., He L. et al.: *The mouse mahogany locus encodes a transmembrane form of human attractin*. *Nature*, 1999, 398, 152–156.
56. Phan L.K., Lin F., LeDuc C.A., Chung W.K., Leibel R.L.: *The mouse mahogany coat color mutation disrupts a novel C3HC4 RING domain protein*. *J. Clin. Invest.*, 2002, 110, 1449–1459; 2003, 14, 302–313.
57. Argyropoulos G., Rankinen T., Neufeld D., Rice T., Province M., Leon A.S., Skinner J.S., Wilmore J.H., D.C., Rao Bouchard C.: *A Polymorphism in the Human Agouti-Related Protein Is Associated with Late-Onset Obesity*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, 4198–4202.
58. Ollmann M.M., Lamoreux M.L., Wilson B.D., Barsh B.S.: *Interaction of Agouti protein with the melanocortin 1 receptor in vitro and in vivo*. *Genes Dev.*, 1998, 12, 316–330.
59. Michaud E.J., Mynatt R.L., Miltenberger R.J., Klebig M.L., Wilkinson J.E., Zemel M.B., Wilkison W.O., Woychik R.P.: *Role of the agouti gene in obesity*. *J. Endocrinol.*, 1997, 155, 207–209.

60. Lucarini N., Finocchi G., Gloria-Bottini F., Macioce M., Borgiani P., Amante A., Bottini E.: *A possible genetic component of obesity in childhood. Observations on acid phosphatase polymorphism.* *Experientia*, 1990, 46(1), 90–91.
61. Lucarini N., Antonacci E., Bottini N., Gloria Bottini F.: *Low-molecular-weight acid phosphatase (ACP1), obesity, and blood lipid levels in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus.* *Hum. Biol.*, 1997, 69(4), 509–515.
62. Montague C.T., Farooqi I.S., Whitehead J.P., Soos M.A., Rau H., Wareham N.J., Sewter C.P., Digby J.E., Mohammed S.N., Hurst J.A., Cheetham C.H., Earley A.R., Barnett A.H., Prins J.B., O'Rahilly S.: *Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans.* *Nature*, 1997, 387, 903–908.
63. Strobel A., Issad T., Camoin L., Ozata M., Strosberg A.D.: *A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity.* *Nat. Genet.*, 1998, 18, 213–215.
64. Ozata M., Ozdemir I.C., Licinio J.: *Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 3686–3695.
65. Farooqi I.S., Jebb S.A., Langmack G., Lawrence E., Cheetham C.H., Prentice A.M., Hughes I.A., McCamish M.A., O'Rahilly S.: *Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency.* *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 879–884.
66. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nye M.R., Ohanesian J.P., Marco C.C., McKee L.J., Bauer T.L. et al.: *Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans.* *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 292–295.
67. Ren J.: *Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function.* *J. Endocrinol.*, 2004, 181, 1–10.
68. Halaas J.L., Gajiwala K.S., Maffei M., Cohen S.L., Chait B.T., Rabinowitz D., Lallone R.L., Burley S.K., Friedman J.M.: *Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene.* *Science*, 1995, 269, 543–546.
69. Lee G., Li C., Montez J., Halaas J., Darvishzadeh J., Friedman J.M.: *Leptin receptor mutations in 129 db3J/db3J mice and NIH facp/facp rats.* *Mamm. Genome*, 1997, 8(6), 445–447.
70. de Luca C., Kowalski T.J., Zhang Y., Elmquist J.K., Lee Ch., Kilimann M.W., Ludwig T., Liu S-M., Chua Jr. S.C.: *Complete rescue of obesity, diabetes, and infertility in db/db mice by neuron-specific LEPR-B transgenes.* *J. Clin. Invest.*, 2005, 115, 3484–3493.
71. Bates S.H., Myers M.G. Jr.: *The role of leptin receptor signaling in feeding and neuroendocrine function.* *Trends Endocrinol. Metab.*, 2003, 14, 447–452.
72. Krude H., Biebermann H., Luck W., Horn R., Brabant G., Gruters A.: *Severe earlyonset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans.* *Nat. Genet.*, 1998, 19, 155–157.
73. Challis B.G., Pritchard L.E., Creemers J.W. et al.: *A missense mutation disrupting a dibasic prohormone processing site in pro-opiomelanocortin (POMC) increases susceptibility to early-onset obesity through a novel molecular mechanism.* *Hum. Mol. Genet.*, 2002, 11, 1997–2004.
74. Lee Y.S., Poh L.K., Loke K.Y.: *A novel melanocortin 3 receptor gene (MC3R) mutation associated with severe obesity.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, 1423–1426.
75. Rached M., Buronfosse A., Begeot M., Penhoat A.: *Inactivation and intracellular retention of the human 1183N mutated melanocortin 3 receptor associated with obesity.* *Biochim. Biophys. Acta.*, 2004, 1689, 229–234.
76. Tao Y.X., Segaloff D.L.: *Functional characterization of melanocortin-3 receptor variants identify a loss-of-function mutation involving an amino acid critical for G protein-coupled receptor activation.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 3936–3942.
77. Ma L., Tataranni P.A., Bogardus C., Baier L.J.: *Melanocortin 4 receptor gene variation is associated with severe obesity in Pima Indians.* *Diabetes*, 2004, 53, 2696–2699.

78. Biebermann H., Krude H., Elsner A., Chubanov V., Gudermann T., Gruters A.: *Autosomal-dominant mode of inheritance of a melanocortin-4 receptor mutation in a patient with severe early-onset obesity is due to a dominant-negative effect caused by receptor dimerization*. *Diabetes*, 2003, 52, 2984–2988.
79. Santini F., Maffei M., Ceccarini G. et al.: *Genetic screening for melanocortin-4 receptor mutations in a cohort of Italian obese patients: description and functional characterization of a novel mutation*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 904–908.
80. Valli-Jaakola K., Lipsanen-Nyman M., Oksanen L. et al.: *Identification and characterization of melanocortin-4 receptor gene mutations in morbidly obese Finnish children and adults*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 940–945.
81. Hinney A., Schmidt A., Nottebom K. et al.: *Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 1483–1486.
82. Jackson R.S., Creemers J.W.M., Ohagi S. et al.: *Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene*. *Nat. Genet.*, 1997, 16, 303–306.
83. Jackson R.S., Creemers J.W., Farooqi I.S. et al.: *Small intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency*. *J. Clin. Invest.*, 2003, 112, 1550–1560.
84. Ristow M., Muller-Wieland D., Pfeiffer A., Krone W., Kahn C.R.: *Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation*. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 953–959.
85. Engelman C.D., Brady H.L., Baron A.E., Norris J.M.: *Comparison between two analytic strategies to detect linkage to obesity with genetically determined age of onset: the Framingham Heart Study*. *BMC Genet.*, 2003, 4, Suppl 1, S90.
86. Geller F., Dempfle A., Gorg T.: *Genome scan for body mass index and height in the Framingham Heart Study*. *BMC Genet.*, 2003, 4, Suppl 1, S91.
87. Moslehi R., Goldstein A.M., Beerman M., Goldin L., Bergen A.W.: *A genome-wide linkage scan for body mass index on Framingham Heart Study families*. *BMC Genet.*, 2003, 4, Suppl 1, S97.
88. van Tilburg J.H., Sandkuijl L.A., Strengman E., Pearson P.L., van Haefen T.W., Wijmenga C.: *Variance-component analysis of obesity in type 2 diabetes confirms loci on chromosomes 1q and 11q*. *Obes. Res.*, 2003, 11, 1290–1294.
89. Heijmans B., Beem A., Willemsen G., Posthuma D., Slagboom P., Boomsma D.: *Further evidence for a QTL influencing body mass index on chromosome 7p from a genome-wide scan in Dutch families*. *Twin Res.*, 2004, 7, 192–196.
90. Arya R., Duggirala R., Jenkinson C. et al.: *Evidence of a novel quantitative-trait locus for obesity on chromosome 4p in Mexican Americans*. *Am. J. Hum. Genet.*, 2004, 74, 272–282.
91. Palmer L., Buxbaum S., Larkin E. et al.: *Whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity in African-American families*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, 169, 1314–1321.
92. Meyre D., Lecoecur C., Delplanque J. et al.: *A genome-wide scan for childhood obesity-associated traits in French families shows significant linkage on chromosome 6q22.31-q23.2*. *Diabetes*, 2004, 53, 803–811.
93. Bell C., Benzinou M., Siddiq A. et al.: *Genome-wide linkage analysis for severe obesity in French Caucasians finds significant susceptibility locus on chromosome 19q*. *Diabetes*, 2004, 53, 1857–1865.
94. Li W., Dong C., Li D., Zhao H., Price R.: *An obesity-related locus in chromosome region 12q23–24*. *Diabetes*, 2004, 53, 812–820.
95. Chen W., Li S., Cook N. et al.: *An autosomal genome scan for loci influencing longitudinal burden of body mass index from childhood to young adulthood in white sibships: The Bogalusa Heart Study*. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2004, 28, 462–469.

96. Ng M.C., So W.Y., Lam V.K. et al.: *Genome-wide scan for metabolic syndrome and related quantitative traits in Hong Kong Chinese and confirmation of a susceptibility locus on chromosome 1q21–q25*. *Diabetes*, 2004, 53, 2676–2683.
97. Tang W., Miller M., Rich S. et al.: *Linkage analysis of a composite factor for the multiple metabolic syndrome – The National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study*. *Diabetes*, 2003, 52, 2840–2847.
98. Fox C., Heard-Costa N., Wilson P., Levy D., D'Agostino R., Atwood L.: *Genome-wide linkage to chromosome 6 for waist circumference in the Framingham Heart Study*. *Diabetes*, 2004, 53, 1399–1402.
99. Collaku A., Rankinen T., Rice T. et al.: *A genome-wide linkage scan for dietary energy and nutrient intakes: The Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) Family Study*. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 79, 881–obesity in humans; *Nature*, 1997, 387, 903–908.
100. Wu X., Luke A., Cooper R. et al.: *A genome scan among Nigerians linking resting energy expenditure to chromosome 16*. *Obes. Res.*, 2004, 12, 577–581.
101. Bailey-Wilson J.E., Wilson A.F., Bamba V.: *Linkage analysis in a large pedigree ascertained due to essential familial hypercholesterolemia*. *Genet. Epidemiol.*, 1993, 10(6), 665–669.
102. Borecki I.B., Province M.A., Rao D.C.: *Power of segregation analysis for detection of major gene effects on quantitative traits*. *Genet. Epidemiol.*, 1994, 11(5), 409–418.
103. Bottini E., Gloria-Bottini F.: *Adenosine deaminase and body mass index in non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *Metabolism*, 1999, 48(8), 949–951.
104. Oppert J.M., Tourville J., Chagnon M., Mauriege P., Dionne F.T., Perusse L., Bouchard C.: *DNA polymorphisms in the alpha 2- and beta 2-adrenoceptor genes and regional fat distribution in humans: association and linkage studies*. *Obes. Res.*, 1995, 3(3), 249–255.
105. Rosmond R., Ukkola O., Chagnon M., Bouchard C., Bjorntorp P.: *Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene (ADRB2) in relation to cardiovascular risk factors in men*. *J. Intern. Med.*, 2000, 248(3), 239–244.
106. Malczewska-Malec M., Wybranska I., Leszczynska-Golabek I., Niedbal S., Kwasniak M., Hartwich J., Kiec-Wilk B., Motyka M., Szopa M., Dembinska-Kiec A.: *An analysis of the link between polymorphisms of the beta2 and beta3 adrenergic receptor gene and metabolic parameters among Polish Caucasians with familial obesity*. *Med. Sci. Monit.*, 2003, 9(6), CR225–CR234.
107. Heinonen P., Koulu M., Pesonen U., Karvonen M.K., Rissanen A., Laakso M., Valve R., Uusitupa M.: *Scheinin Identification of a three-amino acid deletion in the alpha2B-adrenergic receptor that is associated with reduced basal metabolic rate in obese subjects*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84(7), 2429–2433.
108. Ukkola O., Tremblay A., Bouchard C.: *Beta-2 adrenergic receptor variants are associated with subcutaneous fat accumulation in response to long-term overfeeding*. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2001, 25(11), 1604–1608.
109. Nagase T., Aoki A., Yamamoto M., Yasuda H., Kado S., Nishikawa M., Kugai N., Akatsu T., Nagata N.: *Lack of association between the Trp64 Arg mutation in the beta 3-adrenergic receptor gene and obesity in Japanese men: a longitudinal analysis*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82(4), 1284–1287.
110. Clement K., Vaisse C., Manning B.S., Basdevant A., Guy-Grand B., Ruiz J., Silver K.D., Shuldiner A.R., Froguel P., Strosberg A.D.: *Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity*. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333(6), 352–354.
111. Widen E., Lehto M., Kanninen T., Walston J., Shuldiner A.R., Groop L.C.: *Association of a polymorphism in the beta 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns*. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333(6), 348–351.
112. Urhammer S.A., Clausen J.O., Hansen T., Pedersen O.: *Insulin sensitivity and body weight changes in young white carriers of the codon 64 amino acid polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene*. *Diabetes*, 1996, 45(8), 1115–1120.

113. Kadowaki H., Yasuda K., Iwamoto K., Otabe S., Shimokawa K., Silver K., Walston J., Yoshinaga H., Kosaka K., Yamada N. et al.: *A mutation in the beta 3-adrenergic receptor gene is associated with obesity and hyperinsulinemia in Japanese subjects.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 1995, 215(2), 555–560.
114. Fujisawa T., Ikegami H., Yamato E., Takekawa K., Nakagawa Y., Hamada Y., Oga T., Ueda H., Shintani M., Fukuda M., Ogihara T.: *Association of Trp64Arg mutation of the beta 3-adrenergic-receptor with NIDDM and body weight gain.* Diabetologia, 1996, 39, 349–352.
115. Sakane N., Yoshida T., Umekawa T., Kogure A., Takakura Y., Kondo M.: *Effects of Trp64Arg mutation in the beta 3-adrenergic receptor gene on weight loss, body fat distribution, glycemic control, and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients.* Diabetes Care, 1997, 20(12), 1887–1890.
116. Sakane N., Yoshida T., Umekawa T., Kondo M., Sakai Y., Takahashi T.: *Beta 3-adrenergic-receptor polymorphism: a genetic marker for visceral fat obesity and the insulin resistance syndrome.* Diabetologia, 1997, 40(2), 200–204.
117. Kim-Motoyama H., Yasuda K., Yamaguchi T., Yamada N., Katakura T., Shuldiner A.R., Akanuma Y., Ohashi Y., Yazaki Y., Kadowaki T.: *A mutation of the beta 3-adrenergic receptor is associated with visceral obesity but decreased serum triglyceride.* Diabetologia, 1997, 40(4), 469–472.
118. Higashi K., Ishikawa T., Ito T., Yonemura A., Shige H., Nakamura H.: *Association of a genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor gene with coronary heart disease among Japanese.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 1997, 232(3), 728–730.
119. Mitchell B.D., Blangero J., Comuzzie A.G., Almasy L.A., Shuldiner A.R., Silver K., Stern M.P., MacCluer J.W., Hixson J.E.: *A paired sibling analysis of the beta-3 adrenergic receptor and obesity in Mexican Americans.* J. Clin. Invest., 1998, 101(3), 584–587.
120. Shima Y., Tsukada T., Nakanishi K., Ohta H.: *Association of the Trp64Arg mutation of the beta3-adrenergic receptor with fatty liver and mild glucose intolerance in Japanese subjects.* Clin. Chim. Acta., 1998, 274(2), 167–176.
121. Festa A., Krugluger W., Shnawa N., Hopmeier P., Haffner S.M., Schernthaner G.: *Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene in pregnancy: association with mild gestational diabetes mellitus.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 84(5), 1695–1699.
122. Endo K., Yanagi H., Hirano C., Hamaguchi H., Tsuchiya S., Tomura S.: *Association of Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene and no association of Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor gene in Japanese schoolchildren with obesity.* Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2000, 24(4), 443–449.
123. Hegele R.A., Brunt J.H., Connelly P.W.: *Genetic variation on chromosome 1 associated with variation in body fat distribution in men.* Circulation, 1995, 92(5), 1089–1093.
124. Rankinen T., Gagnon J., Perusse L., Rice T., Leon A.S., Skinner J.S., Wilmore J.H., Rao D.C., Bouchard C.: *Body fat, resting and exercise blood pressure and the angiotensinogen M235T polymorphism: the heritage family study.* Obes. Res., 1999, 7(5), 423–430.
125. Fiegenbaum M., Hutz M.H.: *Further evidence for the association between obesity-related traits and the apolipoprotein A-IV gene.* Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2003, 27(4), 484–490.
126. Fisher R.M., Burke H., Nicaud V., Ehnholm C., Humphries S.E.: *Effect of variation in the apo A-IV gene on body mass index and fasting and postprandial lipids in the European Atherosclerosis Research Study II.* J. Lipid Res., 1999, 40(2), 287–294.
127. Pouliot M.C., Despres J.P., Dionne F.T., Vohl M.C., Moorjani S., Prud'homme D., Bouchard C., Lupien P.J.: *Apo B-100 gene EcoR1 polymorphism. Relations to plasma lipoprotein changes associated with abdominal visceral obesity.* Arterioscler. Thromb., 1994, 14, 527–533.
128. Rajput-Williams J., Knott T.J., Wallis S.C., Sweetnam P., Yarnell J., Cox N., Bell G.I., Miller N.E., Scott J.: *Variation of apolipoprotein-B gene is associated with obesity, high blood cholesterol levels, and increased risk of coronary heart disease.* Lancet, 1988, 2, 1442–1446.

129. Saha N., Tay J.S., Heng C.K., Humphries S.E.: *DNA polymorphisms of the apolipoprotein B gene are associated with obesity and serum lipids in healthy Indians in Singapore*. Clin. Genet., 1993, 44(3), 113–120.
130. Vijayaraghavan S., Hitman G.A., Kopelman P.G.: *Apolipoprotein-D polymorphism: a genetic marker for obesity and hyperinsulinemia*. Clin. Endocrinol. Metab., 1994, 79(2), 568–570.
131. Oh J.Y., Barrett-Connor E.: *Rancho Bernardo Study Group Apolipoprotein E polymorphism and lipid levels differ by gender and family history of diabetes: the Rancho Bernardo Study*. Clin. Genet., 2001, 60(2), 132–137.
132. Gustafson D.R., Wen M.J., Koppanati B.M.: *Androgen receptor gene repeats and indices of obesity in older adults*. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2003, 27(1), 75–81.
133. Zitzmann M., Gromoll J., von Eckardstein A., Nieschlag E.: *The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene modulates body fat mass and serum concentrations of leptin and insulin in men*. Diabetologia, 2003, 46(1), 31–39.
134. Deriaz O., Dionne F., Perusse L., Tremblay A., Vohl M.C., Cote G., Bouchard C.: *DNA variation in the genes of the Na, K-adenosine triphosphatase and its relation with resting metabolic rate, respiratory quotient, and body fat*. J. Clin. Invest., 1994, 93(2), 838–843.
135. Katzmarzyk P.T., Rankinen T., Perusse L., Deriaz O., Tremblay A., Borecki I., Rao D.C., Bouchard C.: *Linkage and association of the sodium potassium-adenosine triphosphatase alpha2 and beta1 genes with respiratory quotient and resting metabolic rate in the Quebec Family Study*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 84(6), 2093–2097.
136. Wolford J.K., Bogardus C., Prochazka M.: *Polymorphism in the 3' untranslated region of MTG8 is associated with obesity in Pima Indian males*. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1998, 246(3), 624–626.
137. Challis B.G., Yeo G.S., Farooqi I.S., Luan J., Aminian S., Halsall D.J., Keogh J.M., Wareham N.J., O'Rahilly S.: *The CART gene and human obesity: mutational analysis and population genetics*. Diabetes, 2000, 49(5), 872–875.
138. Funakoshi A., Miyasaka K., Matsumoto H., Yamamori S., Takiguchi S., Kataoka K., Takata Y., Matsusue K., Kono A., Shimokata H.: *Gene structure of human cholecystokinin (CCK) type-A receptor: body fat content is related to CCK type-A receptor gene promoter polymorphism*. FEBS Lett., 2000, 466(2–3), 264–266.
139. Acton S.L., Kozarsky K.F., Rigotti A.: *The HDL receptor SR-BI: a new therapeutic target for atherosclerosis?* Mol. Med. Today, 1999, 518–524.
140. Comings D.E., Flanagan S.D., Dietz G., Muhleman D., Knell E., Gysin R.: *The dopamine D2 receptor (DRD2) as a major gene in obesity and height*. Biochem. Med. Metab. Biol., 1993, 50(2), 176–185.
141. Spitz M.R., Detry M.A., Pillow P., Hu Y.H., Amos C.I., Hong W.K., Wu X.F.: *Variant alleles of the D2 dopamine receptor gene and obesity*. Nutr. Res., 2000, 20(3), 371–380.
142. Malczewska-Malec M., Wybranska I., Leszczynska-Golabek I., Partyka L., Hartwich J., Jabrocka A., Kiec-Wilk B., Kwasniak M., Motyka M., Dembinska-Kiec A.: *Analysis of candidate genes in Polish families with obesity*. Clin. Chem. Lab. Med., 2004, 42(5), 487–493.
143. Gonzalez-Sanchez J.L., Martinez-Larrad M.T., Fernandez-Perez C., Kubaszek A., Laakso M., Serrano-Rios M.: *K121Q PC-1 gene polymorphism is not associated with insulin resistance in a Spanish population*. Obes. Res., 2003, 11(5), 603–605.
144. Meirhaeghe A., Martin G., Nemoto M., Deeb S., Cottel D., Auwerx J., Amouyel P., Helbecque N.: *Intronic polymorphism in the fatty acid transport protein 1 gene is associated with increased plasma triglyceride levels in a French population*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2000, 20(5), 1330–1334.
145. Hegele R.A., Harris S.B., Hanley A.J., Sadikian S., Connelly P.W., Zinman B.: *Genetic variation of intestinal fatty acid-binding protein associated with variation in body mass in aboriginal Canadians*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, 81(12), 4334–4337.

146. Yamada K., Yuan X., Ishiyama S., Koyama K., Ichikawa F., Koyanagi A., Koyama W., Nonaka K.: *Association between Ala54Thr substitution of the fatty acid-binding protein 2 gene with insulin resistance and intra-abdominal fat thickness in Japanese men.* Diabetologia, 1997, 40(6), 706–710.
147. Hattersley A.T., Beards F., Ballantyne E., Appleton M., Harvey R., Ellard S.: *Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight.* Nat. Genet., 1998, 19(3), 268–270.
148. Aldred M.A., Bagshaw R.J., Macdermot K., Casson D., Murch S.H., Walker-Smith J.A., Trembath R.C.: *Germline mosaicism for a GNAS1 mutation and Albright hereditary osteodystrophy.* J. Med. Genet., 2000, 37(11), E35.
149. Siffert W., Naber C., Walla M., Ritz E.: *G protein beta3 subunit 825T allele and its potential association with obesity in hypertensive individuals.* J. Hypertens., 1999, 17(8), 1095–1098.
150. Hegele R.A., Anderson C., Young T.K., Connelly P.W.: *G-protein beta3 subunit gene splice variant and body fat distribution in Nunavut Inuit.* Genome Res., 1999, 9(10), 972–977.
151. Gutersohn A., Naber C., Muller N., Erbel R., Siffert W.: *G protein beta3 subunit 825 TT genotype and post-pregnancy weight retention.* Lancet, 2000, 355(9211), 1240–1241.
152. Hocher B., Slowinski T., Stolze T., Pleschka A., Neumayer H.H., Halle H.: *Association of maternal G protein beta3 subunit 825T allele with low birthweight.* Lancet, 2000, 355(9211), 1241–1242.
153. Buemann B., Vohl M.C., Chagnon M., Chagnon Y.C., Gagnon J., Perusse L., Dionne F., Despres J.P., Tremblay A., Nadeau A., Bouchard C.: *Abdominal visceral fat is associated with a BclII restriction fragment length polymorphism at the glucocorticoid receptor gene locus.* Obes. Res., 1997, 5(3), 186–192.
154. Rosmond R., Chagnon Y.C., Holm G., Chagnon M., Perusse L., Lindell K., Carlsson B., Bouchard C., Bjorntorp P.: *A glucocorticoid receptor gene marker is associated with abdominal obesity, leptin, and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.* Obes. Res., 2000, 8(3), 211–218.
155. Orho-Melander M., Shimomura H., Sanke T., Rasmussen S.K., Nanjo K., Pedersen O., Groop L.C.: *Expression of naturally occurring variants in the muscle glycogen synthase gene.* Diabetes, 1999, 48(4), 918–920.
156. Kovacs P., Lehn-Stefan A., Stumvoll M., Bogardus C., Baier L.J.: *Genetic variation in the human winged helix/forkhead transcription factor gene FOX-C2 in Pima Indians.* Diabetes, 2003, 52(5), 1292–1295.
157. Aubert R., Betoulle D., Herbeth B., Siest G., Fumeron F.: *5-HT2A receptor gene polymorphism is associated with food and alcohol intake in obese people.* Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2000, 24(7), 920–924.
158. Reynolds G.P., Zhang Z.J., Zhang X.B.: *Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism.* Lancet, 2002, 359(9323), 2086–2087.
159. Westberg L., Bah J., Rastam M., Gillberg C., Wentz E., Melke J., Hellstrand M., Eriksson E.: *Association between a polymorphism of the 5-HT2C receptor and weight loss in teenage girls.* Neuropsychopharmacology, 2002, 26(6), 789–793.
160. Sun G., Gagnon J., Chagnon Y., Perusse L., Despres J., Leon A., Wilmore J., Skinner J., Borecki I., Rao D., Bouchard C.: *Association and linkage between an insulin-like growth factor-1 gene polymorphism and fat free mass in the HERITAGE family study.* Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 1999, 23, 929–935.
161. O'Dell S.D., Miller G.J., Cooper J.A., Hindmarsh P.C., Pringle P.J., Ford H., Humphries S.E., Day I.N.: *Apal polymorphism in insulin-like growth factor II (IGF2) gene and weight in middle-aged males.* Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 1997, 21(9), 822–825.
162. Wilson A.F., Elston R.C., Tran L.D., Siervogel R.M.: *Use of the robust sib-pair method to screen for single-locus, multiple-locus, and pleiotropic effects: application to traits related to hypertension.* Am. J. Hum. Genet., 1991, 48, 862–872.

163. Dunger D.B., Ong K.K.L., Huxtable S.J., Sherriff A., Woods K.A., Ahmed M.L., Golding J., Pembrey M.E., Ring S., Team T.A.S., Bennett S.T., Todd J.A.: *Association of the INS VNTR with size at birth*. Nat. Genet., 1998, 19, 98–100.
164. Gu D., O'Dell S.D., Chen X.H., Miller G.J., Day I.N.: *Evidence of multiple causal sites affecting weight in the IGF2-INS-TH region of human chromosome 11*. Hum. Genet., 2002, 110, 173–181.
165. Le Stunff C., Fallin D., Bougneres P.: *Paternal transmission of the very common class I INS VNTR alleles predisposes to childhood obesity*. Nat. Genet., 2001, 29, 96–99.
166. O'Dell S.D., Bujac S.R., Miller G.J., Day I.N.: *Associations of IGF2 ApaI RFLP and INS VNTR class I allele size with obesity*. Eur. J. Hum. Genet., 1999, 7, 821–827.
167. Weaver J.U., Kopelman P.G., Hitman G.A.: *Central obesity and hyperinsulinaemia in women are associated with polymorphism in the 5' flanking region of the human insulin gene*. Eur. J. Clin. Invest., 1992, 22, 265–270.
168. Zee R.Y., Lou Y.K., Morris B.J.: *Insertion variant in intron 9, but not microsatellite in intron 2, of the insulin receptor gene is associated with essential hypertension*. J. Hypertens. Suppl., 1994, 12, 13–22.
169. Krempler F., Hell E., Winkler C., Breban D., Patsch W.: *Plasma leptin levels: interaction of obesity with a common variant of insulin receptor substrate-1*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1998, 18, 1686–1690.
170. Lei H., Coresh J., Shuldiner A., Boerwinkle E., Brancati F.: *Variants of the insulin receptor substrate-1 and fatty acid binding protein 2 genes and the risk of type 2 diabetes, obesity, and hyperinsulinemia in African-Americans*. Atheroscler. Risk Commun. Study Diabetes, 1999, 48, 1868–1872.
171. Clement K., Dina C., Basdevant A., Chastang N., Pelloux V., Lahlou N., Berlan M., Langin D., Guy-Grand B., Froguel P.: *A sib-pair analysis study of 15 candidate genes in French families with morbid obesity – indication for linkage with islet 1 locus on chromosome 5q*. Diabetes, 1999, 48, 398–402.
172. Borecki I.B., Rice T., Perusse L., Bouchard C., Rao D.C.: *An exploratory investigation of genetic linkage with obesity phenotypes: the Quebec Family*. Study Obes. Res., 1994, 2, 213–219.
173. Griffiths L.R., Nyhold D.R., Curtain R.P., Gaffney P.T., Morris B.J.: *Cross-sectional study of a microsatellite marker in the low density lipoprotein receptor gene in obese normotensives*. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1995, 22, 496–498.
174. Mattevi V.S., Coimbra C.E., Santos R.V., Salzano F.M., Hutz M.H.: *Association of the low-density lipoprotein receptor gene with obesity in Native American populations*. Hum. Genet., 2000, 106, 546–552.
175. Rutherford S., Nyholt D., Curtain R., Quinlan S., Gaffney P., Morris B., Griffiths L.: *Association of a low density lipoprotein receptor microsatellite variant with obesity*. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 1997, 21, 1032–1037.
176. Zee R.Y.L., Griffiths L.R., Morris B.J.: *Marked association of a RFLP for the low density lipoprotein receptor gene with obesity in essential hypertensives*. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1992, 189, 965–971.
177. Zee R.Y.L., Schrader A.P., Robinson B.G., Griffiths L.R., Morris B.J.: *Association of HincII RFLP of low density lipoprotein receptor gene with obesity in essential hypertensives*. Clin. Genet., 1995, 47, 118–121.
178. Butler M.G., Hedges L., Hovis C.L., Feurer I.D.: *Genetic variants of the human obesity (OB) gene in subjects with and without Prader-Willi syndrome: comparison with body mass index and weight*. Clin. Genet., 1998, 54, 385–393.
179. Hager J., Clement K., Francke S., Raison J., Lahlou N., Rich N., Pelloux V., Basdevant A., Guy-Grand B., North M., Froguel P.: *A polymorphism in the 5' untranslated region of the human ob gene is associated with low leptin levels*. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 1998, 22, 200–205.

180. Hoffstedt J., Eriksson P., Mottagui-Tabar S., Arner P.: *A polymorphism in the leptin promoter region (-2548 G/A) influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin*. *Horm. Metab. Res.*, 2002, 34, 355–359.
181. Le Stunff C., Le Bihan C., Schork N.J., Bougneres P.: *A common promoter variant of the leptin gene is associated with changes in the relationship between serum leptin and fat mass in obese girls*. *Diabetes*, 2000, 49, 2196–2200.
182. Mammes O., Betoulle D., Aubert R., Giraud V., Tuzet S., Petiet A., ColasLinhart N., Fumeron F.: *Novel polymorphisms in the 5' region of the LEP gene: Association with leptin levels and response to low-calorie diet in human obesity*. *Diabetes*, 1998, 47, 487–489.
183. Oksanen L., Ohman M., Heiman M., Kainulainen K., Kaprio J., Mustajoki P., Koivisto V., Koskenvuo M., Janne O.A., Peltonen L., Kontula K.: *Markers for the gene ob and serum leptin levels in human morbid obesity*. *Hum. Genet.*, 1997, 99, 559–564.
184. Shintani M., Ikegami H., Yamato E., Kawaguchi Y., Fujisawa T., Nakagawa Y., Hamada Y., Ueda H., Miki T., Ogihara T.: *A novel microsatellite polymorphism in the human OB gene: a highly polymorphic marker for linkage analysis*. *Diabetologia*, 1996, 39, 1398–1401.
185. Chagnon Y.C., Wilmore J.H., Borecki I.B., Gagnon J., Perusse L., Chagnon M., Collier G.R., Leon A.S., Skinner J.S., Rao D.C., Bouchard C.: *Associations between the leptin receptor gene and adiposity in middle-aged. Caucasian males from the HERITAGE family study*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 29–34.
186. Chagnon Y.C., Chung W.K., Perusse L., Chagnon M., Leibel R.L., Bouchard C.: *Linkages and associations between the leptin receptor (LEPR) gene and human body composition in the Quebec Family Study*. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1999, 23, 278–286.
187. Mammes O., Aubert R., Betoulle D., Pean F., Herbeth B., Visvikis S., Siest G., Fumeron F.: *LEPR gene polymorphisms: associations with overweight, fat mass and response to diet in women*. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2001, 31, 398–404.
188. Mattevi V.S., Zembruski V.M., Hutz M.H.: *Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathway with obesity in Brazil*. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2002, 26, 1179–1185.
189. Rosmond R., Chagnon Y.C., Holm G., Chagnon M., Perusse L., Lindell K., Carlsson B., Bouchard C., Bjorntorp P.: *Hypertension in obesity and the leptin receptor gene locus*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 3126–3131.
190. Stefan N., Vozarova B., Del Parigi A., Ossowski V., Thompson D.B., Hanson R.L., Ravussin E., Tataranni P.A.: *The Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor in Pima Indians: influence on energy expenditure, physical activity and lipid metabolism*. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2002, 26, 1629–1632.
191. Clement K., Vaisse C., Lahlou N., Cabrol S., Pelloux V., Cassuto D., Gourmelen M., Dina C., Chambaz J., Lacorte J.M., Basdevant A., Bougneres P., Lebouc Y., Froguel P., Guy-Grand B.: *A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction*. *Nature*, 1998, 392, 398–401.
192. Garenc C., Perusse L., Chagnon Y.C., Rankinen T., Gagnon J., Borecki I.B., Leon A.S., Skinner J.S., Wilmore J.H., Rao D.C., Bouchard C.: *The hormone-sensitive lipase gene and body composition: the HERITAGE Family Study*. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2002, 26, 220–227.
193. Hoffstedt J., Arner P., Schalling M., Pedersen N.L., Sengul S., Ahlberg S., Iliadou A., Lavebratt C.: *A common hormone-sensitive lipase intron 6 gene polymorphism is associated with decreased human adipocyte lipolytic function*. *Diabetes*, 2001, 50, 2410–2413.
194. Lavebratt C., Ryden M., Schalling M., Sengul S., Ahlberg S., Hoffstedt J.: *The hormone-sensitive lipase i6 gene polymorphism and body fat accumulation*. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2002, 32, 938–942.
195. Magre J., Laurell H., Fizames C., Antoine P.J., Dib C., Vigouroux C., Bourut C., Capeau J., Weissenback J., Langin D.: *Human hormone-sensitive lipase. Genetic mapping, identification*

- of a new dinucleotide repeat, and association with obesity and NIDDM. *Diabetes*, 1998, 47, 284–286.
196. Pihlajamaki J., Valve R., Karjalainen L., Karhapaa P., Vauhkonen I., Laakso M.: *The hormone sensitive lipase gene in familial combined hyperlipidemia and insulin resistance*. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2001, 31, 302–308.
 197. Hegele R.A., Cao H., Huff M.W., Anderson C.M.: *LMNA R482Q mutation in partial lipodystrophy associated with reduced plasma leptin concentration*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 3089–3093.
 198. Hegele R.A., Cao H., Harris S.B., Zinman B., Hanley A.J., Anderson C.M.: *Genetic variation in LMNA modulates plasma leptin and indices of obesity in aboriginal Canadians*. *Physiol. Genomics*, 2000, 3, 39–44.
 199. Hegele R.A., Anderson C.M., Wang J., Jones D.C., Cao H.: *Association between nuclear lamin A/C R482Q mutation and partial lipodystrophy with hyperinsulinemia, dyslipidemia, hypertension, and diabetes*. *Genome Res.*, 2000, 10, 652–658.
 200. Hegele R.A., Huff M.W., Young T.K.: *Common genomic variation in LMNA modulates indexes of obesity in Inuit*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, 2747–2751.
 201. Corella D., Guillen M., Portoles O., Sorli J.V., Alonso V., Folch J., Saiz C.: *Gender specific associations of the Trp64Arg mutation in the beta3-adrenergic receptor gene with obesity-related phenotypes in a Mediterranean population: interaction with a common lipoprotein lipase gene variation*. *J. Intern. Med.*, 2001, 250, 348–360.
 202. Garenc C., Perusse L., Bergeron J., Gagnon J., Chagnon Y.C., Borecki I.B., Leon A.S., Skinner J.S., Wilmore J.H., Rao D.C., Bouchard C.: *Evidence of LPL gene-exercise interaction for body fat and LPL activity: the HERITAGE Family Study*. *J. Appl. Physiol.*, 2001, 91, 1334–1340.
 203. Jemaa R., Tuzet S., Portos C., Betoulle D., Apfelbaum M., Fumeron F.: *Lipoprotein lipase gene polymorphisms: associations with hypertriglyceridemia and body mass index in obese people*. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1995, 19, 270–274.
 204. Boucher N., Lanouette C.M., Larose M., Perusse L., Bouchard C., Chagnon Y.C.: *A +2138Ins CAGACC Polymorphism of the Melanocortin Receptor 3 Gene is Associated in Human with Fat Level and Partitioning in Interaction with Body Corpulence*. *Mol. Med.*, 2002, 8, 158–165.
 205. Schalin-Jantti C., Valli-Jaakola K., Oksanen L., Martelin E., Laitinen K., Krusius T., Mustajoki P., Heikinheimo M., Kontula K.: *Melanocortin-3-receptor gene variants in morbid obesity*. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2003, 27, 70–74.
 206. Chagnon Y.C., Chen W.J., Perusse L., Chagnon M., Nadeau A., Wilkison W.O., Bouchard C.: *Linkage and association studies between the melanocortin receptors 4 and 5 genes and obesity-related phenotypes in the Quebec Family Study*. *Mol. Med.*, 1997, 3, 663–673.
 207. Dubern B., Clement K., Pelloux V., Froguel P., Girardet J.P., Guy-Grand B., Tounian P.: *Mutational analysis of melanocortin-4 receptor, agouti-related protein, and alpha-melanocyte-stimulating hormone genes in severely obese children*. *J. Pediatr.*, 2001, 139, 204–209.
 208. Hinney A., Hohmann S., Geller F., Vogel C., Hess C., Wermter A.K., Brokamp B., Goldschmidt H., Siegfried W., Remschmidt H., Schafer H., Gudermann T., Hebebrand J.: *Melanocortin-4 receptor gene: case-control study and transmission disequilibrium test confirm that functionally relevant mutations are compatible with a major gene effect for extreme obesity*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, 4258–4267.
 209. Nijenhuis W.A., Garner K.M., van Rozen R.J., Adan R.A.: *Poor cell surface expression of human melanocortin-4 receptor mutations associated with obesity*. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 22939–22945.
 210. Rosmond R., Chagnon M., Bouchard C., Bjorntorp P.: *A missense mutation in the human melanocortin-4 receptor gene in relation to abdominal obesity and salivary cortisol*. *Diabetologia*, 2001, 44, 1335–1338.

211. Farooqi I.S., Yeo G.S., Keogh J.M., Aminian S., Jebb S.A., Butler G., Cheetham T., O'Rahilly S.: *Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency*. Clin. Invest., 2000, 106, 271–279.
212. Farooqi I.S., Keogh J.M., Yeo G.S., Lank E.J., Cheetham T., O'Rahilly S.: *Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene*. N. Engl. J. Med., 2003, 348, 1085–1095.
213. Lubrano-Berthelie C., Durand E., Dubern B., Shapiro A., Dazin P., Weill J., Ferron C., Froguel P., Vaisse C.: *Intracellular retention is a common characteristic of childhood obesity-associated MC4R mutations*. Hum. Mol. Genet., 2003, 12, 145–153.
214. Wasserman L., Flatt S.W., Natarajan L., Laughlin G., Matusalem M., Faerber S., Rock C.L., Barrett-Connor E., Pierce J.P.: *Correlates of obesity in postmenopausal women with breast cancer: comparison of genetic, demographic, disease-related, life history and dietary factors*. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2004, 49–56.
215. Bray M.S., Boerwinkle E., Hanis C.L.: *Linkage analysis of candidate obesity genes among the Mexican-American population of Starr County, Texas*. Genet. Epidemiol., 1999, 16, 397–411.
216. Karvonen M.K., Koulu M., Pesonen U., Uusitupa M.I., Tammi A., Viikari J., Simell O., Ronnema T.: *Leucine 7 to proline 7 polymorphism in the preproneuropeptide Y is associated with birth weight and serum triglyceride concentration in preschool aged children*. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, 85, 1455–1460.
217. Jenkinson C.P., Cray K., Walder K., Herzog H., Ravussin E., Hanson R.: *Novel polymorphisms in the neuropeptide-Y Y5 receptor associated with obesity in Pima Indians*. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2000, 24, 580–584.
218. Peters W.R., MacMurry J.P., Walker J., Giese R.J., Comings D.E.: *Phenylethanolamine N-methyltransferase G-148A genetic variant and weight loss in obese women*. Obes. Res., 2003, 11, 415–419.
219. del Giudice E.M., Cirillo G., Santoro N., D'Urso L., Carbone M.T., Toro R.D., Perrone L.: *Molecular screening of the proopiomelanocortin (POMC) gene in Italian obese children: report of three new mutations*. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2001, 25, 61–67.
220. Hixson J., Almasy L., Cole S., Birnbaum S., Mitchell B., Mahaney M., Stern M., MacCluer J., Blangero J., Comuzzie A.: *Normal variation in leptin levels is associated with polymorphisms in the proopiomelanocortin gene, POMC*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 84, 3187–3191.
221. Suviolahti E., Ridderstrale M., Almgren P., Klannemark M., Melander O., Carlsson E., Carlsson M., Hedenbro J., Orho-Melander M.: *Pro-opiomelanocortin gene is associated with serum leptin levels in lean but not in obese individuals*. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2003, 27, 1204–1211.
222. Busch C., Ramdath D., Ramsewak S., Hegele R.: *Association of PON2 variation with birth weight in Trinidadian neonates of South Asian ancestry*. Pharmacogenetics, 1999, 9, 351–356.
223. Cole S.A., Mitchell B.D., Hsueh W.C., Pineda P., Beamer B.A., Shuldiner A.R., Comuzzie A.G., Blangero J., Hixson J.E.: *The Pro12Ala variant of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPAR-gamma2) is associated with measures of obesity in Mexican Americans*. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2000, 24, 522–524.
224. Deeb S.S., Fajas L., Nemoto M., Pihlajamaki J., Mykkanen L., Kuusisto J., Laakso M., Fujimoto W., Auwerx J.: *A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity*. Nat. Genet., 1998, 20, 284–287.
225. Doney A., Fischer B., Frew D., Cumming A., Flavell D.M., World M., Montgomery H.E., Boyle D., Morris A., Palmer C.N.: *Haplotype analysis of the PPARgamma Pro12Ala and C1431T variants reveals opposing associations with body weight* BMC. Genetics, 2002, 3, 21.
226. Ek J., Urhammer S.A., Sorensen T.I., Andersen T., Auwerx J., Pedersen O.: *Homozygosity of the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferation- activated receptor-gamma2 (PPAR-*

- gamma2): divergent modulating effects on body mass index in obese and lean Caucasian men. *Diabetologia*, 1999, 42, 892–895.
227. Gonzalez Sanchez J.L., Serrano Rios M., Fernandez Perez C., Laakso M., Martinez Larrad M.T.: *Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator- activated receptor gamma-2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population.* *Eur. J. Endocrinol.*, 2002, 147, 495–501.
 228. Hasstedt S.J., Ren Q.F., Teng K., Elbein S.C.: *Effect of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 pro(12)ala variant on obesity, glucose homeostasis, and blood pressure in members of familial type 2 diabetic kindreds.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, 536–541.
 229. Kao W.H., Coresh J., Shuldiner A.R., Boerwinkle E., Bray M.S., Brancati F.L.: *Pro12Ala of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene is associated with lower serum insulin levels in nonobese African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities Study.* *Diabetes*, 2003, 52, 1568–1572.
 230. Koumanis D.J., Christou N.V., Wang X.L., Gilfix B.M.: *Pilot study examining the frequency of several gene polymorphisms in a morbidly obese population.* *Obes. Surg.*, 2002, 12, 759–764.
 231. Lindi V., Sivenius K., Niskanen L., Laakso M., Uusitupa M.I.: *Effect of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma2 gene on long-term weight change in Finnish non-diabetic subjects.* *Diabetologia*, 2001, 44, 925–926.
 232. Lindi V.I., Uusitupa M.I., Lindstrom J., Louheranta A., Eriksson J.G., Valle T.T., Hamalainen H., Ilanne-Parikka P., Keinanen-Kiukkaanniemi S., Laakso M., Tuomilehto J.: *Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR-gamma2 gene with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish Diabetes Prevention Study.* *Diabetes*, 2002, 51, 2581–2586.
 233. Meirhaeghe A., Fajas L., Helbecque N., Cottel D., Auwerx J., Deeb S.S., Amouyel P.: *Impact of the peroxisome proliferator activated receptor gamma2 Pro12Ala polymorphism on adiposity, lipids and non-insulin-dependent diabetes mellitus.* *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000, 24, 195–199.
 234. Muller Y.L., Bogardus C., Beamer B.A., Shuldiner A.R., Baier L.J.: *A functional variant in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 promoter is associated with predictors of obesity and type 2 diabetes in Pima Indians.* *Diabetes*, 2003, 52, 1864–1871.
 235. Meirhaeghe A., Fajas L., Helbecque N., Cottel D., Lebel P., Dallongeville J., Deeb S., Auwerx J., Amouyel P.: *A genetic polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene influences plasma leptin levels in obese humans.* *Hum. Mol. Genet.*, 1998, 7, 435–440.
 236. Robitaille J., Despres J.P., Perusse L., Vohl M.C.: *The PPAR-gamma P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: results from the Quebec Family Study.* *Clin. Genet.*, 2003, 63, 109–116.
 237. Rosmond R., Chagnon M., Bouchard C.: *The Pro12Ala PPARgamma2 gene missense mutation is associated with obesity and insulin resistance in Swedish middle-aged men.* *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2003, 19, 159–163.
 238. Vaccaro O., Mancini F.P., Ruffa G., Sabatino L., Colantuoni V., Riccardi G.: *Pro12Ala mutation in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 (PPARgamma2) and severe obesity: a case-control study.* *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000, 24, 1195–1199.
 239. Valve R., Sivenius K., Miettinen R., Pihlajamaki J., Rissanen A., Deeb S.S., Auwerx J., Uusitupa M.: *Laakso Two polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene are associated with severe overweight among obese women.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 3708–3712.
 240. Epstein L.H., Jaroni J.L., Paluch R.A., Leddy J.J., Vahue H.E., Hawk L., Wileyto E.P., Shields P.G.: *Lerman Dopamine transporter genotype as a risk factor for obesity in African-American smokers.* *Obes. Res.*, 2002, 10, 1232–1240.

241. Iwai N., Katsuya T., Mannami T., Higaki J., Ogihara T., Kokame K., Ogata J., Baba S.: *Association between SAH, an acyl-CoA synthetase gene, and hypertriglyceridemia, obesity, and hypertension*. *Circulation*, 2002, 105, 41–47.
242. Hani E.H., Clement K., Velho G., Vionnet N., Hager J., Philippi A., Dina C., Inoue H., Permutt M.A., Basdevant A., North M., Demenais F., Guy-Grand B., Froguel P.: *Genetic studies of the sulfonylurea receptor gene locus in NIDDM and in morbid obesity among French Caucasians*. *Diabetes*, 1997, 46(4), 688–694.
243. Bamshad M., Lin R.C., Law D.J., Watkins W.C., Krakoviak P.A., Moore M.E., Franceschini P., Lala R., Holmes L.B., Gebuhr T.C., Bruneau B.G., Schinzel A., Seidman J.G., Seidman C.E., Jorde L.B.: *Mutations in human TBX3 alter limb, apocrine and genital development in ulnar-mammary syndrome*. *Nat. Genet.*, 1997, 16, 311–315.
244. Bamshad M., Le T., Watkins W.S., Dixon M.E., Kramer B.E., Roeder A.D., Carey J.C., Root S., Schinzel A., Van Maldergem L., Gardner R.J., Lin R.C., Seidman C.E., Seidman J.G., Wallerstein R., Moran E., Sutphen R., Campbell C.E., Jorde L.B.: *The spectrum of mutations in TBX3: Genotype/Phenotype relationship in ulnar-mammary syndrome*. *Am. J. Hum. Genet.*, 1999, 64, 1550–1562.
245. Wollnik B., Kayserili H., Uyguner O., Tukul T., Yuksel-Apak M.: *Haploinsufficiency of TBX3 causes ulnar-mammary syndrome in a large Turkish family*. *Ann. Genet.*, 2002, 45, 213–217.
246. Behr M., Ramsden D.B., Loos U.: *Deoxyribonucleic acid binding and transcriptional silencing by a truncated c-erbAB1 thyroid hormone receptor identified in a severely retarded patient with resistance to thyroid hormone*. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82, 1081–1087.
247. Norman R.A., Bogardus C., Ravussin E.: *Linkage between obesity and a marker near the tumor necrosis factor- α locus in Pima Indians*. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 158–162.
248. Dalziel B., Gosby A.K., Richman R.M., Bryson J.M., Caterson I.D.: *Association of the TNF- α -308 G/A promoter polymorphism with insulin resistance in obesity*. *Obes. Res.*, 2002, 10, 401–407.
249. Fernandez-Real J.M., Gutierrez C., Ricart W., Casamitjana R., Fernandez-Castaner M., Vendrell J., Richart C., Soler J.: *The TNF- α gene Nco I polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat, and increased serum leptin levels*. *Diabetes*, 1997, 46, 1468–1472.
250. Herrmann S., Ricard S., Nicaud V., Mallet C., Arveiler D., Evans A., Ruidavets J., Luc G., Bara L., Parra H., Poirer O., Cambien F.: *Polymorphisms of the tumour necrosis factor- α gene, coronary heart disease and obesity*. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1998, 28, 59–66.
251. Kamizono S., Yamada K., Seki N., Higuchi T., Kimura A., Nonaka K., Itoh K.: *Susceptible locus for obese type 2 diabetes mellitus in the 5'-flanking region of the tumor necrosis factor- α gene*. *Tissue Antigens*, 2000, 55, 449–452.
252. Norman R.A., Bogardus C., Ravussin E.: *Linkage between obesity and a marker near the tumor necrosis factor- α locus in Pima Indians*. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 158–162.
253. Pausova Z., Deslauriers B., Gaudet D., Tremblay J., Kotchen T.A., Larochelle P., Cowley A.W., Hamet P.: *Role of Tumor Necrosis Factor- α Gene Locus in Obesity and Obesity-Associated Hypertension in French Canadians*. *Hypertension*, 2000, 36, 14–19.
254. Wybranska I., Malczewska-Malec M., Niedbal S., Naskalski J.W., Dembinska-Kiec A.: *The TNF- α gene NcoI polymorphism at position -308 of the promoter influences insulin resistance, and increases serum triglycerides after postprandial lipaemia in familiar obesity*. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2003, 41(4), 501–510.
255. Fernandez-Real J.M., Vendrell J., Ricart W., Broch M., Gutierrez C., Casamitjana R., Oriola J., Richart C.: *Polymorphism of the tumor necrosis factor- α receptor 2 gene is associated with obesity, leptin levels, and insulin resistance in young subjects and diet-treated type 2 diabetic patients*. *Diabetes Care*, 2000, 23, 831–837.
256. Fumeron F., Durack-Bown I., Betoulle D., Cassard-Doulier A.M., Tuzet S., Bouillaud F., Melchior J.C., Ricquier D., Apfelbaum M.: *Polymorphisms of uncoupling protein (UCP) and*

- beta 3 adrenoreceptor genes in obese people submitted to a low calorie diet.* Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 1996, 20, 1051–1054.
257. Heilbronn L.K., Kind K.L., Pancewicz E., Morris A.M., Noakes M., Clifton P.M.: *Association of -3826 G variant in uncoupling protein-1 with increased BMI in overweight Australian women.* Diabetologia, 2000, 43, 242–244.
 258. Herrmann S.M., Wang J.G., Staessen J.A., Kertmen E., Schmidt-Petersen K., Zidek W., Paul M., Brand E.: *Uncoupling protein 1 and 3 polymorphisms are associated with waist-to-hip ratio.* J. Mol. Med., 2003, 81, 327–332
 259. Esterbauer H., Schneitler C., Oberkofler H., Ebenbichler C., Paulweber B., Sandhofer F., Ladurner G., Hell E., Strosberg A.D., Patsch J.R., Krempler F., Patsch W.: *A common polymorphism in the promoter of UCP2 is associated with decreased risk of obesity in middle-aged humans.* Nat. Genet., 2001, 28, 178–183.
 260. Kogure A., Yoshida T., Sakane N., Umekawa T., Takakura Y., Kondo M.: *Synergic effect of polymorphisms in uncoupling protein 1 and beta3- adrenergic receptor genes on weight loss in obese Japanese.* Diabetologia, 1998, 41, 1399.
 261. Matsushita H., Kurabayashi T., Tomita M., Kato N., Tanaka K.: *Effects of uncoupling protein 1 and beta3-adrenergic receptor gene polymorphisms on body size and serum lipid concentrations in Japanese women.* Maturitas, 2003, 45, 39–45.
 262. Ukkola O., Tremblay A., Sun G., Chagnon Y.C., Bouchard C.: *Genetic variation at the uncoupling protein 1, 2 and 3 loci and the response to long-term overfeeding.* Eur. J. Clin. Nutr., 2001, 55, 1008–1015.
 263. Kiec-Wilk B., Wybranska I., Malczewska-Malec M., Leszczynska-Golabek L., Partyka L., Niedbal S., Jabrocka A., Dembinska-Kiec A.: *Correlation of the -3826A→G polymorphism in the promoter of the uncoupling protein 1 gene with obesity and metabolic disorders in obese families from southern Poland.* J. Physiol. Pharmacol., 2002, 53(3), 477–490.
 264. Astrup A., Toubro S., Dalgaard L.T., Urhammer S.A., Sorensen T.I.A., Pedersen O.: *Impact of the v/v 55 polymorphism of the uncoupling protein 2 gene on 24-h energy expenditure and substrate oxidation.* Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 1999, 23, 1030–1034.
 265. Cassell P.G., Neverova M., Janmohamed S., Uwakwe N., Qureshi A., McCarthy M.I., Saker P.J., Albon L., Kopelman P., Noonan K., Easlick J., Ramachandran A., Snehaltha C., Pecqueur C., Ricquier D., Warden C., Hitman G.A.: *An uncoupling protein 2 gene variant is associated with a raised body mass index but not Type II diabetes.* Diabetologia, 1999, 42, 688–692.
 266. Evans D., Minouchehr S., Hagemann G., Mann W.A., Wendt D., Wolf A., Beisiegel U.: *Frequency of and interaction between polymorphisms in the beta3-adrenergic receptor and in uncoupling proteins 1 and 2 and obesity in Germans.* Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2000, 24, 1239–1245.
 267. Walder K., Norman R., Hanson R., Schrauwen P., Neverova M., Jenkinson C., Easlick J., Warden C., Pecqueur C., Raimbault S., Ricquier D., Harper M., Silver K., Shuldiner A., Solanes G., Lowell B., Chung W., Leibel R., Pratley R., Ravussin E.: *Association between uncoupling protein polymorphisms (UCP2-UCP3) and energy metabolism obesity in Pima Indians.* Hum. Mol. Genet., 1998, 7, 1431–1435.
 268. Yanovski J.A., Diament A.L., Sovik K.N., Nguyen T.T., Li H., Sebring N.G., Warden C.H.: *Associations between uncoupling protein 2, body composition, and resting energy expenditure in lean and obese African American, white, and Asian children.* Am. J. Clin. Nutr., 2000, 71, 1405–1420.
 269. Argyropoulos G., Brown A.M., Willi S.M., Zhu J., He Y., Reitman M., Gevaio S.M., Spruill I., Garvey W.T.: *Effects of mutations in the human uncoupling protein 3 gene on the respiratory quotient and fat oxidation in severe obesity and type 2 diabetes.* Clin. Invest., 1998, 102, 1345–1351.
 270. Cassell P.G., Saker P.J., Huxtable S.J., Kousta E., Jackson A.E., Hattersley A.T., Frayling T.M., Walker M., Kopelman P.G., Ramachandran A., Snehaltha C., Hitman G.A., McCarthy

- M.I.: *Evidence that single nucleotide polymorphism in the uncoupling protein 3 (UCP3) gene influences fat distribution in women of European and Asian origin.* Diabetologia, 2000, 43, 1558–1564.
271. Halsall D., Luan J., Saker P., Huxtable S., Farooqi I., Keogh J., Wareham N., O’Rahilly S.: *Uncoupling protein 3 genetic variants in human obesity: the c-55t promoter polymorphism is negatively correlated with body mass index in a UK Caucasian population.* Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2001, 25, 472–477.
 272. Kimm S.Y., Glynn N.W., Aston C.E., Damcott C.M., Poehlman E.T., Daniels S.R., Ferrell R.E.: *Racial differences in the relation between uncoupling protein genes and resting energy expenditure.* Am. J. Clin. Nutr. 2002, 75, 714–719.
 273. Lanouette C.M., Giacobino J.P., Perusse L., Lacaille M., Yvon C., Chagnon M., Kuhne F., Bouchard C., Muzzin P., Chagnon Y.C.: *Association between uncoupling protein 3 gene and obesity-related phenotypes in the Quebec Family Study.* Mol. Med., 2001, 7, 433–441.
 274. Lanouette C.M., Chagnon Y.C., Rice T., Perusse L., Muzzin P., Giacobino J.P., Gagnon J., Wilmore J.H., Leon A.S., Skinner J.S., Rao D.C., Bouchard C.: *Uncoupling protein 3 gene is associated with body composition changes with training in HERITAGE study.* Appl. Physiol., 2002, 92, 1111–1118.
 275. Evans D., Wolf A.M., Nellesen U., Ahle S., Kortner B., Kuhlmann H.W., Beisiegel U.: *Association between polymorphisms in candidate genes and morbid obesity.* Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2001, 25, S19–S21.
 276. Otabe S., Clement K., Dubois S., Lepretre F., Pelloux V., Leibel R., Chung W., Boutin P., Guy-Grand B., Froguel P., Vasseur F.: *Mutation screening and association studies of the human uncoupling protein 3 gene in normoglycemic and diabetic morbidly obese patients.* Diabetes, 1999, 48, 206–208.
 277. Kennedy G.C.: *The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat.* Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci., 1953, 140, 578–596.
 278. Ahima R.S.: *Leptin and the neuroendocrinology of fasting.* Front. Horm. Res. 2000, 26, 42–56.
 279. Ahima R.S.: *Osei SY Neuroendocrine regulation of appetite and energy balance.* Curr. Opin. Endocrinol. Diabet., 2002, 9, 215–223.
 280. Badman M.K., Flier J.S.: *The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars.* Science, 2005, 307(5717), 1909–1914.
 281. Barsh G.S., Schwartz M.W.: *Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration.* Nature Rev. Genet., 2002, 3, 589–600.
 282. Air E.L. et al.: *Small molecule insulin mimetics reduce food intake and body weight and prevent development of obesity.* Nature Med., 2002, 8, 179–183.
 283. Jiang G., Zhang B.B.: *Glucagon and regulation of glucose metabolism.* Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2003, 284(4), E671–E678.
 284. Kabashima T., Kawaguchi T., Wadzinski B.E., Uyeda K.: *Xylulose 5-phosphate mediates glucose-induced lipogenesis by xylulose 5-phosphate-activated protein phosphatase in rat liver.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100(9), 5107–5112.
 285. Veech R.L.: *A humble hexose monophosphate pathway metabolite regulates short- and long-term control of lipogenesis.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100(10), 5578–5580.
 286. Tatoń J.: *U powszechnienie intensywnego leczenia metabolicznego cukrzycy typu 2. Molekularne i komórkowe mechanizmy działania insuliny.* Przew. Lek., 2003, 6, 4, 47–57.
 287. Bady I., Marty N., Dallaporta M., Emery M., Gyger J., Tarussio D., Foretz M., Thorens B.: *Evidence from glut2-null mice that glucose is a critical physiological regulator of feeding.* Diabetes, 2006, 55(4), 988–995.
 288. Lutz T.A., Rossi R., Althaus J., Del Prete E., Scharrer E.: *Amylin reduces food intake more potently than calcitonin gene-related peptide (CGRP) when injected into the lateral brain ventricle in rats.* Peptides, 1998, 19, 1533–1540.
 289. Guidobono F.: *Amylin and gastrointestinal activity.* Gen. Pharmacol., 1998, 31, 173–177.

290. Aronoff S.L., Berkowitz K., Shreiner B., Want L.: *Glucose metabolism and regulation: Beyond insulin and glucagon*. Diabetes Spectrum, 2004, 17, 183–190.
291. Perley M.J., Kipnis D.M.: *Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects*. J. Clin. Invest., 1967, 46, 1954–1962.
292. Yip R.G., Wolfe M.M.: *GIP biology and fat metabolism*. Life Sci., 2000, 66, 91–103.
293. Vilsboll T., Krarup T., Deacon C.F., Madsbad S., Holst J.J.: *Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients*. Diabetes, 2001, 50, 609–613.
294. Nauck M.A., Heimesaat M.M., Orskov C., Holst J.J., Ebert R., Creutzfeldt W.: *Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7–36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus*. J. Clin. Invest., 1993, 91, 301–307.
295. Lugari R., Dei Cas A., Ugolotti D., Finardi L., Barilli A.L., Ognibene C., Luciani A., Zandomenighi R., Gnudi A.: *Evidence for early impairment of glucagon-like peptide 1-induced insulin secretion in human type 2 (non insulindependent) diabetes*. Horm. Metab. Res., 2002, 34, 150–154.
296. Herrmann C., Goke R., Richter G., Fehmann H.C., Arnold R., Goke B.: *Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients*. Digestion, 1995, 56, 117–126.
297. Elliott R.M., Morgan L.M., Trefger J.A., Deacon S., Wright J., Marks V.: *Glucagon-like peptide-1 (7–36) amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post prandial and 24-h secretion patterns*. J. Endocrinol., 1993, 138, 159–166.
298. Matsuyama T., Komatsu R., Namba M., Watanabe N., Itoh H., Tarui S.: *Glucagon-like peptide-1 (7–36 amide): a potent glucagonostatic and insulinotropic hormone*. Diabetes Res. Clin. Pract., 1988, 5, 281–284.
299. Yamamoto H., Kishi T., Lee C.E., Choi B.J., Fang H., Hollenberg A.N., Drucker D.J., Elmquist J.K.: *Glucagon-like peptide-1-responsive catecholamine neurons in the area postrema link peripheral glucagon-like peptide-1 with central autonomic control sites*. J. Neurosci., 2003, 23(7), 2939–2946.
300. Grill H.J., Smith G.P.: *Cholecystokinin decreases sucrose intake in chronic decerebrate rats*. Am. J. Physiol., 1988, 254, 53–56.
301. Kohno D., Gao H.Z., Muroya S., Kikuyama S., Yada T.: *Ghrelin directly interacts with neuro-peptide-Y-containing neurons in the rat arcuate nucleus: Ca²⁺ signaling via protein kinase A and N-type channel-dependent mechanisms and cross-talk with leptin and orexin*. Diabetes, 2003, 52, 948–956.
302. Spiegelman B.M., Flier J.S.: *Obesity and the regulation of energy balance*. Cell, 2001, 104, 531–543.
303. Flier J.S., Harris M., Hollenberg A.N.: *Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring*. J. Clin. Invest., 2000, 105, 859–861.
304. Bell C.G., Walley A.J., Froguel P.: *The genetics of human obesity*. Nat. Rev. Genet., 2005, 3, 221–234.
305. Mela D.J.: *Why do we like what we like?* J. Sci. Food Agric., 2000, 81, 10–16.
306. Szczypka M.S., Rainey M.A., Kim D.S., Alaynick W.A., Marck B.T., Matsumoto A.M., Palmiter R.D.: *Feeding behavior in dopamine-deficient mice*. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96(21), 12138–12143.
307. Szczypka M.S., Mandel R.J., Donahue B.A., Snyder R.O., Leff S.E., Palmiter R.D.: *Viral gene delivery selectively restores feeding and prevents lethality of dopamine-deficient mice*. Neuron, 1999, 22(1), 167–178.
308. Szczypka M.S., Kwok K., Brot M.D., Marck B.T., Matsumoto A.M., Donahue B.A., Palmiter R.D.: *Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice*. Neuron, 2001, 30(3), 819–828.

309. Zhou Q.Y., Palmiter R.D.: *Dopamine-deficient mice are severely hypoactive, adipsic, and aphagic*. *Cell*, 1995, 83(7), 1197–1209.
310. Martel P., Fantino M.: *Influence of the amount of food ingested on mesolimbic dopaminergic system activity: a microdialysis study*. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1996, 55, 297–302.
311. Berridge K.C.: *Food reward: Brain substrates of wanting and liking*. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1995, 20, 1–25, 82.
312. Drewnowski A., Krahn D.D., Demitrack M.A., Nairn K., Gosnell B.A.: *Taste responses and preferences for sweet high-fat foods: evidence for opioid involvement*. *Physiol. Behav.*, 1992, 51, 371–379.
313. Spanagel R., Weiss F.: *The dopamine hypothesis of reward: past and current status*. *Trends Neurosci.*, 1999, 22, 521–527.
314. Mercer M.E., Holder M.D.: *Food cravings, endogenous opioid peptides, and food intake: a review*. *Appetite*, 199, 29, 325–352.
315. Rogers P.J., Smit H.J.: *Food craving and food 'addiction': a critical review of the evidence from a biopsychosocial perspective*. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2000, 66, 3–14.
316. Bassareo V., Di Chiara G.: *Modulation of feeding-induced activation of mesolimbic dopamine transmission by appetitive stimuli and its relation to motivational state*. *Eur. J. Neurosci.*, 1999, 11, 4389–4397.
317. Rolls E.T.: *The orbitofrontal cortex and reward*. *Cerebral. Cortex*, 2000, 10, 284–294.
318. Bassareo V., Di Chiara G.: *Differential influence of associative and nonassociative learning mechanisms on the responsiveness of prefrontal and accumbal dopamine transmission to food stimuli in rats fed ad libitum*. *J. Neurosci.*, 1997, 17, 851–861.
319. Saelens B.E., Epstein L.H.: *Reinforcing value of food in obese and non-obese women*. *Appetite*, 1996, 27, 41–50.
320. Wang G.J., Volkow N.D., Logan J., Pappas N.R., Wong C.T., Zhu W., Netusil N., Fowler J.S.: *Brain dopamine and obesity*. *Lancet*, 2001, 357, 354–357.
321. Nasser J.: *Taste, food intake and obesity*. *Obes. Rev.*, 2001, 2, 213–218.
322. Flier J.S.: *Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic*. *Cell*, 2004, 116(2), 337–350.
323. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M.: *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. *Nature*, 1994, 372(6505), 425–432.
324. Lee G.H., Proenca R., Montez J.M., Carroll K.M., Darvishzadeh J.G., Lee J.I., Friedman J.M.: *Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice*. *Nature*, 1996, 379(6566), 632–635.
325. Tartaglia L.A., Dembski M., Weng X., Deng N., Culpepper J., Devos R., Richards G.J., Campfield L.A., Clark F.T., Deeds J., Muir C., Sanker S., Moriarty A., Moore K.J., Smutko J.S., Mays G.G., Wool E.A., Monroe C.A., Tepper R.I.: *Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R*. *Cell*, 1995, 83(7), 1263–1271.
326. Kieffer T.J., Heller R.S., Habener J.F.: *Leptin receptors expressed on pancreatic beta-cells*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1996, 224(2), 522–527.
327. Cao G.Y., Considine R.V., Lynn R.B.: *Leptin receptors in the adrenal medulla of the rat*. *Am. J. Physiol.*, 1997, 273, 448–452.
328. Golden P.L., Maccagnan T.J., Pardridge W.M.: *Human blood-brain barrier leptin receptor. Binding and endocytosis in isolated human brain microvessels*. *J. Clin. Invest.*, 1997, 99(1), 14–18.
329. Friedman J.M., Halaas J.L.: *Leptin and the regulation of body weight in mammals*. *Nature*, 1998, 395, 763–770.
330. Ahima R.S., Saper C.B., Flier J.S. et al.: *Leptin regulation of neuroendocrine systems*. *Front. Neuroendocrinol.*, 2000, 21, 263–307.
331. Rosenbaum M., Leibel R.L.: *The physiology of body weight regulation: relevance to the etiology of obesity in children*. *Pediatrics*, 1998, 101, 525–539.

332. Cunningham M.J., Clifton D.K., Steiner R.A.: *Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms*. Biol. Reprod., 1999, 60(2), 216–222.
333. Reidy S.P., Weber J.-M.: *Leptin: an essential regulator of lipid metabolism*. Comp. Biochem. Physiol., Part A, 2000, 125, 285–297.
334. Shintani M., Ikegami H., Fujisawa T., Kawaguchi Y., Ohishi M., Katsuya T., Higaki J., Shimamoto K., Ogihara T.: *Leptin gene polymorphism is associated with hypertension independent of obesity*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002, 87(6), 2909–2912.
335. Li W.D., Reed D.R., Lee J.H. et al.: *Sequence variants in the 5' flanking region of the leptin gene are associated with obesity in women*. Ann. Hum. Genet., 1999, 63, 227–234.
336. Jiang Y., Wilk J.B., Borecki I. et al.: *Common variants in the 5' region of the leptin gene are associated with body mass index in men from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study*. Am. J. Hum. Genet., 2004, 75, 220–230.
337. Agata J., Masuda A., Takada M., Higashiura K., Murakami H., Miyazaki Y., Shimamoto K.: *High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension*. Am. J. Hypertens., 1997, 10, 1171–1174.
338. Suter P.M., Locher R., Hasler E., Vetter W.: *Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension?* Am. J. Hypertens., 1998, 11, 1305–1311.
339. Takizawa H., Ura N., Shimamoto K., Wang L., Higashiura K., Takagi S., Takada M., Togashi N., Nakano M., Hayashi Y., Shimamoto K.: *Gender difference in the relationships among hyperleptinemia, hyperinsulinemia, and hypertension*. Clin. Exp. Hypertens., 2001, 23, 357–368.
340. Seeman P., Van Tol H.H.: *Dopamine receptor pharmacology*. Trends Pharmacol. Sci., 1994, 15, 264–270.
341. Small D.M., Jones-Gotman M., Dagher A.: *Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers*. Neuroimage, 2003, 19(4), 1709–1715.
342. Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J.S., Logan J., Jayne M., Franceschi D., Wong C., Gatley S.J., Gifford A.N., Ding Y.S., Pappas N.: *„Nonhedonic” food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect*. Synapse, 2002, 44(3), 175–180.
343. Volkow N.D., Wang G.J., Maynard L., Jayne M., Fowler J.S., Zhu W., Logan J., Gatley S.J., Ding Y.S., Wong C., Pappas N.: *Brain dopamine is associated with eating behaviors in humans*. Int. J. Eat. Disord., 2003, 33(2), 136–142.
344. Tataranni P.A., Baier L., Jenkinson C., Harper I., Del Parigi A., Bogardus C.: *A Ser311Cys mutation in the human dopamine receptor D2 gene is associated with reduced energy expenditure*. Diabetes, 2001, 50(4), 901–904.
345. Thomas G.N., Tomlinson B., Critchley J.A.: *Modulation of blood pressure and obesity with the dopamine D2 receptor gene TaqI polymorphism*. Hypertension, 2000, 36(2), 177–182.
346. Thomas G.N., Critchley J.A., Tomlinson B., Cockram C.S., Chan J.C.: *Relationships between the taqI polymorphism of the dopamine D2 receptor and blood pressure in hyperglycaemic and normoglycaemic Chinese subjects*. Clin. Endocrinol., 2001, 55(5), 605–611.
347. Wybrańska I., Malczewska-Malec M., Kieć-Wilk B., Zdzienicka A., Niedbał S., Gruca A., Dembińska-Kieć A.: *Research on genetic aspects of obesity in south Poland*. Przegl. Epidemiol., 2002, 56, Supl.: *Conference on Molecular Epidemiology in Preventive Medicine-Achievements and New Challenges*, Kraków, 2002 June 20–22, 181–194; *Molecular Epidemiology in Preventive Medicine*, W.J. Jędrychowski, F.P. Perera, U. Maugeri (eds), International Center for Studies and research in Biomedicine in Luxemburg, 2003, 81–93.
348. Beck B., *Neuropeptides and Obesity*. Nutrition, 2000, 16, 916–923.
349. Li W.D., Joo E.J., Furlong E.B., Galvin M., Abel K., Bell C.J., Price R.A.: *Melanocortin 3 receptor (MC3-R) gene variants in extremely obese women*. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2000, 24(2), 206–210.

350. Hani E.H., Dupont S., Durand E., Dina C., Gallina S., Gantz I., Froguel P.: *Naturally occurring mutations in the melanocortin receptor 3 gene are not associated with type 2 diabetes mellitus in French Caucasians*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 2895–2898.
351. Wong J., Love D.R., Kyle C., Daniels A., White M., Stewart A.W., Schnell A.H., Elston R.C., Holdaway I.M., Mountjoy K.G.: *Melanocortin-3 receptor gene variants in a Maori kindred with obesity and early onset type 2 diabetes*. Diabetes Res. Clin. Pract., 2002, 58, 61–71.
352. Rosmond R.: *Association studies of genetic polymorphisms in central obesity: a critical review*. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2003, 27(10), 1141–1151.
353. van Baak M.A.: *The peripheral sympathetic nervous system in human obesity*. Obes. Rev., 2001, 2(1), 3–14.
354. Alexander S.P.H., Mathie A., Peters J.A., *Adrenoceptors, β* . In: *Guide to Receptors and Channels*. Br. J. Pharmacol., 2004, 141, 10.
355. Malinowska B., Kozłowska H., Zakrzewska A., Kwolek G. *Receptory β -adrenergiczne w układzie krążenia. Udział niewrażliwych na propranolol receptorów β -adrenergicznych w regulacji układu krążenia*. Kardiol. Pol., 2005, 63, 4 (Supl. 2), 399–408.
356. Green S.A., Turki J., Innis M., Liggett S.B.: *Aminotherminal polymorphism of the human beta2 adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties*. Biochemistry, 1994, 33, 9414–9419.
357. Green S.A., Turki J., Hall L.P.: *Liggett. Implications of genetic variability of human β 2-adrenergic receptor structure*. Pulm. Pharmacol., 1995, 8, 1–10.
358. Perkins J.P.: *The beta-adrenergic receptors*. Humana Press, Clifton, New Jersey, 1991.
359. Corbalan M.S., Marti A., Forga L., Martinez-Gonzalez M.A., Martinez J.A.: *The risk of obesity and the Trp64Arg polymorphism of the beta(3)-adrenergic receptor: effect modification by age*. Ann. Nutr. Metab., 2002, 46(3–4), 152–158.
360. Jeyasingam C.L., Bryson J.M., Caterson I.D., Yue D.K., Donnelly R.: *Expression of the beta 3-adrenoceptor gene polymorphism (Trp64Arg) in obese diabetic and non-diabetic subjects*. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1997, 24(9–10), 733–735.
361. Oizumi T., Daimon M., Saitoh T., Kameda W., Yamaguchi H., Ohnuma H., Igarashi M., Eguchi H., Manaka H., Tominaga M., Kato T.: *Funagata Diabetes Study. Genotype Arg/Arg, but not Trp/Arg, of the Trp64Arg polymorphism of the beta(3)-adrenergic receptor is associated with type 2 diabetes and obesity in a large Japanese sample*. Diabetes Care, 2001, 24(9), 1579–1583.
362. Marti A., Corbalan M.S., Martinez-Gonzalez M.A., Martinez J.A.: *TRP64ARG polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene and obesity risk: effect modification by a sedentary lifestyle*. Diabetes Obes. Metab., 2002, 4(6), 428–430.
363. McFarlane-Anderson N., Bennett F., Wilks R., Howell S., Newsome C., Cruickshank K., Forrester T.: *The Trp64Arg mutation of the beta3-adrenergic receptor is associated with hyperglycemia and current body mass index in Jamaican women*. Metabolism, 1998, 47(5), 617–621.
364. Ongphiphadhanakul B., Rajatanavin R., Chanprasertyothin S., Piaseu N., Chailurkit L., Komindr S., Bunnag P., Puavilai G.: *Relation of beta3-adrenergic receptor gene mutation to total body fat but not percent body fat and insulin levels in Thais*. Metabolism, 1999, 48(5), 564–567.
365. Strazzullo P., Iacone R., Siani A., Cappuccio F.P., Russo O., Barba G., Barbato A., D'Elia L., Trevisan M., Farinaro E.: *Relationship of the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenoceptor gene to central adiposity and high blood pressure: interaction with age. Cross-sectional and longitudinal findings of the Olivetti Prospective Heart Study*. J. Hypertens., 2001, 19(3), 399–406.
366. Thomas G.N., Tomlinson B., Chan J.C., Young R.P., Critchley J.A.: *The Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene and obesity in Chinese subjects with components of the metabolic syndrome*. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2000, 24(5), 545–551.

367. Xinli W., Xiaomei T., Meihua P., Song L.: *Association of a mutation in the beta3-adrenergic receptor gene with obesity and response to dietary intervention in Chinese children.* Acta Paediatr., 2001, 90(11), 1233–1237.
368. Klingenberg M.: *Thermogenic mechanisms in brown fat.* Physiol. Rev., 1984, 64, 1–64.
369. Cinti S., Zancanaro C., Sbarbati A., Cicolini M., Vogel P., Ricquier D., Fakan S.: *Immunoelectron microscopical identification of the uncoupling protein in brown adipose tissue mitochondria.* Biol. Cell, 1989, 67, 359–362.
370. Garruti G., Ricquier D.: *Analysis of uncoupling protein and its mRNA in adipose tissue deposits of adult humans.* Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 1992, 16, 383–390.
371. Harper J.A., Dickinson K., Brand M.D.: *Mitochondrial uncoupling as a target for drug development for the treatment of obesity.* Obes. Rev., 2001, 2, 255–265.
372. Henningfield M.F., Swick R.W.: *Immunochemical detection and quantitation of brown adipose tissue uncoupling protein.* Biochem. Cell Biol., 1987, 65, 245–251.
373. Lean M.E., Branch W.J., James W.P., Jennings G., Ashwell M.: *Measurement of rat brown-adipose-tissue mitochondrial uncoupling protein by radioimmunoassay: increased concentration after cold acclimation.* Biosci. Rep., 1983, 3, 61–71.
374. Ricquier D., Barlet J.P., Garel J.M., Combes-George M., Dubois M.P.: *An immunological study of the uncoupling protein of brown adipose tissue mitochondria.* Biochem. J., 1983, 210, 859–866.
375. Strosberg A.D., Pietri-Rouxel F.: *Function and regulation of the β 3-adrenoceptor.* Trends Pharmacol. Sci., 1996, 17, 373–381.
376. Pecqueur C., Alves-Guerra M.C., Gelly C., Levi-Meyrueis C., Couplan E., Collins S., Ricquier D., Bouillaud F., Miroux B.: *Uncoupling Protein 2, in vivo distribution, induction upon oxidative stress, and evidence for translational regulation.* J. Biol. Chem., 2001, 276, 8705–8712.
377. Sivitz W.L., Fink B.D., Donohoue P.A.: *Fasting and leptin modulate adipose and muscle uncoupling protein: divergent effects between messenger ribonucleic acid and protein expression.* Endocrinology, 1999, 140, 1511–1519.
378. Klaus S., Casteilla L., Bouillaud F., Ricquier D.: *The uncoupling protein UCP: a membraneous mitochondrial ion carrier exclusively expressed in brown adipose tissue.* Int. J. Biochem., 1991, 23, 791–801.
379. Loncar D.: *Development of thermogenic adipose tissue.* Int. J. Dev. Biol., 1991, 35, 321–333.
380. Seydoux J., Giacobino J.P., Girardier L.: *Impaired metabolic response to nerve stimulation in brown adipose tissue of hypothyroid rats.* Mol. Cell Endocrinol., 1982, 25, 213–226.
381. Rabelo R., Reyes C., Schiffman A., Silva J.E.: *Interactions among receptors, thyroid hormone response elements, and ligands in the regulation of the rat uncoupling protein gene expression by thyroid hormone.* Endocrinol., 1996, 137, 3478–3487.
382. Rehnmark S., Bianco A.C., Kieffer J.D., Silva J.E.: *Transcriptional and posttranscriptional mechanisms in uncoupling protein mRNA response to cold.* Am. J. Physiol., 1992, 262, 58–67.
383. Moriscot A., Rabelo R., Bianco A.C.: *Corticosterone inhibits uncoupling protein gene expression in brown adipose tissue.* Am. J. Physiol., 1993, 265, 81–87.
384. Hamann A., Flier J.S., Lowell B.B.: *Decreased brown fat markedly enhances susceptibility to diet-induced obesity, diabetes, and hyperlipidemia.* Endocrinology, 1996, 137, 21–29.
385. Kopecky J., Rossmesl M., Hodny Z., Syrový I., Horáková M., Kolarová P.: *Reduction of dietary obesity in aP2-Ucp transgenic mice: mechanism and adipose tissue morphology.* Am. J. Physiol., 1996, 270, 776–786.
386. Lowell B.B., S-Susulic V., Hamann A., Lawitts J.A., Himms-Hagen J., Boyer B.B., Kozak L.P., Flier J.S.: *Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue.* Nature, 1993, 366(6457), 740–742.
387. Oppert J.M., Vohl M.C., Chagnon M., Dionne F.T., Cassard-Doulcier A.M., Ricquier D., Perusse L., Bouchard C.: *DNA polymorphism in the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat.* Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 1994, 18, 526–531.

388. Cassard-Doulier A.M., Bouillaud F., Chagnon M., Gelly C., Dionne F.T., Oppert J.M., Bouchard C., Chagnon Y., Ricquier D.: *The Bcl I polymorphism of the human uncoupling protein (ucp) gene is due to a point mutation in the 5'-flanking region*. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1996, 20, 278–279.
389. Rabelo R., Reyes C., Schiffman A., Silva J.E.: *A complex retinoic acid response element in the uncoupling protein gene defines a novel role for retinoids in thermogenesis*. *Endocrinology*, 1996, 137, 3488–3496.
390. Geloan A., Trayhurn P.: *Regulation of the level of uncoupling protein in brown adipose tissue by insulin requires the mediation of the sympathetic nervous system*. *FEBS Lett.*, 1990, 16, 267, 265–267.
391. Burcelin R., Kande J., Ricquier D., Girard J.: *Changes in uncoupling protein and GLUT4 glucose transporter expressions in interscapular brown adipose tissue of diabetic rats: relative roles of hyperglycaemia and hypoinsulinaemia*. *Biochem. J.*, 1993, 1, 291, 109–113.
392. Geloan A., Trayhurn P.: *Regulation of the level of uncoupling protein in brown adipose tissue by insulin*. *Am. J. Physiol.*, 1990, 258, 418–424.
393. Oberkofler H., Dallinger G., Liu Y.M., Hell E., Krempler F., Patsch W.: *Uncoupling protein gene: quantification of expression levels in adipose tissues of obese and non-obese humans*. *J. Lipid Res.*, 1997, 38, 2125–2133.
394. Urhammer S.A., Fridberg M., Sorensen T.I., Echwald S.M., Andersen T., Tybjaerg-Hansen A., Clausen J.O., Pedersen O.: *Studies of genetic variability of the uncoupling protein 1 gene in Caucasian subjects with juvenile-onset obesity*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82, 4069–4074.
395. Clement K., Ruiz J., Cassard-Doulier A.M., Bouillaud F., Ricquier D., Basdevant A., Guy-Grand B., Froguel P.: *Additive effect of A→G (–3826) variant of the uncoupling protein gene and the Trp64Arg mutation of the beta 3-adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity*. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1996, 20, 1062–1066.
396. Gagnon J., Lago F., Chagnon Y.C., Perusse L., Naslund I., Lissner L., Sjoström L., Bouchard C.: *DNA polymorphism in the uncoupling protein 1 (UCP1) gene has no effect on obesity related phenotypes in the Swedish Obese Subjects cohorts*. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1998, 22, 500–505.
397. Urhammer S.A., Hansen T., Borch-Johnsen K., Pedersen O.: *Studies of the synergistic effect of the Trp/Arg64 polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene and the –3826 A→G variant of the uncoupling protein-1 gene on features of obesity and insulin resistance in a population-based sample of 379 young Danish subjects*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 3151–3154.
398. Schaffler A., Palitzsch K.D., Watzlawek E., Drobnik W., Schwer H., Scholmerich J., Schmitz G.: *Frequency and significance of the A→G (–3826) polymorphism in the promoter of the gene for uncoupling protein-1 with regard to metabolic parameters and adipocyte transcription factor binding in a large population-based Caucasian cohort*. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1999, 29, 770–779.
399. Hollenberg C.H.: *The origin and glyceride distribution of fatty acids in rat adipose tissue*. *J. Clin. Invest.*, 1966, 45, 205–216.
400. Shrago E., Spennetta T., Gordon E.: *Fatty acid synthesis in human adipose tissue*. *J. Biol. Chem.*, 1969, 244, 2761–2766.
401. Luyckx F.H., Scheen A.J., Proenza A.M., Strosberg A.D., Lefebvre P.J., Gielen J.E.: *Influence of the A→G (–3826) uncoupling protein-1 gene (UCP1) variant on the dynamics of body weight before and after gastroplasty in morbidly obese subjects*. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1998, 22(12), 1244–1245.
402. Esterbauer H., Oberkofler H., Liu Y.M., Breban D., Hell E., Krempler F., Patsch W.: *Uncoupling protein-1 mRNA expression in obese human subjects: the role of sequence variations at the uncoupling protein-1 gene locus*. *J. Lipid Res.*, 1998, 39, 834–844.
403. Borensztajn J., Getz G.S.: *The contribution of lipogenesis in situ to the accumulation of fat by rat adipose tissue*. *Biochim. Biophys. Acta*, 1972, 280(1), 86–93.

404. Ong J.M., Kern P.A.: *The role of glucose and glycosylation in the regulation of lipoprotein lipase synthesis and secretion in rat adipocytes*. J. Biol. Chem., 1989, 264(6), 3177–3182.
405. Pykalisto O.J., Smith P.H., Brunzell J.D.: *Determinants of human adipose tissue lipoprotein lipase. Effect of diabetes and obesity on basal- and diet-induced activity*. J. Clin. Invest., 1975, 56(5), 1108–1117.
406. Eckel R.H.: *Lipoprotein lipase: a multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases*. N. Engl. J. Med., 1989, 320, 1060–1068.
407. Sadur C.N., Eckel R.H.: *Insulin stimulation of adipose tissue lipoprotein lipase. Use of the euglycemic clamp technique*. J. Clin. Invest., 1982, 69(5), 1119–1125.
408. Ordovas J.M., Civeira F., Genest J. Jr et al.: *Restriction fragment length polymorphisms of the apolipoprotein AI, CIII, AIV gene locus. Relationship with lipids, apolipoproteins, and premature coronary artery disease*. Artherosclerosis, 1991, 87, 75–86.
409. Coppack S.W., Jensen M.D., Miles J.M.: *In vivo regulation of lipolysis in humans*. J. Lipid Res., 1994, 35, 177–193.
410. Renold A.E., Cahill G.F., eds. Section 5, *Adipose tissue*. Handbook of Physiology, Washington, American Physiological Society, 1965.
411. Diraison F., Beylot M.: *Role of human liver lipogenesis and reesterification in triglycerides secretion and in FFA reesterification*. Am. J. Physiol., 1998, 274, 321–327.
412. Wilson J.P., Gutman R., Galton D.J.: *Comparison of free fatty acid and glyceride fatty acid uptake by human adipose tissue*. Metabolism, 1973, 22, 913–921.
413. Greenwood M.R.C.: *The relationship of enzyme activity to feeding behavior in rats: lipoprotein lipase as the metabolic gatekeeper*. Int. J. Obes., 1985, 9 (Suppl. 1), 67–70.
414. Simsolo R.B., Ong J.M., Saffari B., Kern P.A.: *Effect of improved control on the expression of lipoprotein lipase in human adipose tissue*. J. Lipid Res., 1992, 33, 89–95.
415. Ong J.M., Simsolo R.B., Saghizadeh M., Pauer A., Kern P.A.: *The expression of lipoprotein lipase in rat muscle: regulation by feeding and hypothyroidism*. J. Lipid Res., 1994, 35, 1542–1551.
416. Diraison F., Yankah V., Letexier D., Dusserré E., Jones P., Beylot M.: *Differences in the regulation of adipose tissue and liver lipogenesis by carbohydrates in humans*. J. Lipid Res., 2003, 44, 846–853.
417. Faix D., Neese R., Kletke C. et al.: *Quantification of menstrual and diurnal periodicities in rates of cholesterol and fat synthesis in humans*. J. Lipid Res., 1993, 34, 2063–2075.
418. Hellerstein M., Christiansen M., Kaempfer S. et al.: *Measurement of de novo lipogenesis in humans using stable isotopes*. J. Clin. Invest., 1991, 87, 1841–1852.
419. Large V., Arner P.: *Regulation of lipolysis in human. Importance for obesity, NIDDM and hyperlipidemia*. Diabet. Metabol., 1998, 24, 409–418.
420. Abumrad N.A., El-Maghrabi M.R., Amri E.Z., Lopez E., Grimaldi P.A.: *Cloning of a rat adipocyte membrane protein implicated in binding or transport of long-chain fatty acids that is induced during preadipocyte differentiation*. J. Biol. Chem., 1993, 268, 17665–17668.
421. Schaffer J.E., Lodish H.F.: *Expression cloning and characterization of a novel adipocytes long chain fatty acid transport protein*. Cell, 1994, 79, 427–436.
422. Isola L.M., Zhou S.L., Kiang C.L., Stump D.D., Bradbury M.W., Berk P.D.: *3T3 fibroblasts transfected with a cDNA for mitochondrial aspartate aminotransferase express plasma membrane fatty acid-binding protein and saturable fatty acid uptake*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92(21), 9866–9870.
423. Sparkes R.S., Zollman S., Klisak I., Kirchgessner T.G., Komaromy M.C., Mohandas T., Schotz M.C., Lusis A.J.: *Human genes involved in lipolysis of plasma lipoproteins: mapping of loci for lipoprotein lipase to 8p22 and hepatic lipase to 15q21*. Genomics, 1987, 1(2), 138–144.
424. Wion K.L., Kirchgessner T.G., Lusis A.J., Schotz M.C., Lawn R.M.: *Human lipoprotein lipase complementary DNA sequence*. Science, 1987, 235(4796), 1638–1641.
425. Deeb S.S., Peng R.L.: *Structure of the human lipoprotein lipase gene*. Biochemistry, 1989, 28, 4131–4135.

426. Mitchell R.J., Earl L., Bray P., Fripp Y.J., Williams J.: *DNA polymorphisms at the lipoprotein lipase gene and their association with quantitative variation in plasma high-density lipoproteins and triglycerides*. Hum. Biol., 1994, 66, 383–397.
427. Nickerson D.A., Taylor S.L., Weiss K.M., Clark A.G., Hutchinson R.G., Stengard J., Salomaa V., Vartiainen E., Boerwinkle E., Sing C.F.: *DNA sequence diversity in a 9.7-kb region of the human lipoprotein lipase gene*. Nat. Genet., 1998, 19(3), 233–240.
428. Brunzell J.D., Austin M.A.: *Plasma triglyceride levels and coronary disease*. N. Engl. J. Med., 1989, 11, 320(19), 1273–1275.
429. Heinzmann C., Ladias J., Antonarakis S., Kirchgessner T., Schotz M., Lusis A.J.: *RFLP for the human lipoprotein lipase (LPL) gene: HindIII*. Nucl. Acids Res., 1987, 15(16), 6763.
430. Ahn Y.I., Ferrell R.E., Hamman R.F., Kamboh M.I.: *Association of lipoprotein lipase gene variation with the physiological components of the insulin-resistance syndrome in the population of the San Luis Valley, Colorado*. Diabetes Care, 1993, 16(11), 1502–1506.
431. Chamberlain J.C., Thorn J.A., Oka K., Galton D.J., Stocks J.: *DNA polymorphisms at the lipoprotein lipase gene: associations in normal and hypertriglyceridaemic subjects*. Atherosclerosis, 1989, 79(1), 85–91.
432. Heinzmann C., Kirchgessner T., Kwiterovich P.O., Ladias J.A., Derby C., Antonarakis S.E., Lusis A.J.: *DNA polymorphisms haplotypes of the human lipoprotein lipase gene: possible associations with high-density lipoprotein levels*. Hum. Genet., 1991, 86, 578–584.
433. Humphries S.E., Nicaud V., Margalef J., Tiret L., Talmud P.J.: *Lipoprotein lipase gene variation is associated with a paternal history of premature coronary artery disease and fasting and postprandial plasma triglycerides: the European Atherosclerosis Research Study (EARS)*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1998, 18(4), 526–534.
434. Mattu R.K., Needham E.W., Morgan R., Rees A., Hackshaw A.K., Stocks J., Elwood P.C., Galton D.J.: *DNA variants at the LPL gene locus associate with angiographically defined severity of atherosclerosis and serum lipoprotein levels in a Welsh population*. Arterioscler. Thromb., 1994, 14(7), 1090–1097.
435. Wang X.L., McCredie R.M., Wilcken D.E.: *Common DNA polymorphisms at the lipoprotein lipase gene. Association with severity of coronary artery disease and diabetes*. Circulation, 1996, 93(7), 1339–1345.
436. Fisher R.M., Humphries S.E., Talmud P.J.: *Common variation in the lipoprotein lipase gene: effects on plasma lipids and risk of atherosclerosis*. Atherosclerosis, 1997, 135(2), 145–159.
437. Vohl M.-C., Lamarche B., Moorjani S., Prud'homme D., Nadeau A., Bouchard C., Lupien P.-J., Després J.-P.: *The Lipoprotein Lipase HindIII Polymorphism Modulates Plasma Triglyceride Levels in Visceral Obesity*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1995, 15, 714–720.
438. Gerdes C., Gerdes L.U., Hansen P.S., Faergeman O.: *Polymorphisms in the Lipoprotein Lipase Gene and Their Associations With Plasma Lipid Concentrations in 40-Year-Old Danish Men*. Circulation, 1995, 92, 1765–1769.
439. Larson I., Hoffmann M.M., Ordovas J.M., Schaefer E.J., März W., Kreuzer J.: *The Lipoprotein Lipase HindIII Polymorphism: Association with Total Cholesterol and LDL-Cholesterol, but not with HDL and Triglycerides in 342 Females*. Clin. Chem., 1999, 45, 963–968.
440. Dammerman M., Sandkuijl L.A., Halaas J.L., Chung W., Breslow J.L.: *An apolipoprotein CIII haplotype protective against hypertriglyceridemia is specified by promoter and 3' untranslated region polymorphisms*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993, 90(10), 4562–4566.
441. Breslow J.L.: *Genetics of lipoprotein disorders*. Circulation, 1993, 87, 16–21.
442. Li W.W., Dammerman M.M., Smith J.D., Metzger S., Breslow J.L., Leff T.: *Common Genetic Variation in the Promoter of the Human apo CIII Gene Abolishes Regulation by Insulin and May Contribute to Hypertriglyceridemia*. J. Clin. Invest., 1995, 96, 2601–2605.
443. Mead J.R., Cryer A., Ramji D.P.: *Lipoprotein lipase, a key role in atherosclerosis?* FEBS Lett., 1999, 462(1–2), 1–6.

444. Zeng Q., Dammerman M., Takada Y., Matsunaga A., Breslow J.L., Sasaki J.: *An apolipoprotein CIII marker associated with hypertriglyceridemia in Caucasians also confers increased risk in a west Japanese population.* Hum. Genet., 1994, 95, 371–375.
445. Espino-Montoro A., Barrios-Artillo M., López-Chozas J.M., Cayuela A., Stiefel P., Villar J.: *Influence of polymorphism (RFLP-sstI) at the apolipoprotein C-III gene locus on the lipoprotein metabolism and insulin resistance in essential hypertensive patients. Interaction between gender and genetic polymorphism.* Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis., 2003, 13(4), 194–201.
446. Hoffer M.J.V., Sijbrands E.J.G., de Man F.H.A.F., Havekes L.M., Smelt A.H.M. Frants R.R.: *Increased risk for endogenous hypertriglyceridemia is associated with an apolipoprotein CIII haplotype specified by the SstI polymorphism.* Eur. J. Clin. Invest., 1998, 28, 807–812.
447. Shoulders C.C., Grantham T.T., North J.D., Gaspardone A., Tomai F., de Fazio A., Versaci F., Gioffre P.A., Cox N.J.: *Hypertriglyceridemia and the apolipoprotein CIII gene locus: lack of association with the variant insulin response element in Italian school children.* Hum. Genet., 1996, 98(5), 557–566.
448. Hermann T., Buchkremer F., Gosch I., Hall A.M., Bernlohr D.A., Stremmel W.: *Mouse fatty acid transporter protein 4 (FATP4): characterization of the gene and functional assessment as a very long chain acyl-CoA synthetase.* Gene, 2001, 270, 31–40.
449. Bonen A., Luiken J.J.F.P., Arumugam Y., Glatz J.F.C., Tandon N.N.: *Acute regulation of fatty acid uptake involves the cellular redistribution of fatty acid translocase.* J. Biol. Chem., 2000, 275, 14501–14508.
450. Dyck D.J., Steinberg G., Bonen A.: *Insulin increase FFA uptake and esterification but reduces lipid utilization in isolated contracting muscle.* Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2001, 281, 600–607.
451. Muoio D.M., Dohm G.L., Tapscott E.B., Coleman R.A.: *Leptin opposes insulin's effects on fatty acid partitioning in muscles isolated from obese ob/ob mice.* Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 1999, 276, 913–921.
452. Damcott C.M., Feingold E., Moffett S.P., Barmada M.M., Marshall J.A., Hamman R.F., Ferrell R.E.: *Variation in the FABP2 promoter alters transcriptional activity and is associated with body composition and plasma lipid levels.* Hum. Genet., 2003, 112(5–6), 610–616.
453. Acton S., Osgood D., Donoghue M., Corella D., Pocovi M., Cenarro A., Mozas P., Keilty J., Squazzo S., Woolf E.A., Ordovas J.M.: *Association of Polymorphisms at the SR-BI Gene Locus With Plasma Lipid Levels and Body Mass Index in a White Population.* Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1999, 19, 1734–1743.
454. Pérez-Martínez P., López-Miranda J., Ordovás J.M., Bellido C., Marín C., Gómez P., Paniagua J.A., Moreno J.A., Fuentes F. Pérez-Jiménez F.: *Postprandial lipemia is modified by the presence of the polymorphism present in the exon 1 variant at the SR-BI gene locus.* J. Mol. Endocrinol., 2004, 32, 237–245.
455. Ordovas J.M., Cupples L.A., Corella D., Otvos J.D., Osgood D., Martinez A., Lahoz C., Coltell O., Wilson P.W.F., Schaefer E.J.: *Association of Cholesteryl Ester Transfer Protein-TaqIB Polymorphism With Variations in Lipoprotein Subclasses and Coronary Heart Disease Risk. The Framingham Study Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2000, 20, 1323–1329.*
456. Bernard S., Moulin P., Lagrost L, Picard S., Elchebly M., Ponsin G., Chapuis F., Berthezène F.: *Association between plasma HDL-cholesterol concentration and Taq1B CETP gene polymorphism in non-insulin-dependent diabetes mellitus.* J. Lipid Res., 1998, 39, 59–65.
457. van der Poll T., Romijn J.A., Endert E. et al.: *Tumor necrosis factor mimics the metabolic response to acute infection in healthy humans.* Am. J. Physiol., 1991, 261, 457–465.
458. Nilsson J., Jovinge S., Niemann A., Reneland R., Lithell H.: *Relation between plasma tumor necrosis factor- α and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus.* Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1998, 18, 1199–1202.
459. Hotamisligil G., Arner P., Caro J., Atkinson R., Spiegelman B.: *Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance.* J. Clin. Invest., 1995, 95, 2409–2415.

460. Saghizadeh M., Ong J., Garvey W., Henry R., Kern P.: *The expression of TNF alpha by human muscle: relationship to insulin resistance*. J. Clin. Invest., 1996, 97, 1111–1116.
461. Boden G.: *Pathogenesis of type2 diabetes. Insulin resistance*. Endocrinol. Metab. Clin. North Am., 2001, 30, 801–815.
462. Kroeger K.M., Carville K.S., Abraham L.J.: *The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription*. Mol. Immunol., 1997, 34, 391–399.
463. Wilson A., Symons J., McDowell T., McDevitt H., Duff G.: *Effects of a polymorphism in human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1997, 94, 3195–3199.
464. Deja G., Jarosz-Chobot P., Polanska J., Sickness U., Malecka-Tendera E.: *Is the Association Between TNF-alpha-308 A Allele and DMT1 Independent of HLA-DRB1, DQB1 Alleles?* Mediators Inflamm., 2006, 2006, 1–7.
465. Koch M., Rett K., Volk A. et al.: *The tumor necrosis factor alpha -238 G 3 A and -308 G 3 A promotor polymorphisms are not associated with insulin sensitivity and insulin secretion in young healthy relatives of type 2 diabetic patients*. Diabetologia, 2000, 43, 181–184.
466. Rasmussen S.K., Urhammer S.A., Jensen J.N. et al.: *The -238 and -308 G3A polymorphisms of the tumor necrosis factor alpha gene promoter are not associated with features of the insulin resistance syndrome or altered birth weight in Danish Caucasians*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, 85, 1731–1734.
467. Lofgren P., van Harmelen V., Reynisdottir S. et al.: *Secretion of tumor necrosis factor-alpha shows a strong relationship to insulin-stimulated glucose transport in human adipose tissue*. Diabetes, 2000, 49, 688–692.
468. Brand E., Schorr U., Kunz I. et al.: *Tumor necrosis factor alpha-308 G/A polymorphism in obese Caucasians*. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2001, 25, 581–585.
469. van Buskirk A.M., de Nagel D.C., Gualardi L.E.: *Cellular and subcellular distribution of PBP 72/74, a peptide-binding proteins that plays a role in antigen processing*. J. Immunol., 1991, 146, 500–506.
470. Ribeiro S.P., Villar J., DeHoyos A., Slutsky A.S.: *Heat stress decreases tumor necrosis factor release in LPS-stimulated alveolar macrophages*. Am. Rev. Respir. Dis., 1993, 147, A229.
471. Hall T.J.: *Role of HSP70 in cytokine production*. Experientia, 1995, 50, 1048–1053.
472. Henics T., Zimmer C.: *RNA delivery by heat shock protein-70 into mammalian cells: A preliminary study*. Cell Biol. Int., 2006, 30(5), 480–484.
473. Sargent C.A., Dunham I., Trowsdale J., Campbell R.D.: *Human major histocompatibility complex contains genes for the major heat shock protein HSP70*. Proc. Natl. Acad. Sci., 1989, 1968–1972.
474. Milner C.M., Campbell R.D.: *Structure and expression of the MHC linked HSP70 genes*. Immunogenetics, 1990, 32, 241–242.
475. Hunt C., Morimoto R.I.: *Conserved features of eukaryotic HSP70 genes revealed by comparison with the nucleotide sequence of human HSP70*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1985, 82, 6455–6459.
476. Goate A.M., Cooper D.N., Hall C., Leung T.K., Solomon E., Lim L.: *Localization of a human heat-shock HSP 70 gene sequence to chromosome 6 and detection of two other loci by somatic-cell hybrid and restriction fragment length polymorphism analysis*. Hum. Genet., 1987, 75(2), 123–128.
477. Favatier F., Bornman L., Hightower L.E., Gunther E., Polla B.S.: *Variation in hsp gene expression and Hsp polymorphism: do they contribute to differential disease susceptibility and stress tolerance?* Cell Stress. Chaperones, 1997, 2(3), 141–155.
478. Chouchane L., Danguir J., Beji C., Bouassida K., Camoin L., Sfar H., Gabbouj S., Strosberg A.D.: *Genetic variation in the stress protein hsp70-2 gene is highly associated with obesity*. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2001, 25, 462–466.

479. Zouari Bouassida K., Chouchane L., Jellouli K., Cherif S., Haddad S., Gabbouj S., Danguir J.: *Polymorphism of stress protein HSP70-2 gene in Tunisians: susceptibility implications in type 2 diabetes and obesity*. *Diabetes Metab.*, 2004, 30(2), 175–180.
480. Ross O.A., Curran M.D., Crum K.A., Rea I.M., Barnett Y.A., Middleton D.: *Increased frequency of the 2437T allele of the heat shock protein 70-Hom gene in an aged Irish population*. *Exp. Gerontol.*, 2003, 38(5), 561–565.
481. Pociot F., Ronningen K.S., Nerup J.: *Polymorphic analysis of the human MHC-linked heat shock protein 70 (HSP70-2) and HSP70-Hom genes in insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM)*. *Scand. J. Immunol.*, 1993, 38(5), 491–495.
482. Huang Q., Alvares K., Chu R., Bradfield C.A., Reddy J.K.: *Association of peroxisome proliferator-activated receptor and Hsp72*. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269(11), 8493–8497.
483. Cai J.W., Hughes C.S., Shen J.W., Subject J.R.: *Induction of heat-shock proteins by glutamine. The 'feeding effect'*. *FEBS Lett.*, 1991, 288(1–2), 229–232.
484. Beckmann R.P., Lovett M., Welch W.J.: *Examining the function and regulation of hsp 70 in cells subjected to metabolic stress*. *J. Cell Biol.*, 1992, 117(6), 1137–1150.
485. Nakamura K., Rokutan K., Marui N., Aoike A., Kawai K.: *Induction of heat shock proteins and their implication in protection against ethanol-induced damage in cultured guinea pig gastric mucosal cells*. *Gastroenterology*, 1991, 101(1), 161–166.
486. Wybrańska I., Józkwicz A., Dembińska-Kieć A.: *Receptory transkrypcyjne PPAR i ich rola w fizjologicznej regulacji metabolizmu*. *Med. Metabol.*, 1999, III, 2, 64–71.
487. Józkwicz A., Wybrańska I., Dembińska-Kieć A.: *Receptory transkrypcyjne PPAR i ich rola w metabolizmie. II Poznana i hipotetyczna rola PPARsów w fizjologii*. *Med. Metabol.*, 1999, IV, 2, 61–68.
488. Józkwicz A., Wybrańska I., Dembińska-Kieć A.: *Receptory transkrypcyjne PPAR i ich rola w metabolizmie. III. Poznana hipotetyczna rola PPARsów w procesach patologicznych*. *Med. Metabol.*, 2000, I, 70–73.
489. Berg J.P.: *Pluripotent PPAR γ polymorphism*. *Eur. J. Endocrinol.*, 1999, 140, 293–295.
490. Gacka M., Adamiec R.: *Nadciśnienie tętnicze a funkcja receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów γ* . *Nadciś. Tętn.*, 2003, 7, 281–285.
491. Luan J., Browne P.O., Harding A.H., Halsall D.J., O'Rahilly S., Chatterjee V.K.: *Evidence for gene-nutrient interaction at the PPAR γ locus*. *Diabetes*, 2001, 50(3), 686–689.
492. Hamer O.W., Forstner D., Ottinger I., Ristow M., Bollheimer L.C., Scholmerich J., Palitzsch K.D.: *The Pro115Gln polymorphism within the PPAR γ 2 gene has no epidemiological impact on morbid obesity*. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.*, 2002, 110(5), 230–234.
493. Berger J., Leibowitz M., Doebber T.: *Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ and PPAR δ ligands produce distinct biological effects*. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 6718–6725.
494. Sanchez J.L.G., Rios M.S., Perez C.F., Laakso M., Larrad M.T.M.: *Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor γ -2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population*. *Eur. J. Endocrinol.*, 2000, 147, 495–501.
495. Houseknecht K.L., Cole B.M., Steele P.J.: *Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) and its ligands: a review*. *Domest. Animal Endocrinol.*, 2002, 22, 1–23.
496. Swarbrick M.M., Chapman C.M., McQuillan B.M., Hung J.: *Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 is associated with combined hyperlipidaemia in obesity*. *Eur. J. Endocrinol.*, 2001, 144, 277–282.
497. Schneider J., Kreuzer J., Hamann A., Nawroth P.P., Dugi K.A.: *The Proline 12 Alanine Substitution in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-2 Gene Is Associated With Lower Lipoprotein Lipase Activity in Vivo*. *Diabetes*, 2002, 51, 867–870.
498. Bidzińska B., Demissie M., Tworowska U., Milewicz A.: *Receptory aktywowane przez proliferatory peroksydomów a gospodarka lipidowa i węglowodanowa – rola fizjologiczna i znaczenie kliniczne*. *Diabetol. Pol.*, 2000, 7, 258–264.

499. Demissie M.: Związek polimorfizmu genu receptora aktywowanego proliferatorami peroksyosomów γ 2 z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz profilem hormonalnym u osób z należną masą ciała i otyłych. Praca doktorska, Wrocław 2003.
500. Stefan N., Fritsche A., Haring H., Stumvoll M.: *Effect of experimental elevation of free fatty acids on insulin secretion and insulin sensitivity in healthy carriers of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene.* Diabetes, 2001, 50(5), 1143–1148.
501. Mancini F., Vaccaro O., Sabatino L., Tufano A.: *Pro12Ala substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 is not associated with type 2 diabetes.* Diabetes, 1999, 48, 1466–1468.
502. Altshuler D., Hirschhorn J.N., Klannemark M., Lindgren C.M., Vohl M.-C., Nemesh J., Lane C.D., Schaffner S.F., Bolk A., Brewer C., Tuomi T., Gaudet D., Hudson T.J., Daly M., Groop L., Lander E.S.: *The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes.* Nat. Gen., 2000, 26, 76–80.
503. Mori H., Ikegami H., Kawaguchi Y., Seino S., Yokoi N., Takeda J., Inoue I., Seino Y., Yasuda K., Hanafusa T., Yamagata K., Awata T., Kadowaki T., Hara K., Yamada N., Gotoda T., Iwasaki N., Iwamoto Y., Sanke T., Nanjo K., Oka Y., Matsutani A., Maeda E., Kasuga M.: *The Pro12 \rightarrow Ala substitution in PPAR-gamma is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes.* Diabetes, 2001, 50(4), 891–894.
504. Frederiksen L., Brodback K., Fenger M., Jorgensen T., Borch-Johnsen K., Madsbad S., Urhammer S.A.: *Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002, 87(8), 3989–3992.
505. Douglas J., Erdos M., Watanabe R.: *The peroxisome poliferator-activated receptor-2 Pro12Ala variant association with type 2 diabetes and trait differences.* Diabetes, 2001, 50, 886–890.
506. Unger R., Orci L.: *Disease of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders.* FASEB J., 2001, 15, 312–321.
507. Oberkofler H., Esterbauer H., Linnemayr V., Strosberg A.D., Krempler F., Patsch W.: *Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma coactivator-1 recruitment regulates PPAR subtype specificity.* J. Biol. Chem., 2002, 277(19), 16750–16757.
508. Cederberg A., Gronning L.M., Ahren B., Tasken K., Carlsson P., Enerback S.: *FOX-C2 is a winged helix gene that counteracts obesity, hypertriglyceridaemia, and diet induced insulin resistance.* Cell, 2001, 106, 563–573.
509. Valet P., Tavernier G., Castan-Laurell I., Saulnier-Blache J.S., Langin D.: *Understanding adipose tissue development from transgenic animal models.* J. Lipid Res., 2002, 43, 835–860.
510. Kaufmann E., Knochel W.: *Five years on the wings of fork head.* Mech. Dev., 1996, 57, 3–20.
511. Rosen E.D., Walkey C.J., Puigserver P., Spiegelman B.M.: *Transcriptional regulation of adipogenesis.* Genes Dev., 2000, 14, 1293–1307.
512. Yanagisawa K., Hingstrup Larsen L., Andersen G., Drivsholm T., Cederberg A., Westergren R., Borch-Johnsen K., Pedersen O., Enerbäck S., Hansen T.: *The FOX-C2-512C>T variant is associated with hypertriglyceridaemia and increased serum C-peptide in Danish Caucasian glucose-tolerant subjects.* Diabetologia, 2003, 46, 1576–1580, 1213–1216.
513. Couderc R., Peynet J., Cambillaud M., Tallet F., Cosson C., Lefevre G. et al.: *Effects of postprandial hyperlipemia on the vitamin E content of lipoproteins.* Chim. Acta, 1998, 277(2), 141–152.
514. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor G.A., Treacher D.F., Turner R.L.: *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man.* Diabetologia, 1985, 28, 412–419.
515. Haffner S.M., Mykkanen L., Festa A., Burke J.P., Stern M.P.: *Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state.* Circulation, 2000, 101, 975–980.

516. Noble E.P.: *Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review*. Eur. Psychiatry, 2000, 15(2), 79–89.
517. Large V., Hellstrom L., Reynisdottir S., Lonnqvist F., Eriksson P., Lannfelt L., Arner P.: *Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function*. J. Clin. Invest., 1997, 100(12), 3005–3013.
518. Proenza A.M., Poissonnet C.M., Ozata M., Ozen S., Guran S., Palou A., Strosberg A.D.: *Association of sets of alleles of genes encoding beta3-adrenoreceptor, uncoupling protein 1 and lipoprotein lipase with increased risk of metabolic complications in obesity*. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 2000, 24(1), 93–100.
519. Scheet P., Stephens M.: *A fast and flexible statistical model for large-scale population genotype data: applications to inferring missing genotypes and haplotypic phase I*. Am. J. Hum. Genet., 2006, 78(4), 629–644. Epub 2006.
520. Hu N., Wang C., Hu Y., Yang H.H., Giffen C., Tang Z.Z., Han X.Y., Goldstein A.M., Emmert-Buck M.R., Buetow K.H., Taylor P.R., Lee M.P.: *Genome-wide association study in esophageal cancer using GeneChip mapping 10K array*. Cancer Res., 2005, 65(7), 2542–2546.
521. Wybranska I., Malczewska-Malec M., Partyka L., Kiec-Wilk B., Kosno K., Leszczynska-Golabek I., Zdzienicka A., Gruca A., Kwasniak M., Dembinska-Kiec A.: *Evaluation of genetic predisposition to insulin resistance by nutrient-induced insulin output ratio (NIOR)*. Clin. Chem. Lab. Med. 2007, 45(9), 1124–1132.
522. Raynor H.A., Epstein L.H.: *The relative-reinforcing value of food under differing levels of food deprivation and restriction*. Appetite, 2003, 40(1), 15–24.
523. Saelens B.E., Epstein L.H.: *Reinforcing value of food in obese and non-obese women*. Appetite, 1996, 27(1), 41–50.
524. Raynor H.A., Epstein L.H.: *Dietary variety, energy regulation, and obesity*. Psychol. Bull., 2001, 127(3), 325–341.
525. Myers Ernst M., Epstein L.H.: *Habituation of responding for food in humans*. Appetite, 2002, 38(3), 224–234.
526. Epstein L.H., Saad F.G., Handley E.A., Roemmich J.N., Hawk L.W., McSweeney F.K.: *Habituation of salivation and motivated responding for food in children*. Appetite, 2003, 41(3), 283–289.
527. Jiang H., Jiang Q., Feng J.: *Parkin Increases Dopamine Uptake by Enhancing the Cell Surface Expression of Dopamine Transporter*. J. Biol. Chem., 2004, 279, 52, 54380–54386.
528. Kersten S.: *Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis*. Embo reports 2001, v2n4, 282–286.
529. Kauma S.W.J.: *Cytokines in implantation*. Reprod. Fertil. Suppl., 2000, 55, 31–42.
530. Soukas A., Cohen P., Socci N.D., Friedman J.M.: *Leptin-specific patterns of gene expression in white adipose tissue*. Genes Dev., 2000, 14(8), 963–980.
531. Li S., Chen W., Srinivasan S.R., Boerwinkle E., Berenson G.S.: *The Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ 2 Gene Polymorphism (Pro12Ala) Beneficially Influences Insulin Resistance and Its Tracking From Childhood to Adulthood. The Bogalusa Heart Study*. Diabetes, 2003, 52, 1265–1269.
532. Tonjes A., Scholz M., Loeffler M., Stumvoll M.: *Association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma with Pre-diabetic phenotypes: meta-analysis of 57 studies on nondiabetic individuals*. Diabetes Care, 2006, 29(11), 2489–2497.
533. Masud S., Ye S.: *SAS Group Effect of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis*. J. Med. Genet., 2003, 40(10), 773–780.
534. Magalie B., Henrike S., Josée L., Yves G., André T., Denis R., Yves D.: *Actions of PPAR agonism on adipose tissue remodeling, insulin sensitivity, and lipemia in absence of glucocorticoids*. Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol., 2004, 287, 1116–1123.
535. Yamauchi T., Waki H., Kamon J., Murakami K., Motojima K., Komeda K., Miki H., Kubota N., Terauchi Y., Tsuchida A., Tsuboyama-Kasaoka N., Yamauchi N., Ide T., Hori W., Kato S.,

- Fukayama M., Akanuma Y., Ezaki O., Itai A., Nagai R., Kimura S., Tobe K., Kagechika H., Shudo K., Kadowaki T.: *Inhibition of RXR and PPARgamma ameliorates diet-induced obesity and type 2 diabetes*. J. Clin. Invest., 2001, 108(7), 1001–1013.
536. Yotsumoto T., Naitoh T., Kanaki T., Tsuruzoe N.: *A retinoid X receptor antagonist, HX531, improves leptin resistance without increasing plasma leptin level in KK-Ay mice under normal dietary conditions*. Metabolism, 2005, 54(5), 573–578.
537. Rome S., Clement K., Rabasa-Lhoret R., Loizon E., Poitou C., Barsh G.S., Riou J.P., Laville M., Vidal H.: *Microarray profiling of human skeletal muscle reveals that insulin regulates approximately 800 genes during a hyperinsulinemic clamp*. J. Biol. Chem., 2003, 278(20), 18063–18068. Epub 2003.
538. Porte D. Jr.: *Central regulation of energy homeostasis: the key role of insulin*. Diabetes, 2006, 55, Suppl 2, 155–160.
539. Obici S., Rossetti L.: *Minireview: nutrient sensing and the regulation of insulin action and energy balance*. Endocrinology, 2003, 144(12), 5172–5178. Epub 2003.
540. Clarke SD.: *Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a mechanism to improve energy balance and insulin resistance*. Br. J. Nutr., 2000, 83, Suppl 1, 59–66.
541. Li W.W., Dammerman M.M., Smith J.D., Metzger S., Breslow J.L., Leff T.: *Common genetic variation in the promoter of the human apo CIII gene abolishes regulation by insulin and may contribute to hypertriglyceridemia*. J. Clin. Invest., 1995, 96(6), 2546.
542. Tomizawa M., Kumar A., Perrot V., Nakae J., Accili D., Rechler M.M.: *Insulin inhibits the activation of transcription by a C-terminal fragment of the forkhead transcription factor FKHR. A mechanism for insulin inhibition of insulin-like growth factor-binding protein-1 transcription*. J. Biol. Chem., 2000, 275(10), 7289–7295. Erratum in: J. Biol. Chem., 2000, 275(15), 11538.
543. Dif N., Euthine V., Gonnet E., Laville M., Vidal H., Lefai E.: *Insulin activates human sterol-regulatory-element-binding protein-1c (SREBP-1c) promoter through SRE motifs*. Biochem. J., 2006, 400(1), 179–188.
544. Blake W.L., Clarke S.D.: *Induction of adipose fatty acid binding protein (a-FABP) by insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in 3T3-L1 preadipocytes*. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1990, 173(1), 87–91.
545. Yamanouchi K., Ban A., Shibata S., Hosoyama T., Murakami Y., Nishihara M.: *Both PPAR-gamma and C/EBPalpha are Sufficient to Induce Transdifferentiation of Goat Fetal Myoblasts into Adipocytes*. J. Reprod. Dev., 2007, 53(3), 563–572.

7. SUPLEMENT

Tabela 7.1

Charakterystyka antropometryczna grupy badanej z podziałem na stopień otyłości i płeć. Różnice istotne statystycznie pomiędzy kobietami i mężczyznami w teście *post hoc* Bonferoniego:

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,005$

Mężczyźni					
	n	wiek	BMI	WHR	% zawartość tk. tłuszczowej
BMI < 25	23	22,7	22,2	0,83	15,3
BMI < 30 > 25	19	38,6	27,3	0,89	26,2
BMI \geq 30	53	45,5	37,7	1,0	35,7
Całość mężczyźni	95	40,2	32,9	0,95	31,5
Kobiety					
	n	wiek	BMI	WHR	% zawartość tk. tłuszczowej
BMI < 25	33	27,8	22,3	0,73	25,7
BMI < 30 > 25	23	40,6	27,6	0,79	33,6
BMI \geq 30	114	52,9	36,8	0,90	42,5
Całość kobiety	170	42,9	33,5	0,84***	39,3***

Tabela 7.2

Wyniki badań biochemicznych całej badanej grupy i z podziałem na płeć. Różnice istotne statystycznie pomiędzy kobietami i mężczyznami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,005$; liczebności w podgrupach podano w tabeli 7.1

Parametr	Cała grupa		Kobiety		Mężczyźni	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
Cholesterol	5,24	1,51	5,27	1,17	5,22	1,97
Triglicerydy	1,65	1,15	1,58	0,88	1,95**	1,34
HDL	1,35	0,31	1,44	0,30	1,20***	0,26
LDL	3,08	0,98	3,14	1,07	2,97	0,77
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,56	1,30	5,42	1,05	5,76	1,62
Glukoza 30	8,27	1,92	8,07	1,91	8,58	1,89
Glukoza 60	8,25	3,00	7,78	2,93	9,00	2,97
Glukoza 90	7,28	2,88	7,05	2,85	7,63	2,91
Glukoza 120	6,24	2,50	6,25	2,44	6,24	2,60
Insulina 0	15,00	10,41	14,86	10,73	15,25	10,00
Insulina 30	98,94	67,00	98,76	72,26	99,23	57,92
Insulina 60	126,16	91,43	118,89	91,35	138,01	90,91
Insulina 90	107,82	91,57	107,07	99,26	109,02	78,20
Insulina 120	74,55	81,72	78,70	88,68	67,83	68,97
POLE GLU	890,62	261,49	862,17	258,85	936,52	260,91
POLE INS	11347,11	7892,09	11150,36	8609,10	11662,93	6622,92
HOMA-IR	3,81	3,12	3,70	3,27	3,99	2,90
DELTA	279,45	374,72	304,34	433,74	238,95	248,18
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,66	1,16	1,52	0,89	1,92*	1,52
Triglicerydy 2	2,68	1,58	2,47	1,40	3,08**	1,80
Triglicerydy 4	3,10	2,16	2,84	1,87	3,56**	2,56
Triglicerydy 6	2,64	2,26	2,42	1,87	3,06**	2,80
Triglicerydy 8	2,18	1,90	2,00	1,46	2,51**	2,50
Leptyna 0	23,14	16,30	28,18	15,82	14,28***	13,09
Leptyna 4	22,24	15,80	26,65	15,37	14,31***	13,34
Leptyna 8	24,35	17,06	29,31	16,50	15,38***	14,21
Insulina 0L	14,36	9,71	13,90	9,89	15,23	9,44
Insulina 2	85,77	87,10	82,70	82,97	91,24	94,26
Insulina 4	37,28	56,27	38,03	47,90	35,94	68,95
Insulina 6	14,79	12,93	14,89	13,33	14,63	12,30
Insulina 8	11,19	9,25	11,47	10,27	10,69	7,08
WKT 0	0,37	0,28	0,36	0,26	0,37	0,30
WKT 2	0,43	0,57	0,32	0,33	0,60**	0,78
WKT 4	0,49	0,61	0,39	0,33	0,68**	0,89
WKT 8	0,63	0,56	0,63	0,42	0,65	0,75
POLE Tg	1238,58	870,51	1131,72	720,08	1429,86*	1067,80
POLE INS	24888,92	21322,82	24901,29	22269,04	24866,35	19634,80
MEAN LEP	23,02	16,33	28,04	15,83	14,19**	13,20
POLE WKT	218,11	205,79	189,13	128,18	275,84*	296,94

Tabela 7.3

Wyniki badań biochemicznych w grupie badanych kobiet z podziałem na stopień otyłości. Różnice istotne statystycznie względem grupy osób szczupłych w teście *post hoc* Bonferoniego:

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,005$; liczebności w podgrupach podano w tabeli 7.1

Parametr	Kobiety					
	BMI < 25		25 ≤ BMI < 30		BMI ≥ 30	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
Cholesterol	4,15	0,52	4,84**	0,93	5,57***	1,15
Triglicerydy	1,16	1,15	1,21	0,65	1,74**	0,82
HDL	1,55	0,39	1,48	0,26	1,41	0,29
LDL	2,04	0,49	2,80***	0,89	3,41***	1,04
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	4,99	1,17	5,17	0,58	5,55	1,10
Glukoza 30	6,54	1,27	7,43	1,86	8,45***	1,87
Glukoza 60	5,55	1,85	6,72	2,68	8,38***	2,91
Glukoza 90	4,87	1,23	5,84	2,36	7,65***	2,90
Glukoza 120	4,66	1,11	5,37	2,15	6,70***	2,51
Insulina 0	12,26	8,73	11,78	7,85	15,90	11,39
Insulina 30	93,51	66,33	81,62	70,77	103,10	73,56
Insulina 60	81,74	43,10	102,79	86,24	128,25	96,49
Insulina 90	62,21	40,21	77,29	89,59	120,19	104,66
Insulina 120	45,92	29,01	60,79	84,34	87,67	94,30
POLE GLU	648,91	139,00	764,79	229,23	917,12	257,33
POLE INS	7996,93	4355,86	8993,76	8513,37	12106,80	8987,28
HOMA-IR	2,54	1,77	2,73	2,01	4,09	3,58
DELTA	291,67	390,78	304,75	435,52	304,34	433,74
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,19	1,18	1,14	0,57	1,70*	0,80
Triglicerydy 2	2,10	1,65	1,86	1,21	2,71**	1,31
Triglicerydy 4	1,97	2,00	1,94	1,43	3,28***	1,79
Triglicerydy 6	1,65	2,12	1,63	1,10	2,82***	1,82
Triglicerydy 8	1,38	1,68	1,43	1,04	2,31***	1,39
Leptyna 0	19,81	19,60	17,58	7,50	32,73***	13,86
Leptyna 4	19,24	20,82	16,82	6,51	30,98***	13,13
Leptyna 8	21,11	20,01	18,03	7,57	34,29***	14,64
Insulina 0L	11,61	8,47	11,27	11,77	15,17	9,64
Insulina 2	46,66	31,79	56,16	73,15	100,01*	90,88
Insulina 4	38,77	72,12	32,14	42,14	39,25	40,62
Insulina 6	10,45	5,90	13,54	18,35	16,57**	13,53
Insulina 8	9,95	11,43	9,11	7,38	12,48	10,45
WKT 0	0,34	0,17	0,36	0,31	0,37	0,28
WKT 2	0,27	0,18	0,32	0,35	0,34	0,37
WKT 4	0,29	0,28	0,33	0,32	0,43*	0,34
WKT 8	0,54	0,36	0,52	0,55	0,68	0,40
POLE Tg	828,97	859,53	804,83	515,11	1292,04***	673,18
POLE INS	17684,77	17263,22	18257,05	23884,16	28776,2*	22600,09
MEAN LEP	19,88	19,65	17,48	6,99	32,53***	13,96
POLE WKT	152,18	99,70	162,00	156,01	208,63**	127,53

Tabela 7.4

Wyniki badań biochemicznych w grupie badanych mężczyzn z podziałem na stopień otyłości. Różnice istotne statystycznie względem grupy osób szczupłych w teście *post hoc* Bonferoniego:

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,005$; liczebności w podgrupach podano w tabeli 7.1

Parametr	Mężczyźni					
	BMI < 25		25 ≤ BMI < 30		BMI ≥ 30	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
Cholesterol	4,45	1,08	4,95	1,17	5,54*	2,30
Triglicerydy	1,51	1,46	1,94*	1,10	2,16*	1,41
HDL	1,33	0,28	1,31	0,16	1,12*	0,26
LDL	2,33	0,62	2,97	0,68	3,18**	0,74
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,11	0,80	5,23	0,62	6,11	1,89
Glukoza 30	7,12	1,24	7,81	1,87	9,27*	1,72
Glukoza 60	7,03	2,05	7,63	2,44	10,05*	2,90
Glukoza 90	5,91	1,96	6,13	1,33	8,65*	3,08
Glukoza 120	5,61	1,55	4,87	1,16	6,88	2,96
Insulina 0	10,21	6,88	8,09	3,89	18,95**	10,25
Insulina 30	68,09	49,87	71,90	43,20	117,81**	57,18
Insulina 60	77,24	60,73	87,37	60,98	174,12**	89,41
Insulina 90	55,84	27,95	60,03	33,48	141,54**	82,00
Insulina 120	41,25	30,37	27,64	11,95	89,42	79,24
POLE GLU	762,56	178,12	798,55	140,40	1039,70	265,02
POLE INS	6807,00	3698,26	7115,06	3597,67	14722,7*	6346,29
HOMA-IR	2,40	1,73	1,89	0,94	5,11**	2,99
DELTA	225,37	155,49	218,18	149,56	219,44	148,94
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,09	0,43	1,72*	0,93	2,27*	1,79
Triglicerydy 2	1,98	0,64	2,96*	1,38	3,48*	2,04
Triglicerydy 4	2,00	0,94	3,38*	2,49	4,15*	2,74
Triglicerydy 6	1,42	0,59	2,99*	3,29	3,63*	2,88
Triglicerydy 8	1,11	0,52	2,49*	2,98	2,99	2,57
Leptyna 0	8,31	10,54	6,46	2,81	19,59**	13,93
Leptyna 4	8,07	9,57	5,99	2,46	19,91**	14,35
Leptyna 8	9,17	12,08	6,37	2,55	21,24**	14,85
Insulina 0L	10,11	7,17	8,42	4,49	19,26*	9,22
Insulina 2	33,69	18,75	37,06	18,11	128,4**	105,74
Insulina 4	16,25	10,34	14,11	7,63	49,95	86,42
Insulina 6	10,98	7,08	6,94	3,57	18,24	13,88
Insulina 8	9,43	5,69	6,18	4,17	12,70	7,50
WKT 0	0,24	0,10	0,28	0,17	0,43	0,35
WKT 2	0,22	0,12	0,68	1,06	0,67	0,76
WKT 4	0,21	0,10	0,45**	0,28	0,87**	1,05
WKT 8	0,32	0,13	0,59	0,47	0,75	0,88
POLE Tg	779,66	297,77	1371,78**	1069,47	1667,16*	1148,28
POLE INS	11834,31	5593,73	10344,00	3406,10	33740,8**	20475,99
MEAN LEP	8,14	10,35	6,32	2,62	19,56**	14,14
POLE WKT	110,89	38,72	233,36	193,42	329,37	341,37

Tabela 7.5

Wyniki badań biochemicznych w grupie badanych rodzin z podziałem na grupy wiekowe. Różnice istotne statystycznie względem grupy osób najmłodszych (< 40 lat) w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,005$

Parametr	Wiek < 40 lat (n = 103)		40 lat ≤ Wiek < 60 lat (n = 100)		Wiek ≥ 60 lat (n = 62)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
Cholesterol	4,84	1,89	5,38*	1,05	5,76**	1,18
Triglicerydy	1,60	1,52	1,81	0,94	2,03	1,16
HDL	1,34	0,32	1,34	0,30	1,38	0,31
LDL	2,64	0,79	3,25***	1,00	3,59***	0,93
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,17	0,81	5,72	1,55	6,03	1,40
Glukoza 30	7,44	1,59	8,67	1,93	9,20	1,87
Glukoza 60	7,15	2,47	8,65	3,05	9,84	3,12
Glukoza 90	6,20	2,28	7,58	2,82	8,91	3,24
Glukoza 120	5,48	2,01	6,33	1,95	7,66	3,54
Insulina 0	14,40	9,39	16,05	11,01	14,14	11,21
Insulina 30	101,29	67,18	104,62	60,94	83,46	76,30
Insulina 60	115,45	85,06	143,91	98,94	113,43	85,22
Insulina 90	89,88	76,38	126,7*	107,40	108,59	81,79
Insulina 120	62,98	68,34	82,90	89,15	82,10	90,63
POLE GLU	783,27	212,19	927,43***	244,07	1044,8***	296,95
POLE INS	10306,76	7045,58	12776,5*	8668,46	10712,23	7740,33
HOMA-IR	3,35	2,32	4,15	3,13	4,10	4,29
DELTA	211,03	164,42	298,59	453,10	300,80	396,61
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,54	1,41	1,71	0,91	1,83	1,03
Triglicerydy 2	2,57	1,78	2,75	1,33	2,78	1,59
Triglicerydy 4	2,79	2,51	3,30	1,85	3,37	1,92
Triglicerydy 6	2,38	2,71	2,82	1,90	2,93	1,82
Triglicerydy 8	1,98	2,43	2,28	1,29	2,47	1,61
Leptyna 0	18,26	15,85	26,14	15,13	28,16	16,79
Leptyna 4	18,05	15,92	25,92	14,54	24,64	15,91
Leptyna 8	19,54	16,59	28,30	16,39	27,91	16,94
Insulina 0L	14,32	10,37	15,72	9,62	12,00	7,92
Insulina 2	74,26	87,67	106,33	98,51	74,81	50,41
Insulina 4	37,68	72,98	34,38	28,81	41,52	50,16
Insulina 6	13,10	11,59	15,63	12,54	17,34	16,32
Insulina 8	10,95	9,21	11,20	8,13	11,75	11,28
WKT 0	0,35	0,27	0,37	0,24	0,40	0,37
WKT 2	0,40	0,55	0,34	0,27	0,64	0,88
WKT 4	0,47	0,65	0,47	0,34	0,61	0,88
WKT 8	0,61	0,60	0,66	0,42	0,62	0,72
POLE Tg	1137,31	1046,15	1303,63	697,97	1336,35	761,49
POLE INS	20835,66	20247,60	28969,6*	22862,31	26522,83	19355,69
MEAN LEP	18,32	15,84	26,11***	15,25	27,4***	16,99
POLE WKT	209,70	217,70	216,50	131,91	264,69	306,25

Tabela 7.6

Genotyp C→T w regionie regulatorowym od 3' końca w genie receptora –2-dopaminergicznego (DRD2) a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	C/C (n = 146)		C/T (n = 78)		T/T (n = 8)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,66	7,38	33,61	7,63	25,93*	5,67
Wiek	44,89	17,97	45,81	16,00	37,66	24,14
WHR	0,88	0,10	0,88	0,10	0,81	0,09
% tk. tłuszczowej	36,46	10,10	36,07	11,18	30,05	2,62
Cholesterol	5,16	1,16	5,25	1,13	4,67	0,44
Triglicerydy	1,67	0,93	1,75	1,05	1,82	1,63
HDL	1,38	0,30	1,32	0,33	1,33	0,31
LDL	3,12	0,98	3,08	1,02	2,60	0,42
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,55	1,10	5,39	0,84	5,36	0,86
Glukoza 30	8,47	1,97	7,94	1,79	8,42	2,53
Glukoza 60	8,40	3,13	8,09	2,86	7,81	2,98
Glukoza 90	7,39	2,99	7,06	2,53	6,53	3,81
Glukoza 120	6,35	2,62	5,95	1,85	5,64	4,09
Insulina 0	15,16	9,68	14,22	11,36	22,16	9,89
Insulina 30	99,83	66,46	91,92	53,42	156,04*	139,63
Insulina 60	128,21	94,82	124,54	86,89	166,29	96,79
Insulina 90	111,04	94,67	104,37	84,37	125,83	120,56
Insulina 120	78,09	86,19	64,49	60,78	96,13	150,37
POLE GLU	906,54	275,17	864,07	224,25	847,52	335,85
POLE INS	11560,58	8213,23	10870,48	6674,18	15218,81	12378,19
HOMA-IR	3,94	3,08	3,49	3,13	4,58	3,06
DELTA	258,68	310,74	244,32	200,63	462,14*	611,65
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,63	0,87	1,70	1,09	2,23	2,39
Triglicerydy 2	2,71	1,34	2,67	1,54	3,66	3,94
Triglicerydy 4	3,07	1,86	3,27	2,43	3,51	3,03
Triglicerydy 6	2,53	1,79	2,97	2,77	3,42	3,29
Triglicerydy 8	2,06	1,44	2,51	2,22	2,57	2,76
Leptyna 0	23,36	16,49	22,26	14,25	14,54	9,60
Leptyna 4	22,63	15,71	20,74	13,68	15,68	8,02
Leptyna 8	24,79	17,46	22,62	14,61	17,05	9,89
Insulina 0L	13,90	9,56	14,89	10,61	19,48	11,63
Insulina 2	90,50	101,85	86,07	66,40	67,03	38,61
Insulina 4	35,07	58,82	40,82	55,21	88,48	124,44
Insulina 6	14,18	13,55	15,57	13,40	35,10	9,33
Insulina 8	10,80	9,78	11,01	6,47	17,73	15,22
WKT 0	0,36	0,27	0,38	0,26	0,78	0,16
WKT 2	0,41	0,53	0,49	0,66	0,89	0,84
WKT 4	0,46	0,49	0,55	0,63	0,92	0,75
WKT 8	0,60	0,39	0,72	0,67	1,06	0,42
POLE Tg	1217,61	702,39	1312,84	972,30	1558,20	1534,83
POLE INS	24195,06	22527,23	27073,12	20973,25	40140,00	33950,88
MEAN LEP	23,26	16,61	22,14	14,12	13,57	8,68
POLE WKT	206,58	147,37	279,32	305,58	431,10	306,74

Tabela 7.7

Genotyp C→T w regionie regulatorowym od 3' końca w genie receptora –2-dopami-nergicznego (DRD2) a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	C/C (n = 94)		C/T (n = 50)		T/T (n = 5)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	34,14	6,88	33,23	7,22	25,70*	6,92
Wiek	47,14	16,86	49,18	16,06	41,13	25,27
WHR	0,84	0,08	0,84	0,08	0,80	0,11
% tk. tłuszczowej	39,67	8,95	37,84	10,47	31,90	0,00
Cholesterol	5,25	1,19	5,40	1,18	4,65	0,49
Triglicerydy	1,48	0,62	1,68	1,10	1,87	1,96
HDL	1,46	0,29	1,42	0,33	1,40	0,35
LDL	3,15	1,07	3,19	1,13	2,51	0,50
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,49	1,09	5,28	0,90	5,22	0,96
Glukoza 30	8,40	1,98	7,47	1,53	8,74	2,98
Glukoza 60	8,09	3,10	7,21	2,64	8,93	3,18
Glukoza 90	7,22	3,03	6,75	2,41	7,81	4,32
Glukoza 120	6,41	2,66	5,89	1,62	7,05	4,74
Insulina 0	15,27	10,16	12,33	10,69	25,20*	9,66
Insulina 30	100,91	69,89	80,98	52,17	158,72*	181,40
Insulina 60	126,41	98,35	100,10	73,40	154,52	106,51
Insulina 90	109,05	102,06	99,16	86,51	158,70	146,78
Insulina 120	81,80	92,14	63,46	55,92	140,06*	181,96
POLE GLU	889,37	274,93	811,09	208,22	948,36	389,27
POLE INS	11497,56	8865,83	9623,08	6589,59	16637,10	15805,18
HOMA-IR	3,93	3,33	2,87	2,76	6,07	3,47
DELTA	288,19	371,11	244,93	231,86	243,81	160,68
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,49	0,60	1,65	1,17	3,23***	2,84
Triglicerydy 2	2,52	1,14	2,51	1,54	5,32***	4,75
Triglicerydy 4	2,88	1,62	3,00	2,32	4,44	3,64
Triglicerydy 6	2,32	1,31	2,78	2,63	4,64*	3,90
Triglicerydy 8	1,90	1,01	2,36	2,01	3,71*	3,24
Leptyna 0	28,28	15,48	26,86	14,16	18,66	8,00
Leptyna 4	26,83	14,32	24,58	13,89	19,23	4,52
Leptyna 8	29,81	16,48	26,61	14,44	21,40	5,76
Insulina 0L	13,91	10,58	12,77	8,91	21,07	13,70
Insulina 2	90,27	99,32	72,06	54,00	79,53	36,02
Insulina 4	34,60	35,97	39,70	60,37	112,53**	140,56
Insulina 6	14,86	15,88	13,17	8,03	35,10	9,33
Insulina 8	11,28	11,01	10,26	5,46	20,93	16,90
WKT 0	0,37	0,30	0,36	0,23	0,78	0,16
WKT 2	0,32	0,32	0,33	0,37	0,89	0,84
WKT 4	0,37	0,29	0,45	0,40	0,92	0,75
WKT 8	0,63	0,40	0,70	0,50	1,06	0,42
POLE Tg	1129,25	547,36	1221,46	934,76	1725,80	1834,39
POLE INS	25324,50	24897,17	23316,63	18751,70	40140,00	33950,88
MEAN LEP	28,25	15,54	26,59	13,99	17,31	7,19
POLE WKT	185,58	107,58	215,38	161,53	431,10	306,74

Tabela 7.8

Genotyp C→T w regionie regulatorowym od 3' końca w genie receptora –2-dopaminergicznego (DRD2) a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	C/C (n = 52)		C/T (n = 28)		T/T (n = 3)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,61	8,52	33,56	7,24	26,50*	0,71
Wiek	42,65	18,62	37,13	14,43	21,00	0,00
WHR	0,95	0,09	0,97	0,10	0,83	0,00
% tk. tłuszczowej	31,52	9,62	35,57	11,47	28,20	0,00
Cholesterol	5,36	2,30	5,05	1,07	4,42	0,00
Triglicerydy	2,02	1,22	2,57	2,66	1,21	0,00
HDL	1,22	0,26	1,13	0,30	1,24	0,00
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,88	1,98	5,62	0,70	5,65	1,11
Glukoza 30	8,77	2,01	8,20	1,76	8,74	1,94
Glukoza 60	9,19	3,12	8,86	2,56	6,74	0,92
Glukoza 90	7,88	2,98	7,25	2,60	5,29	0,57
Glukoza 120	6,52	2,76	5,84	2,05	3,62	0,16
Insulina 0	15,30	9,06	17,07	13,54	11,50	0,14
Insulina 30	101,36	59,15	102,99	56,13	123,75	10,25
Insulina 60	133,36	84,81	163,61	106,66	134,60	50,63
Insulina 90	114,89	81,68	105,20	78,29	61,80	25,46
Insulina 120	76,68	76,74	58,73	65,17	22,55	9,69
POLE GLU	960,67	273,26	900,93	224,25	762,08	83,05
POLE INS	11924,90	6873,82	12291,08	6674,78	10115,25	1210,21
HOMA-IR	4,03	2,69	4,47	3,86	2,89	0,60
DELTA	207,58	150,72	243,48	152,00	826,03	969,524
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,85	1,13	2,76	2,78	1,40	
Triglicerydy 2	2,96	1,54	4,20	2,90	2,61	
Triglicerydy 4	3,35	2,16	5,24	4,06	2,59	
Triglicerydy 6	2,82	2,29	5,01	4,59	2,21	
Triglicerydy 8	2,29	1,89	4,36	4,33	1,37	
Leptyna 0	15,39	14,75	12,96	7,57	4,25	
Leptyna 4	15,48	15,25	12,76	7,66	5,00	
Leptyna 8	16,56	15,88	13,65	7,96	4,00	
Insulina 0L	15,35	9,28	17,08	12,11	14,70	
Insulina 2	96,95	108,86	108,18	72,17	29,50	
Insulina 4	41,63	84,29	32,66	41,39	16,30	
Insulina 6	14,71	9,73	18,40	23,82		
Insulina 8	10,90	7,49	11,41	8,09	8,10	
WKT 0	0,36	0,23	0,60	0,55		
WKT 2	0,62	0,73	0,99	1,24		
WKT 4	0,71	0,84	1,11	1,38		
WKT 8	0,59	0,41	1,28	1,60		
POLE Tg	1345,72	870,87	2161,50	1761,49	1055,40	
POLE INS	25505,02	21087,94	32067,82	22092,46		
MEAN LEP	15,19	14,94	13,19	7,83	4,22	0,45
POLE WKT	270,72	224,06	486,38	554,24		

Tabela 7.9

Genotyp C→T w regionie regulatorowym od 3' końca w genie receptora –2-dopami-nergicznego (DRD2) a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	C/C (n = 71)		C/T (n = 35)		T/T (n = 2)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	37,12	4,75	36,53	5,97	32,75*	3,18
Wiek	51,79	14,79	53,50	10,22	67,94	11,01
WHR	0,86	0,08	0,86	0,07	0,87	0,01
% tk. tłuszczowej	42,78	7,42	41,98	7,08	31,90	0,00
Cholesterol	5,53	1,15	5,71	1,20	5,09	0,13
Triglicerydy	1,63	0,59	1,80	0,97	3,15	3,15
HDL	1,43	0,30	1,38	0,29	1,28	0,51
LDL	3,40	1,02	3,44	1,14	3,12	0,00
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,59	1,20	5,49	0,96	5,90	1,34
Glukoza 30	8,65	2,00	7,90	1,34	11,76	2,01
Glukoza 60	8,56	3,04	7,87	2,63	11,57	4,15
Glukoza 90	7,75	3,05	7,30	2,38	11,21	5,94
Glukoza 120	6,75	2,73	6,35	1,40	9,99	7,80
Insulina 0	16,27	10,33	13,60	12,06	27,20*	17,11
Insulina 30	102,75	66,66	82,79	50,47	267,85***	297,48
Insulina 60	130,71	101,55	111,70	80,56	219,15*	176,85
Insulina 90	117,68	104,72	115,44	93,12	240,60*	239,71
Insulina 120	86,90	93,71	71,46	61,93	253,20*	295,15
POLE GLU	933,40	273,89	865,83	194,89	1274,33	500,10
POLE INS	12027,19	8894,06	10667,22	7131,05	26034,00	26104,97
HOMA-IR	4,29	3,56	3,25	3,10	7,64	6,11
DELTA	266,70	279,34	233,10	174,97	276,97	311,87
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,65	0,58	1,72	0,89	3,42	3,34
Triglicerydy 2	2,67	1,11	2,64	1,14	5,43	5,74
Triglicerydy 4	3,26	1,65	3,25	2,02	5,25	3,77
Triglicerydy 6	2,65	1,31	3,02	2,48	5,24	4,30
Triglicerydy 8	2,13	1,02	2,54	1,81	4,09	3,67
Leptyna 0	33,09	14,83	32,32	13,04	25,95	0,35
Leptyna 4	31,92	13,40	29,88	13,66	21,60	2,69
Leptyna 8	35,61	15,63	32,24	13,64	24,55	2,62
Insulina 0L	15,23	9,73	14,10	9,66	27,40	11,60
Insulina 2	107,58	104,87	79,93	57,98	100,30	2,69
Insulina 4	37,23	33,18	32,87	34,41	164,40***	152,88
Insulina 6	16,48	15,10	13,94	8,71	35,10	9,33
Insulina 8	12,73	11,91	10,67	5,51	29,30	12,30
WKT 0	0,37	0,32	0,36	0,20	0,78*	0,16
WKT 2	0,33	0,37	0,29	0,35	0,89*	0,84
WKT 4	0,41	0,28	0,46	0,41	0,92*	0,75
WKT 8	0,68	0,41	0,67	0,41	1,06	0,42
POLE Tg	1256,35	544,68	1305,60	792,00	2359,80*	2078,05
POLE INS	29454,51	24799,46	24020,44	17360,22	55260,00	30555,50
MEAN LEP	33,08	14,96	31,90	13,00	24,03	1,65
POLE WKT	199,20	106,31	215,34	150,45	431,10*	306,74

Tabela 7.10

Genotyp C→T w regionie regulatorowym od 3' końca w genie receptora –2-dopaminergicznego (DRD2) a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	C/C (n = 32)		C/T (n = 18)		T/T (n = 0)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	38,16	6,94	37,38	5,51		
Wiek	47,71	15,75	41,90	13,44		
WHR	1,00	0,07	1,02	0,05		
% tk. tłuszczowej	35,03	9,03	40,53	6,45		
Cholesterol	5,64	2,71	5,45	1,00		
Triglicerydy	2,19	1,28	3,19	3,11		
HDL	1,14	0,26	1,02	0,26		
LDL	3,26	0,75	3,20	0,71		
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	6,20	2,30	5,92	0,65		
Glukoza 30	9,34	1,86	8,98	1,63		
Glukoza 60	10,04	3,14	9,91	2,30		
Glukoza 90	8,79	3,20	7,91	2,93		
Glukoza 120	7,13	3,11	6,17	2,45		
Insulina 0	18,50	9,06	21,96	14,00		
Insulina 30	120,18	59,41	127,78	48,31		
Insulina 60	162,70	84,18	217,33	89,12		
Insulina 90	145,31	83,47	130,14	83,56		
Insulina 120	97,60	86,27	74,47	75,57		
POLE GLU	1049,89	286,93	985,25	226,50		
POLE INS	14743,66	6694,99	15703,88	5353,24		
HOMA-IR	4,98	2,71	5,90	4,00		
DELTA	230,36	171,23	266,01	165,00		
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	2,06	1,28	3,03	2,99		
Triglicerydy 2	3,22	1,76	4,42	2,94		
Triglicerydy 4	3,75	2,38	5,50	3,81		
Triglicerydy 6	3,28	2,62	4,90	3,84		
Triglicerydy 8	2,64	2,07	4,28	3,86		
Leptyna 0	21,30	15,91	16,08	6,88		
Leptyna 4	22,16	16,39	15,17	6,93		
Leptyna 8	23,68	16,91	16,17	7,15		
Insulina 0L	19,67	8,80	19,97	12,07		
Insulina 2	133,90	122,97	128,90	69,42		
Insulina 4	58,31	103,23	39,28	44,71		
Insulina 6	17,98	9,73	21,89	25,18		
Insulina 8	13,27	7,87	13,07	8,18		
WKT 0	0,40	0,25	0,63	0,58		
WKT 2	0,60	0,54	1,08	1,27		
WKT 4	0,86	0,99	1,21	1,42		
WKT 8	0,60	0,39	1,39	1,63		
POLE Tg	1514,09	981,42	2217,11	1648,92		
POLE INS	34534,89	21967,14	36942,67	21463,94		
MEAN LEP	21,10	16,21	16,43	7,13		
POLE WKT	295,97	238,83	528,36	565,48		

Tabela 7.11

Genotyp MCR-3 a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	G/G (n = 105)		G/A (n = 6)		A/A (n = 2)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,12	7,77	35,08	8,69	34,25	12,37
Wiek	45,04	18,69	49,50	21,08	42,50	30,41
WHR	0,88	0,10	0,88	0,10	0,84	0,00
% tk. tłuszczowej	38,73	8,81	38,22	8,12	30,20	0,00
Cholesterol	5,21	1,19	5,32	1,20	5,59	1,03
Triglicerydy	1,93	1,52	1,92	1,56	1,40	0,39
HDL	1,33	0,33	1,35	0,27	1,64	0,16
LDL	3,08	1,03	3,30	1,17	3,32	1,05
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,56	0,96	4,91	0,49	5,78	0,69
Glukoza 30	8,29	1,93	6,24	1,50	9,33	1,85
Glukoza 60	8,21	2,78	6,55	3,97	8,60	3,46
Glukoza 90	7,32	2,71	5,63	2,80	8,87	3,34
Glukoza 120	6,47	2,75	4,99	2,06	7,64	4,25
Insulina 0	15,90	9,56	13,12	7,89	8,45	4,17
Insulina 30	111,17	74,64	82,10	31,61	53,15	53,53
Insulina 60	136,59	92,08	115,72	130,24	34,40	15,13
Insulina 90	110,70	84,74	91,06	104,68	59,55	40,23
Insulina 120	80,04	81,16	50,10	56,40	31,90	7,35
POLE GLU	893,74	256,23	700,74	281,94	1004,85	333,68
POLE INS	12272,67	7631,41	9225,00	9735,24	5018,25	3219,10
HOMA-IR	3,99	2,79	2,92	1,93	2,11	0,81
DELTA	292,2	264,4	782,2	995,2	112,6	136,5
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,97	1,58	2,21	2,12	1,43	0,35
Triglicerydy 2	3,02	1,93	3,05	2,26	1,85	0,95
Triglicerydy 4	3,51	2,48	3,00	2,31	1,97	0,31
Triglicerydy 6	3,09	2,63	2,77	2,12	1,82	0,32
Triglicerydy 8	2,68	2,38	2,45	2,00	1,41	0,42
Leptyna 0	24,51	16,59	24,68	11,14	30,55	31,18
Leptyna 4	23,30	15,58	21,93	10,22	29,45	30,48
Leptyna 8	25,35	17,42	24,78	11,96	32,70	34,37
Insulina 0L	13,91	7,67	11,15	7,87	6,95	0,49
Insulina 2	96,61	105,71	91,87	100,68	40,75	14,21
Insulina 4	45,28	81,48	21,98	13,63	15,40	7,21
Insulina 6	15,03	13,15	11,56	5,03	5,10	0,00
Insulina 8	12,66	11,05	6,92	3,73	4,80	1,70
WKT 0	0,57	0,39	0,49	0,28	0,59	0,00
WKT 2	0,64	0,75	1,05	1,58	0,57	0,00
WKT 4	0,82	0,90	0,56	0,39	0,43	0,00
WKT 8	1,01	0,83	0,79	0,34	1,94	0,00
POLE Tg	1426,47	1057,03	1336,10	1028,01	846,00	108,61
POLE INS	27866,07	23959,33	26073,60	21931,73	8604,00	0,00
MEAN LEP	24,13	16,73	23,80	11,04	30,90	32,01
POLE WKT	348,27	303,56	322,60	260,50	323,40	0,00

Tabela 7.12

Genotyp Trp→Arg (T→G) w kodonie 64 genu β_3 -AR a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	Trp/Trp (n = 193)		Trp/Arg (n = 33)		Arg/Arg (n = 3)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,61	7,71	32,73	6,44	36,67	4,51
Wiek	44,65	17,36	49,72	16,75	45,00	11,53
WHR	0,88	0,10	0,87	0,10	1,00	0,00
% tk. tłuszczowej	36,84	10,37	33,91	10,76	34,50	0,00
Cholesterol	5,24	1,15	5,41	2,93	5,26	0,00
Triglicerydy	1,82	1,27	1,48	1,01	2,40	0,00
HDL	1,34	0,30	1,45	0,36	1,49	0,00
LDL	3,14	1,00	2,89	0,88	2,68	0,00
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,51	1,30	5,82	1,34	5,72	0,00
Glukoza 30	8,27	1,96	8,59	1,82	7,92	0,00
Glukoza 60	8,23	2,98	8,97	3,21	6,55	0,00
Glukoza 90	7,23	2,86	7,87	3,13	5,88	0,00
Glukoza 120	6,23	2,50	6,38	2,60	6,73	0,00
Insulina 0	15,57	10,48	13,91	11,86	11,80	0,00
Insulina 30	105,07	70,41	71,63	45,61	54,00	0,00
Insulina 60	132,21	65,23	113,12	80,05	71,10	0,00
Insulina 90	113,41	65,24	96,76	82,63	41,90	0,00
Insulina 120	78,24	87,03	62,38	63,35	71,10	0,00
POLE GLU	888,35	261,55	943,19	268,54	797,25	0,00
POLE INS	11945,27	8251,42	9610,44	6799,19	6253,50	0,00
HOMA-IR	3,90	3,01	3,92	4,23	3,00	0,00
DELTA	273,74	313,98	192,90	151,60	137,63	0,00
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,79	1,28	1,27	0,53	1,81	0,00
Triglicerydy 2	2,87	1,69	2,18	1,16	2,92	0,00
Triglicerydy 4	3,38	2,31	2,34	1,52	2,41	0,00
Triglicerydy 6	2,91	2,45	2,06	1,53	2,39	0,00
Triglicerydy 8	2,42	2,08	1,64	1,10	2,27	0,00
Leptyna 0	23,05	15,77	21,74	15,45	14,60	0,00
Leptyna 4	22,15	15,08	20,84	14,88	14,90	0,00
Leptyna 8	24,26	16,50	22,78	16,98	15,40	0,00
Insulina 0L	14,97	10,08	11,23	9,21	14,90	0,00
Insulina 2	94,85	95,46	63,81	59,93	37,20	0,00
Insulina 4	38,83	57,22	37,20	74,16	14,00	0,00
Insulina 6	15,46	13,34	13,23	17,02	11,10	0,00
Insulina 8	11,71	9,36	7,61	6,21	8,60	0,00
WKT 0	0,41	0,31	0,29	0,17	0,08	0,00
WKT 2	0,48	0,62	0,35	0,47	0,21	0,00
WKT 4	0,58	0,63	0,22*	0,11	0,07*	0,00
WKT 8	0,71	0,63	0,49	0,32	0,22	0,00
POLE Tg	1348,43	937,11	2277,13	6971,18	1171,20	0,00
POLE INS	26772,21	22559,55	21886,08	22439,55	11958,00	0,00
MEAN LEP	22,90	15,86	21,50	15,23	14,97	0,00
POLE WKT	256,26	231,86	169,20	182,25	60,00	0,00

Tabela 7.13

Genotyp Trp→Arg w kodonie 64 genu β_3 -AR a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Parametr	Trp/Trp (n = 125)		Trp/Arg (n = 22)		Arg/Arg (n = 2)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,79	7,16	32,77	6,88	39,00	2,83
Wiek	47,81	16,68	51,18	17,25	44,50	16,26
WHR	0,84	0,08	0,83	0,08		
% tk. tłuszczowej	39,82	8,90	35,70	11,13		
Cholesterol	5,36	1,21	5,01	0,98		
Triglicerydy	1,66	0,93	1,25	0,56		
HDL	1,41	0,31	1,61	0,26		
LDL	3,23	1,10	2,80	0,94		
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,37	0,89	5,72	1,64		
Glukoza 30	8,19	1,97	8,00	1,77		
Glukoza 60	7,94	2,99	7,71	2,94		
Glukoza 90	7,28	3,03	6,56	2,11		
Glukoza 120	6,48	2,61	5,53	1,55		
Insulina 0	15,63	11,45	12,21	7,64		
Insulina 30	104,56	77,53	61,91	28,38		
Insulina 60	125,18	97,57	95,86	60,03		
Insulina 90	117,03	106,15	71,61	52,40		
Insulina 120	87,12	95,84	45,79	39,72		
POLE GLU	881,25	271,11	833,18	211,01		
POLE INS	11973,88	9292,98	7730,44	4075,64		
HOMA-IR	3,84	3,26	3,52	4,03		
DELTA	280,47	339,98	225,75	181,21		
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,66	0,96	1,07	0,35		
Triglicerydy 2	2,70	1,48	1,78*	0,69	P = 0,034	
Triglicerydy 4	3,19	1,98	1,71*	0,73	P = 0,021	
Triglicerydy 6	2,74	1,52	1,48*	0,71	P = 0,038	
Triglicerydy 8	2,26	1,56	1,32*	0,78	P = 0,044	
Leptyna 0	27,77	14,85	27,13	15,23		
Leptyna 4	26,07	13,98	26,21	14,50		
Leptyna 8	28,86	15,53	28,25	16,74		
Insulina 0L	14,86	10,58	8,73	4,29		
Insulina 2	92,56	91,54	49,41	42,54		
Insulina 4	39,49	42,41	34,85	82,62		
Insulina 6	16,04	14,97	9,68	6,99		
Insulina 8	12,24	10,33	6,51	3,45		
WKT 0	0,39	0,30	0,32	0,18		
WKT 2	0,32	0,30	0,43	0,55		
WKT 4	0,45	0,36	0,22*	0,11	P = 0018	
WKT 8	0,69	0,45	0,55	0,35		
POLE Tg	1264,61	766,16	738,28	296,56		
POLE INS	27029,94	23959,33	18330,75	19238,86		
MEAN LEP	27,61	14,90	26,87	14,93		
POLE WKT	212,64	140,00	150,64	86,03		

Tabela 7.14

Genotyp Trp→Arg w kodonie 64 genu β_3 -AR a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego:

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	Trp/Trp (n = 70)		Trp/Arg (n = 12)		Arg/Arg (n = 1)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,28	8,67	32,64	5,77	32,00	0
Wiek	38,82	17,19	57,25	15,48	46,00	0
WHR	0,95	0,10	0,98	0,08	1,00	0
% tk. tłuszczowej	31,76	10,79	29,65	9,06	34,50	0
Cholesterol	5,04	1,03	6,32	5,23	5,26	0
Triglicerydy	1,88	1,17	1,74	0,57	1,81	0
HDL	1,21	0,25	1,07	0,28	1,49	0
LDL	2,98	0,79	3,12	0,70	2,68	0
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,58	1,01	5,73	0,92	5,72	0
Glukoza 30	8,44	1,96	9,32	1,68	7,92	0
Glukoza 60	8,77	2,99	10,72	2,75	6,55	0
Glukoza 90	7,27	2,72	9,29*	3,42	5,88	0
Glukoza 120	5,94	2,47	7,13	3,03	6,73	0
Insulina 0	15,47	8,73	16,43	16,64	11,80	0
Insulina 30	104,73	57,72	89,87	57,86	54,00	0
Insulina 60	142,03	91,07	144,92	97,77	71,10	0
Insulina 90	107,93	74,13	135,21	103,98	41,90	0
Insulina 120	64,68	68,41	83,61	85,02	71,10	0
POLE GLU	909,16	256,08	1077,83	272,76	797,25	0
POLE INS	11843,73	6286,43	12891,30	8922,98	6253,50	0
HOMA-IR	4,02	2,57	4,48	4,70	3,00	0
DELTA	262,83	268,79	139,15	58,35	137,63	0,00
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	2,03	1,72	1,74	0,61	1,81	0
Triglicerydy 2	3,18	1,98	3,14	1,52	2,92	0
Triglicerydy 4	3,72	2,80	3,84	1,87	2,41	0
Triglicerydy 6	3,23	3,08	3,46	2,05	2,39	0
Triglicerydy 8	2,72	2,78	2,41	1,40	2,27	0
Leptyna 0	14,50	13,76	11,49	10,04	14,60	0
Leptyna 4	14,86	14,43	9,41	7,67	14,90	0
Leptyna 8	15,73	14,88	11,14	10,93	15,40	0
Insulina 0L	15,16	9,15	16,81	14,24	14,90	0
Insulina 2	98,97	102,81	92,60	80,16	37,20	0
Insulina 4	37,62	77,64	42,17	56,23	14,00	0
Insulina 6	14,38	9,66	19,53	26,60	11,10	0
Insulina 8	10,74	7,18	9,93	9,71	8,60	0
WKT 0	0,44	0,33	0,21	0,09	0,08	0
WKT 2	0,72	0,88	0,37	0,55	0,21	0
WKT 4	0,80	0,89	0,64	1,26	0,07	0
WKT 8	0,76	0,86	0,47	0,41	0,22	0
POLE Tg	1415,03	982,56	1500,53	752,61	1171,2	0
POLE INS	25716,13	19627,32	31368,75	27388,97	11958	0
MEAN LEP	14,29	14,04	11,94	10,31	14,97	0
POLE WKT	301,39	272,46	106,80	39,71	60,00	0

Tabela 7.15

Genotyp Trp→Arg w kodonie 64 genu β_3 -AR a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	Trp/Trp (n = 95)		Trp/Arg (n = 13)		Arg/Arg (n = 2)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	36,75	5,24	37,50	4,54	39,00	2,83
Wiek	52,27	13,30	58,15	11,79	44,50	16,26
WHR	0,86	0,07	0,87	0,08		
% tk. tłuszczowej	42,50	6,67	41,50	11,21		
Cholesterol	5,60	1,18	5,47	0,93		
Triglicerydy	1,79	0,85	1,46	0,64		
HDL	1,40	0,30	1,53	0,25		
LDL	3,44	1,08	3,28	0,84		
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,51	0,93	6,02	2,00		
Glukoza 30	8,49	1,88	8,57	1,94		
Glukoza 60	8,42	2,94	8,82	3,10		
Glukoza 90	7,76	3,02	7,60	2,02		
Glukoza 120	6,89	2,61	5,75	1,78		
Insulina 0	16,33	11,91	14,63	8,75		
Insulina 30	105,98	76,89	61,22	30,61		
Insulina 60	133,43	100,76	94,36	72,67		
Insulina 90	128,38	109,55	76,86	52,69		
Insulina 120	95,14	99,42	38,53	29,43		
POLE GLU	925,63	266,05	921,27	210,54		
POLE INS	12732,63	9493,87	7737,00	4005,10		
HOMA-IR	4,12	3,47	4,58	5,03		
DELTA	264,92	255,28	215,91	175,82		
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,77	0,84	1,22	0,29		
Triglicerydy 2	2,84	1,34	1,85	0,67		
Triglicerydy 4	3,46	1,83	1,93	0,75		
Triglicerydy 6	2,99	1,89	1,64	0,56		
Triglicerydy 8	2,42	1,45	1,53	0,68		
Leptyna 0	32,29	14,13	35,85	13,07		
Leptyna 4	30,40	13,39	36,03	11,82		
Leptyna 8	33,68	14,84	39,09	14,33		
Insulina 0L	15,99	10,03	9,77	4,93		
Insulina 2	105,57	94,61	57,96	53,58		
Insulina 4	41,57	42,76	18,23	10,81		
Insulina 6	17,11	14,20	11,40	7,67		
Insulina 8	13,23	10,97	7,64	4,17		
WKT 0	0,38	0,30	0,32	0,19		
WKT 2	0,30	0,29	0,62	0,71		
WKT 4	0,47	0,35	0,24	0,13		
WKT 8	0,70	0,41	0,57	0,40		
POLE Tg	1360,42	691,68	815,16	274,00		
POLE INS	30263,49	23708,28	16972,50	9560,67		
MEAN LEP	32,16	14,25	35,17	13,22		
POLE WKT	215,22	133,34	184,60	104,71		

Tabela 7.16

Genotyp Trp→Arg w kodonie 64 genu β_3 -AR a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	Trp/Trp (n = 43)		Trp/Arg (n = 7)		Arg/Arg (n = 1)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	36,75	5,24	37,50	4,54	39,00	2,83
Wiek	52,27	13,30	60,31	11,79	44,50	16,26
WHR	0,86	0,07	0,87	0,08		
% tk. tłuszczowej	42,50	6,67	41,50	11,21		
Cholesterol	5,60	1,18	5,47	0,93		
Triglicerydy	1,79	0,85	1,46	0,64		
HDL	1,40	0,30	1,53	0,25		
LDL	3,44	1,08	3,28	0,84		
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,51	0,93	6,02	2,00		
Glukoza 30	8,49	1,88	8,57	1,94		
Glukoza 60	8,42	2,94	8,82	3,10		
Glukoza 90	7,76	3,02	7,60	2,02		
Glukoza 120	6,89	2,61	5,75	1,78		
Insulina 0	16,33	11,91	14,63	8,75		
Insulina 30	105,98	76,89	61,22	30,61		
Insulina 60	133,43	100,76	94,36	72,67		
Insulina 90	128,38	109,55	76,86	52,69		
Insulina 120	95,14	99,42	38,53	29,43		
POLE GLU	925,63	266,05	921,27	210,54		
POLE INS	12732,63	9493,87	7737,00	4005,10		
HOMA-IR	4,12	3,47	4,58	5,03		
DELTA	260,91	178,54	146,88	49,61		
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,77	0,84	1,22	0,29		
Triglicerydy 2	2,84	1,34	1,85	0,67		
Triglicerydy 4	3,46	1,83	1,93	0,75		
Triglicerydy 6	2,99	1,89	1,64	0,56		
Triglicerydy 8	2,42	1,45	1,53	0,68		
Leptyna 0	32,29	14,13	35,85	13,07		
Leptyna 4	30,40	13,39	36,03	11,82		
Leptyna 8	33,68	14,84	39,09	14,33		
Insulina 0L	15,99	10,03	9,77	4,93		
Insulina 2	105,57	94,61	57,96	53,58		
Insulina 4	41,57	42,76	18,23	10,81		
Insulina 6	17,11	14,20	11,40	7,67		
Insulina 8	13,23	10,97	7,64	4,17		
WKT 0	0,38	0,30	0,32	0,19		
WKT 2	0,30	0,29	0,62	0,71		
WKT 4	0,47	0,35	0,24	0,13		
WKT 8	0,70	0,41	0,57	0,40		
POLE Tg	1360,42	691,68	815,16	274,00		
POLE INS	30263,49	23708,28	16972,50	9560,67		
MEAN LEP	32,16	14,25	35,17	13,22		
POLE WKT	215,22	133,34	184,60	104,71		

Tabela 7.17

Genotyp Gln→Glu (C→G) w kodonie 27 genu β_2 -AR a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	Gln/Gln (n = 88)		Gln/Glu (n = 95)		Glu/Glu (n = 53)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,09	8,13	33,43	7,30	33,36	7,02
Wiek	42,49	17,50	47,90	16,96	42,31	17,42
WHR	0,88	0,09	0,88	0,10	0,86	0,09
% tk. tłuszczowej	36,54	10,49	36,03	10,74	37,81	9,79
Cholesterol	5,34	1,98	5,26	1,32	5,08	0,90
Triglicerydy	1,87	1,64	1,85	1,01	1,42	0,60
HDL	1,34	0,33	1,35	0,31	1,38	0,29
LDL	3,11	0,94	3,11	1,12	3,04	0,84
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,56	1,25	5,67	1,64	5,25	0,61
Glukoza 30	8,24	1,90	8,33	2,14	8,08	1,83
Glukoza 60	8,13	2,73	8,41	3,44	7,98	2,69
Glukoza 90	7,04	2,50	7,64	3,40	6,85	2,38
Glukoza 120	6,02	2,04	6,63	3,02	5,94	2,15
Insulina 0	14,93	10,59	14,46	10,29	16,93	10,40
Insulina 30	98,36	57,16	97,64	74,94	121,61	84,69
Insulina 60	126,31	87,97	121,58	94,17	164,57	108,84
Insulina 90	98,52	82,24	114,39	98,35	128,63	108,28
Insulina 120	68,48	70,14	77,91	94,24	92,32	90,06
POLE GLU	875,03	230,88	913,51	309,83	861,19	218,66
POLE INS	10912,99	6980,22	11436,56	8601,21	14204,46	9525,35
HOMA-IR	3,79	3,16	3,85	3,40	3,94	2,46
DELTA	256,32	261,36	251,79	326,97	295,27	300,09
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,92	1,67	1,72	0,96	1,39	0,48
Triglicerydy 2	2,93	2,02	2,84	1,49	2,52	1,03
Triglicerydy 4	3,49	2,72	3,30	2,07	2,66	1,10
Triglicerydy 6	3,01	2,74	2,92	2,46	2,17	1,05
Triglicerydy 8	2,49	2,37	2,42	2,01	1,75	0,85
Leptyna 0	21,14	13,98	23,49	16,44	23,95	17,28
Leptyna 4	20,69	12,26	21,81	15,40	23,84	17,93
Leptyna 8	22,49	13,68	23,72	16,82	25,74	20,57
Insulina 0L	14,80	9,89	12,74	8,15	17,22	12,43
Insulina 2	87,56	80,52	85,24	92,22	106,93	124,78
Insulina 4	30,66	22,55	44,28	84,54	41,91	51,95
Insulina 6	14,09	8,30	13,60	13,72	19,60	20,00
Insulina 8	11,13	8,88	10,75	9,52	12,23	9,16
WKT 0	0,39	0,30	0,38	0,31	0,44	0,27
WKT 2	0,48	0,68	0,42	0,59	0,59	0,57
WKT 4	0,62	0,78	0,50	0,59	0,60	0,62
WKT 8	0,78	0,65	0,64	0,60	0,71	0,57
POLE Tg	1396,00	1112,54	1328,17	856,87	1069,63	420,95
POLE INS	25138,43	18757,37	23992,03	21469,65	32467,09	33881,32
MEAN LEP	20,65	13,48	23,41	16,42	24,23	18,03
POLE WKT	263,68	245,9587	228,375	230,443	265,2	203,411

Tabela 7.18

Genotyp Gln→Glu w kodonie 27 genu β_2 -AR, a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	Gln/Gln (n = 52)		Gln/Glu (n = 64)		Glu/Glu (n = 36)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	34,23	7,50	33,73	7,50	32,31	6,44
Wiek	44,72	16,28	51,24	16,41	45,61	16,95
WHR	0,85	0,07	0,84	0,08	0,82	0,07
% tk. tłuszczowej	40,15	8,94	38,77	10,57	38,89	7,24
Cholesterol	5,24	1,08	5,43	1,38	5,11	0,92
Triglicerydy	1,55	0,91	1,76	1,00	1,38	0,62
HDL	1,42	0,32	1,44	0,32	1,45	0,29
LDL	3,20	1,01	3,20	1,26	3,00	0,88
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,47	1,37	5,47	0,88	5,24	0,65
Glukoza 30	8,09	1,91	8,10	2,13	8,26	1,80
Glukoza 60	7,51	2,43	8,14	3,48	7,88	2,88
Glukoza 90	6,72	2,35	7,64	3,56	7,09	2,37
Glukoza 120	5,75	1,37	7,04	3,25	6,29	2,16
Insulina 0	15,11	12,14	14,92	11,58	17,44	9,55
Insulina 30	99,48	58,29	94,47	80,02	129,06	94,54
Insulina 60	110,61	80,93	118,98	94,86	167,03	118,48
Insulina 90	89,53	82,67	121,66	111,45	146,33	117,61
Insulina 120	66,04	69,86	95,92	110,21	98,54	86,91
POLE GLU	835,01	211,57	903,92	323,07	879,21	225,52
POLE INS	10079,09	7002,64	11789,23	9724,26	15202,18	10653,30
HOMA-IR	3,82	3,77	3,85	3,65	4,08	2,42
DELTA	259,76	191,80	268,71	387,23	309,65	348,82
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,68	1,07	1,66	0,98	1,36	0,38
Triglicerydy 2	2,65	1,62	2,64	1,44	2,56	1,07
Triglicerydy 4	3,22	2,30	3,07	1,93	2,69	1,14
Triglicerydy 6	2,72	2,10	2,73	2,22	2,19	1,05
Triglicerydy 8	2,27	1,66	2,27	1,69	1,74	0,84
Leptyna 0	27,44	13,01	29,26	16,21	26,75	15,29
Leptyna 4	26,02	11,09	27,13	15,32	25,60	16,24
Leptyna 8	28,35	12,45	29,60	16,61	27,83	19,53
Insulina 0L	14,59	11,10	12,29	7,59	17,66	13,38
Insulina 2	83,11	74,63	80,12	71,84	123,90	141,91
Insulina 4	33,18	24,17	44,71	66,85	43,81	53,94
Insulina 6	13,85	8,57	14,71	15,49	21,17	22,38
Insulina 8	11,12	9,60	11,68	10,79	12,55	10,04
WKT 0	0,34	0,23	0,39	0,33	0,44	0,29
WKT 2	0,29	0,30	0,27	0,20	0,53	0,50
WKT 4	0,37	0,25	0,43	0,37	0,48	0,41
WKT 8	0,74	0,45	0,61	0,34	0,73	0,63
POLE Tg	1267,65	861,51	1236,29	777,11	1078,20	418,76
POLE INS	23475,14	17437,27	26222,78	23506,05	36668,63	37617,90
MEAN LEP	26,88	12,34	29,14	16,20	27,05	16,42
POLE WKT	190,82	106,26	194,75	115,19	244,62	186,36

Tabela 7.19

Genotyp Gln→Glu w kodonie 27 genu β_2 -AR a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	Gln/Gln (n = 36)		Gln/Glu (n = 31)		Glu/Glu (n = 17)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	31,48	8,84	32,81	6,96	34,85	8,43
Wiek	39,00	19,01	40,96	16,22	33,89	16,59
WHR	0,93	0,11	0,96	0,08	0,92	0,10
% tk. tłuszczowej	30,85	10,39	31,00	9,31	35,20	14,72
Cholesterol	5,47	2,77	4,92	1,13	5,01	0,90
Triglicerydy	2,31	2,23	2,03	1,03	1,52	0,55
HDL	1,22	0,31	1,19	0,21	1,18	0,18
LDL	2,99	0,82	2,92	0,75	3,14	0,79
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,70	1,06	6,05	2,51	5,29	0,52
Glukoza 30	8,43	1,90	8,77	2,13	7,70	1,94
Glukoza 60	8,95	2,92	8,93	3,38	8,22	2,35
Glukoza 90	7,44	2,67	7,63	3,14	6,34	2,46
Glukoza 120	6,39	2,69	5,84	2,37	5,17	2,00
Insulina 0	14,69	8,29	13,60	7,45	15,91	12,43
Insulina 30	96,86	56,57	103,72	65,19	105,89	60,71
Insulina 60	147,43	93,94	126,48	94,58	159,10	89,84
Insulina 90	110,20	81,58	100,42	66,22	91,26	78,29
Insulina 120	71,64	71,58	43,34	31,08	78,51	100,70
POLE GLU	929,35	248,33	931,54	288,81	823,17	211,01
POLE INS	12005,69	6918,73	10773,54	6075,87	12098,17	6596,00
HOMA-IR	3,75	2,20	3,84	2,96	3,66	2,66
DELTA	251,56	338,54	220,44	168,34	270,34	197,43
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	2,30	2,31	1,84	0,93	1,50	0,70
Triglicerydy 2	3,39	2,51	3,20	1,54	2,42	0,99
Triglicerydy 4	3,91	3,28	3,73	2,30	2,55	1,03
Triglicerydy 6	3,48	3,51	3,28	2,86	2,10	1,13
Triglicerydy 8	2,85	3,20	2,70	2,52	1,78	0,93
Leptyna 0	12,27	9,99	12,15	9,69	16,94	20,71
Leptyna 4	12,58	9,21	11,77	9,54	19,03	22,48
Leptyna 8	13,59	10,35	12,65	10,62	19,74	23,62
Insulina 0L	15,13	7,74	13,59	9,19	15,91	9,67
Insulina 2	94,15	89,51	95,10	123,46	62,38	40,14
Insulina 4	26,75	19,56	43,47	112,13	36,70	49,09
Insulina 6	14,48	7,99	11,66	9,96	14,88	10,06
Insulina 8	11,16	7,74	9,00	6,31	11,30	6,44
WKT 0	0,49	0,38	0,35	0,29	0,46	0,24
WKT 2	0,78	0,95	0,63	0,85	0,72	0,75
WKT 4	1,00	1,11	0,61	0,84	0,90	0,95
WKT 8	0,84	0,89	0,68	0,89	0,67	0,43
POLE Tg	1603,90	1420,83	1498,31	980,71	1044,98	455,37
POLE INS	28175,74	21022,62	20015,48	17016,68	21263,00	19207,22
MEAN LEP	11,88	9,65	12,17	9,78	17,18	20,77
POLE WKT	374,56	343,50	276,63	330,65	315,17	248,75

Tabela 7.20

Genotyp Gln→Glu w kodonie 27 genu β_2 -AR a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	Gln/Gln (n = 40)		Gln/Glu (n = 44)		Glu/Glu (n = 23)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	37,47	4,85	36,93	6,18	36,12	3,77
Wiek	48,32	13,48	56,71	10,96	51,56	14,69
WHR	0,87	0,05	0,86	0,08	0,85	0,07
% tk. tłuszczowej	43,22	4,97	42,96	8,84	41,59	5,06
Cholesterol	5,49	1,06	5,87	1,28	5,18	0,94
Triglicerydy	1,57	0,62	2,08	1,00	1,48	0,60
HDL	1,42	0,29	1,38	0,32	1,43	0,29
LDL	3,42	0,98	3,61	1,17	3,04	0,91
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,58	1,52	5,68	0,88	5,29	0,69
Glukoza 30	8,31	2,05	8,74	1,95	8,20	1,55
Glukoza 60	7,78	2,56	9,16	3,37	7,73	2,46
Glukoza 90	7,06	2,54	8,61	3,52	6,84	1,81
Glukoza 120	5,93	1,48	7,86	3,29	6,14	1,35
Insulina 0	16,00	13,12	16,96	12,31	15,99	8,73
Insulina 30	103,33	61,45	105,44	87,85	109,46	80,51
Insulina 60	115,41	88,93	137,58	102,38	155,52	123,97
Insulina 90	98,62	91,94	143,14	119,47	135,52	113,39
Insulina 120	72,68	78,16	113,84	121,41	84,16	58,19
POLE GLU	863,53	228,07	999,97	311,11	854,49	170,60
POLE INS	10711,60	7848,39	13681,93	10489,83	13517,25	9983,83
HOMA-IR	4,15	4,14	4,51	3,96	3,77	2,24
DELTA	258,45	186,36	236,34	188,02	324,95	415,43
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,69	0,70	1,96	1,01	1,41	0,36
Triglicerydy 2	2,71	1,27	3,05	1,50	2,47	0,86
Triglicerydy 4	3,36	1,96	3,72	1,93	2,84	1,07
Triglicerydy 6	2,78	1,60	3,33	2,38	2,40	0,98
Triglicerydy 8	2,28	1,22	2,73	1,78	1,90	0,85
Leptyna 0	32,31	11,36	34,97	15,01	31,32	16,10
Leptyna 4	30,78	8,73	32,46	14,36	30,45	18,16
Leptyna 8	33,19	10,56	35,62	15,24	33,06	21,88
Insulina 0L	16,26	11,97	14,51	7,59	17,33	10,50
Insulina 2	94,94	79,88	98,34	76,15	143,38	160,40
Insulina 4	34,50	23,08	44,49	52,26	43,49	53,23
Insulina 6	14,87	9,14	18,08	17,22	20,33	18,51
Insulina 8	11,63	10,65	14,26	11,73	12,72	10,01
WKT 0	0,33	0,23	0,40	0,35	0,43	0,30
WKT 2	0,30	0,33	0,27	0,21	0,55	0,54
WKT 4	0,40	0,25	0,47	0,38	0,54	0,40
WKT 8	0,76	0,44	0,62	0,35	0,81	0,47
POLE Tg	1300,68	663,25	1480,63	801,34	1123,65	376,24
POLE INS	26183,25	18428,35	31183,29	23103,58	38956,80	38463,26
MEAN LEP	31,68	10,52	34,94	14,97	31,60	17,65
POLE WKT	200,06	104,56	213,40	112,95	264,71	167,59

Tabela 7.21

Genotyp Gln→Glu w kodonie 27 genu β_2 -AR a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	Gln/Gln (n = 19)		Gln/Glu (n = 17)		Glu/Glu (n = 13)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	37,36	7,00	38,12	5,05	37,98	7,82
Wiek	47,84	14,81	47,89	13,96	39,25	15,84
WHR	0,99	0,08	1,02	0,06	1,00	0,05
% tk. tłuszczowej	35,14	7,90	35,54	8,52	37,27	11,67
Cholesterol	5,40	1,12	5,08	0,90	5,33	0,99
Triglicerydy	2,50	1,61	2,09	0,86	1,97	1,17
HDL	1,14	0,27	1,12	0,22	1,19	0,19
LDL	3,43	0,66	2,97	0,75	3,24	0,82
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	6,01	1,16	6,04	1,11	5,61	0,82
Glukoza 30	9,10	1,29	9,75	2,17	8,87	1,75
Glukoza 60	10,14	2,73	10,68	3,07	9,38	3,04
Glukoza 90	8,62	2,35	9,05	3,32	7,67	3,43
Glukoza 120	6,96	2,87	6,66	2,78	6,51	3,19
Insulina 0	18,44	7,72	17,67	7,29	19,41	10,97
Insulina 30	117,00	51,90	129,70	65,72	110,52	47,96
Insulina 60	192,83	88,66	172,34	91,25	155,52	78,06
Insulina 90	161,09	78,95	137,17	66,72	110,68	73,39
Insulina 120	99,65	85,76	64,73	48,16	95,62	90,10
POLE GLU	1049,58	225,63	1074,93	286,74	958,59	284,82
POLE INS	16223,80	6362,47	14417,50	5200,80	13026,88	5225,82
HOMA-IR	4,82	2,00	5,27	3,07	4,84	2,64
DELTA	216,01	95,05	251,38	199,44	266,15	220,42
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	2,51	1,64	1,88	0,80	1,75	0,76
Triglicerydy 2	3,77	2,03	3,24	1,57	2,78	1,04
Triglicerydy 4	4,48	2,87	3,74	1,82	3,61	2,43
Triglicerydy 6	4,10	3,23	3,16	1,81	3,00	2,13
Triglicerydy 8	3,15	2,67	2,54	1,40	2,54	1,68
Leptyna 0	18,82	9,40	19,99	15,25	22,04	18,29
Leptyna 4	19,04	7,00	20,79	17,07	22,07	19,26
Leptyna 8	20,70	8,36	21,46	16,78	24,05	20,36
Insulina 0L	19,43	7,09	19,32	9,36	18,32	9,08
Insulina 2	138,95	93,23	146,99	146,10	105,10	68,79
Insulina 4	36,25	19,88	67,43	142,79	47,73	44,76
Insulina 6	16,40	7,77	17,79	11,16	18,33	9,57
Insulina 8	13,52	8,85	12,21	6,32	12,50	6,20
WKT 0	0,47	0,23	0,42	0,32	0,38	0,24
WKT 2	0,51	0,39	0,81	1,05	0,61	0,61
WKT 4	0,86	0,85	0,78	1,06	0,73	0,79
WKT 8	0,68	0,33	0,74	1,07	0,60	0,37
POLE Tg	1820,81	1195,53	1482,86	736,53	1383,44	780,31
POLE INS	39210,86	19961,17	31333,85	18165,16	31567,80	21279,10
MEAN LEP	18,32	8,92	20,33	16,04	22,04	18,37
POLE WKT	379,76	352,36	340,50	413,49	270,82	209,79

Tabela 7.22

Genotyp A→G w –3826 sekwencji promotorowej genu UCP-1 a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	A/A (n = 105)		A/G (n = 95)		G/G (n = 27)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	32,62	7,26	34,06	7,57	33,83	8,55
Wiek	43,53	16,77	45,66	18,32	45,25	16,41
WHR	0,87	0,10	0,88	0,09	0,91	0,12
% tk. tłuszczowej	35,97	10,14	36,72	10,96	36,97	9,53
Cholesterol	5,13	1,08	5,24	1,20	4,98	1,07
Triglicerydy	1,73	0,99	1,60	0,88	1,89	1,27
HDL	1,38	0,30	1,36	0,30	1,21	0,34
LDL	3,00	0,90	3,15	1,09	3,07	0,79
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,54	1,07	5,53	1,61	5,56	0,74
Glukoza 30	8,27	1,83	8,38	2,04	8,11	1,97
Glukoza 60	8,42	3,11	8,24	2,93	8,23	3,12
Glukoza 90	7,33	2,98	7,26	2,87	7,35	2,95
Glukoza 120	6,41	2,69	6,21	2,45	5,99	2,23
Insulina 0	15,47	10,13	15,31	11,19	15,27	11,58
Insulina 30	106,44	80,06	93,45	56,27	99,49	60,45
Insulina 60	142,02	105,28	115,09	77,15	126,89	90,20
Insulina 90	125,26	105,67	93,86	72,80	110,13	98,08
Insulina 120	89,96	102,20	64,97	62,31	64,46	63,47
POLE GLU	898,86	265,42	894,72	265,36	879,67	261,75
POLE INS	12753,08	9426,79	10307,51	6218,85	11392,93	7432,33
HOMA-IR	4,00	3,34	3,86	3,14	3,84	3,28
DELTA	277,45	309,67	261,47	306,45	220,85	231,36
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,72	1,10	1,59	0,80	2,30	2,35
Triglicerydy 2	2,89	1,68	2,56	1,11	3,40	2,66
Triglicerydy 4	3,42	2,44	2,88	1,57	3,93	3,30
Triglicerydy 6	2,96	2,72	2,42	1,49	3,57	3,34
Triglicerydy 8	2,42	2,23	2,05	1,25	2,97	3,02
Leptyna 0	22,06	16,63	24,87	15,86	20,70	11,70
Leptyna 4	21,01	15,61	24,11	15,57	19,09	10,89
Leptyna 8	22,87	17,40	26,06	16,80	21,00	12,69
Insulina 0L	14,13	9,94	15,19	10,30	14,03	9,52
Insulina 2	108,57	119,53	76,68	60,03	72,43	54,78
Insulina 4	48,43	84,53	31,32	25,75	31,73	34,08
Insulina 6	15,92	16,45	14,90	9,79	14,80	17,97
Insulina 8	12,17	11,19	10,77	7,17	9,37	6,45
WKT 0	0,38	0,30	0,37	0,24	0,46	0,45
WKT 2	0,43	0,60	0,46	0,60	0,51	0,57
WKT 4	0,51	0,62	0,48	0,54	0,64	0,74
WKT 8	0,66	0,61	0,59	0,39	0,97	1,01
POLE Tg	1360,25	974,54	1154,09	589,68	1624,80	1414,61
POLE INS	30459,09	28931,57	23208,56	15404,54	21503,70	17615,15
MEAN LEP	21,72	16,72	24,89	15,83	20,58	11,62
POLE WKT	234,09	230,70	216,99	171,77	297,00	310,06

Tabela 7.23

Genotyp A→G w –3826 sekwencji promotorowej genu UCP-1 a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferroni: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	A/A (n = 67)		A/G (n = 62)		G/G (n = 14)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,19	6,94	34,33	6,82	32,18	9,51
Wiek	47,62	15,73	48,44	17,41	42,78	18,59
WHR	0,85	0,09	0,84	0,06	0,82	0,06
% tk. tłuszczowej	38,36	8,46	40,27	9,93	39,03	11,14
Cholesterol	5,29	1,05	5,34	1,32	4,98	0,94
Triglicerydy	1,62	0,85	1,52	0,83	1,69	1,28
HDL	1,45	0,30	1,46	0,30	1,32	0,38
LDL	3,10	0,96	3,21	1,22	3,01	0,92
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,60	1,25	5,28	0,81	5,29	0,80
Glukoza 30	8,23	1,89	8,22	1,89	7,42	2,35
Glukoza 60	8,11	3,26	7,83	2,57	7,24	3,52
Glukoza 90	7,48	3,46	6,95	2,30	6,79	3,27
Glukoza 120	6,91	3,06	5,97	1,93	5,63	1,78
Insulina 0	16,23	11,02	14,94	12,07	11,44	5,22
Insulina 30	112,58	89,22	89,08	58,81	87,37	64,11
Insulina 60	141,99	106,20	108,28	79,96	87,32	74,94
Insulina 90	134,71	117,16	90,22	78,62	91,59	102,23
Insulina 120	109,31	115,35	60,24	56,84	55,75	44,09
POLE GLU	901,73	300,01	861,59	222,00	804,52	283,48
POLE INS	13507,47	10582,01	9784,32	6740,80	8996,18	6637,00
HOMA-IR	4,25	3,84	3,63	3,26	2,66	1,42
DELTA	314,85	375,40	255,51	278,22	207,99	321,84
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,58	0,86	1,52	0,75	1,84	1,66
Triglicerydy 2	2,69	1,43	2,42	1,13	2,83	2,38
Triglicerydy 4	3,03	1,83	2,77	1,63	3,52	3,17
Triglicerydy 6	2,59	2,03	2,33	1,48	3,15	3,07
Triglicerydy 8	2,09	1,46	2,04	1,36	2,50	2,27
Leptyna 0	28,61	16,86	28,91	13,03	23,13	13,07
Leptyna 4	26,58	15,84	27,66	12,19	21,26	12,63
Leptyna 8	28,97	17,81	29,98	13,76	23,88	15,05
Insulina 0L	14,56	10,48	14,30	10,62	10,65	6,09
Insulina 2	112,12	115,60	67,50	48,26	54,72	45,28
Insulina 4	51,37	70,30	29,77	22,63	27,50	22,02
Insulina 6	17,57	18,80	14,59	9,99	8,38	4,73
Insulina 8	13,23	12,36	10,73	7,73	7,32	3,78
WKT 0	0,35	0,29	0,37	0,27	0,47	0,33
WKT 2	0,29	0,28	0,32	0,31	0,52	0,50
WKT 4	0,41	0,34	0,36	0,29	0,56	0,43
WKT 8	0,59	0,34	0,62	0,43	1,03	0,66
POLE Tg	1216,48	719,95	1103,74	598,41	1399,71	1250,08
POLE INS	33714,00	31412,49	20699,16	12563,65	14416,20	9790,63
MEAN LEP	28,16	17,12	28,89	12,67	23,15	13,24
POLE WKT	189,39	107,20	182,66	132,34	280,26	156,06

Tabela 7.24

Genotyp A→G w -3826 sekwencji promotorowej genu UCP-1 a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	A/A (n = 36)		A/G (n = 33)		G/G (n = 11)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	31,66	7,96	33,55	8,91	36,16	7,81
Wiek	36,49	16,81	40,08	19,09	49,67	13,69
WHR	0,92	0,10	0,95	0,08	1,02	0,08
% tk. tłuszczowej	31,20	11,60	30,63	10,05	35,79	7,51
Cholesterol	4,91	1,11	5,06	0,96	5,08	1,24
Triglicerydy	1,98	1,18	1,76	0,96	3,28	3,15
HDL	1,27	0,28	1,20	0,20	1,08	0,26
LDL	2,84	0,75	3,05	0,84	3,23	0,62
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,44	0,67	5,93	2,37	5,86	0,57
Glukoza 30	8,32	1,76	8,65	2,26	8,79	1,25
Glukoza 60	8,87	2,87	8,94	3,38	9,33	2,29
Glukoza 90	7,12	2,13	7,79	3,61	7,91	2,64
Glukoza 120	5,61	1,74	6,62	3,14	6,34	2,64
Insulina 0	14,30	8,62	15,94	9,66	19,11	14,89
Insulina 30	96,92	63,56	100,91	51,72	111,61	56,93
Insulina 60	142,07	105,62	126,72	71,87	170,41	88,43
Insulina 90	110,93	85,21	100,08	62,36	128,66	94,83
Insulina 120	60,00	69,16	73,07	70,96	73,17	79,67
POLE GLU	894,60	208,40	951,05	322,61	962,34	220,14
POLE INS	11609,32	7358,06	11168,23	5240,10	14029,35	7685,46
HOMA-IR	3,62	2,42	4,24	2,95	5,01	4,18
DELTA	218,33	145,44	271,81	354,96	231,56	131,00
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,97	1,41	1,75	0,90	2,84	2,96
Triglicerydy 2	3,24	2,03	2,83	1,05	4,08	2,93
Triglicerydy 4	4,12	3,17	3,11	1,45	4,42	3,54
Triglicerydy 6	3,64	3,59	2,59	1,51	4,07	3,73
Triglicerydy 8	3,02	3,12	2,08	1,01	3,52	3,77
Leptyna 0	11,52	9,33	16,94	18,07	16,92	8,51
Leptyna 4	11,17	9,05	17,28	19,04	15,96	7,32
Leptyna 8	12,09	9,96	18,38	19,66	16,86	7,08
Insulina 0L	13,28	8,90	16,89	9,59	18,02	11,46
Insulina 2	102,43	127,85	94,10	75,57	95,47	59,66
Insulina 4	43,05	106,98	34,32	31,13	36,73	45,15
Insulina 6	12,76	10,23	15,48	9,56	21,22	23,82
Insulina 8	10,21	8,41	10,83	6,04	11,79	8,16
WKT 0	0,43	0,31	0,36	0,20	0,45	0,56
WKT 2	0,67	0,89	0,67	0,84	0,51	0,66
WKT 4	0,72	0,92	0,70	0,76	0,73	0,97
WKT 8	0,80	0,93	0,53	0,31	0,91	1,31
POLE Tg	1619,04	1289,62	1253,05	569,28	1890,82	1607,38
POLE INS	24090,78	22618,48	28227,36	19236,69	28591,20	21156,08
MEAN LEP	11,33	9,25	17,03	18,52	16,58	7,56
POLE WKT	312,86	347,55	270,94	211,55	313,74	421,87

Tabela 7.25

Genotyp A→G w –3826 sekwencji promotorowej genu UCP-1 a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	A/A (n = 49)		A/G (n = 47)		G/G (n = 8)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	36,27	5,13	37,07	5,19	39,19	5,74
Wiek	53,44	12,05	51,06	15,07	53,08	12,65
WHR	0,87	0,08	0,86	0,05	0,83	0,06
% tk. tłuszczowej	41,43	6,51	43,48	7,27	46,27	6,70
Cholesterol	5,47	1,05	5,71	1,28	5,46	0,70
Triglicerydy	1,80	0,86	1,70	0,86	1,51	0,45
HDL	1,41	0,29	1,42	0,31	1,33	0,30
LDL	3,26	0,95	3,56	1,19	3,46	0,57
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,74	1,42	5,42	0,86	5,61	0,76
Glukoza 30	8,56	1,73	8,42	2,02	8,55	2,09
Glukoza 60	8,52	3,21	8,24	2,66	8,85	3,41
Glukoza 90	8,00	3,54	7,34	2,40	8,34	3,07
Glukoza 120	7,34	3,17	6,31	2,00	6,51	1,42
Insulina 0	16,92	11,10	15,97	13,14	12,57	5,57
Insulina 30	119,93	90,33	90,25	58,22	76,54	59,06
Insulina 60	150,60	106,85	111,30	88,89	105,20	87,31
Insulina 90	147,28	119,21	96,48	85,74	122,79	118,87
Insulina 120	118,30	119,08	65,24	62,31	67,13	49,72
POLE GLU	947,28	297,11	896,15	235,11	950,51	241,22
POLE INS	14500,63	10617,95	10182,00	7327,81	10331,36	7729,41
HOMA-IR	4,57	4,13	4,00	3,61	3,04	1,54
DELTA	284,86	211,70	257,84	295,96	177,05	127,167
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,72	0,89	1,70	0,76	1,72	0,85
Triglicerydy 2	2,89	1,44	2,67	1,15	2,52	1,65
Triglicerydy 4	3,40	1,79	3,17	1,67	3,61	2,80
Triglicerydy 6	2,95	2,17	2,66	1,53	3,11	1,88
Triglicerydy 8	2,37	1,49	2,28	1,43	2,35	0,84
Leptyna 0	33,12	17,06	34,01	10,97	32,69	8,17
Leptyna 4	30,76	16,25	32,54	10,39	31,23	7,70
Leptyna 8	33,59	18,30	35,08	12,24	35,46	10,17
Insulina 0L	15,50	8,53	16,06	11,55	11,94	3,87
Insulina 2	127,99	123,35	79,44	49,71	69,29	46,21
Insulina 4	49,74	58,49	29,91	16,56	39,34	23,34
Insulina 6	18,53	17,89	16,08	10,58	10,84	3,33
Insulina 8	14,81	13,27	11,80	8,43	7,64	0,75
WKT 0	0,37	0,33	0,35	0,24	0,54	0,36
WKT 2	0,29	0,33	0,32	0,28	0,62	0,68
WKT 4	0,48	0,38	0,38	0,27	0,61	0,38
WKT 8	0,67	0,35	0,61	0,34	1,21	0,74
POLE Tg	1354,35	730,49	1243,73	615,28	1351,71	851,70
POLE INS	37561,35	30938,46	23174,53	12554,44	17889,60	7332,27
MEAN LEP	32,70	17,42	33,87	10,78	32,92	7,97
POLE WKT	215,18	115,77	186,30	115,11	324,96	144,26

Tabela 7.26

Genotyp A→G w –3826 sekwencji promotorowej genu UCP-1 a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	A/A (n = 18)		A/G (n = 20)		G/G (n = 10)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	38,45	4,62	38,94	7,12	36,83	7,90
Wiek	42,57	15,05	47,63	16,17	48,07	13,31
WHR	1,00	0,06	1,00	0,06	1,03	0,09
% tk. tłuszczowej	38,20	9,31	34,36	9,08	37,44	5,72
Cholesterol	5,24	0,89	5,36	0,94	5,06	1,31
Triglicerydy	2,21	1,17	2,09	1,09	3,36	3,31
HDL	1,19	0,27	1,14	0,21	1,04	0,24
LDL	3,10	0,64	3,27	0,87	3,29	0,62
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,84	0,59	6,43	2,93	5,81	0,57
Glukoza 30	9,31	1,22	9,47	2,31	8,81	1,32
Glukoza 60	10,47	2,43	10,27	3,53	9,27	2,42
Glukoza 90	8,31	2,17	9,28	3,90	7,89	2,78
Glukoza 120	6,18	2,10	7,73	3,56	6,33	2,79
Insulina 0	20,35	6,72	18,94	10,40	20,55	14,87
Insulina 30	133,71	61,57	108,29	51,92	120,71	50,88
Insulina 60	209,87	95,47	144,03	72,87	185,47	79,04
Insulina 90	165,49	82,92	126,21	67,85	138,41	93,97
Insulina 120	89,53	86,46	99,49	80,67	77,46	82,63
POLE GLU	1022,48	188,56	1093,59	343,76	959,15	233,25
POLE INS	16921,50	5943,72	13137,75	5373,57	15240,83	7066,69
HOMA-IR	5,33	1,96	5,25	3,22	5,38	4,22
DELTA	252,52	173,16	225,11	193,92	247,92	173,16
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	2,42	1,60	1,99	1,01	2,89	3,12
Triglicerydy 2	3,93	2,25	3,00	1,14	4,09	3,09
Triglicerydy 4	5,13	3,27	3,50	1,58	4,55	3,70
Triglicerydy 6	4,46	3,51	3,04	1,65	4,21	3,90
Triglicerydy 8	3,69	2,94	2,38	1,09	3,62	3,96
Leptyna 0	17,84	9,32	24,89	19,86	18,03	8,38
Leptyna 4	17,79	8,42	25,30	21,04	16,99	7,09
Leptyna 8	19,20	9,54	27,02	21,38	17,83	6,91
Insulina 0L	19,67	8,36	20,24	9,68	19,40	11,08
Insulina 2	170,55	153,35	125,61	75,70	101,42	60,04
Insulina 4	74,54	146,81	44,42	34,09	39,20	46,80
Insulina 6	17,45	10,66	18,67	9,69	22,93	24,61
Insulina 8	13,47	9,72	13,24	5,97	12,64	8,07
WKT 0	0,55	0,35	0,40	0,21	0,46	0,60
WKT 2	0,94	1,10	0,61	0,53	0,49	0,69
WKT 4	1,01	1,15	0,81	0,87	0,76	1,03
WKT 8	1,01	1,11	0,54	0,33	0,97	1,38
POLE Tg	1987,92	1311,65	1407,47	624,68	1931,64	1688,30
POLE INS	40258,36	23693,39	36142,59	18433,18	30562,67	21442,99
MEAN LEP	17,62	9,25	25,11	20,44	17,61	7,37
POLE WKT	428,10	425,85	282,66	203,26	324,60	445,98

Tabela 7.27

Genotyp T→G LPL-H a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	T/T (n = 88)		T/G (n = 74)		G/G (n = 19)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	31,86	6,68	34,14	8,04	33,80	8,91
Wiek	44,73	17,47	45,82	17,68	44,78	19,52
WHR	0,87	0,09	0,86	0,09	0,93	0,11
% tk. tłuszczowej	35,29	10,86	37,25	10,67	36,57	8,30
Cholesterol	5,38	1,94	5,13	1,28	5,18	1,24
Triglicerydy	1,82	1,43	1,50	0,71	2,37*	1,52
HDL	1,39	0,30	1,39	0,31	1,15*	0,35
LDL	3,11	0,92	3,04	1,16	3,28	0,63
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,36	0,75	5,45	0,91	5,60	1,09
Glukoza 30	8,02	1,95	8,26	1,85	8,43	2,17
Glukoza 60	7,84	3,02	8,10	2,56	8,69	2,82
Glukoza 90	6,97	3,07	7,17	2,30	7,34	2,39
Glukoza 120	6,13	2,35	6,11	2,00	6,22	2,89
Insulina 0	14,10	9,34	14,53	9,13	14,78	7,13
Insulina 30	98,63	74,37	95,19	68,04	121,39	62,44
Insulina 60	121,36	93,90	126,06	92,21	134,05	71,68
Insulina 90	99,42	91,82	108,94	88,99	109,43	68,88
Insulina 120	68,20	91,04	79,59	80,97	53,45	23,82
POLE GLU	856,38	265,02	878,67	221,47	909,49	257,56
POLE INS	10833,08	8296,74	11361,12	7950,92	11969,90	5192,26
HOMA-IR	3,47	2,66	3,50	2,23	3,69	2,04
DELTA	290,66	320,54	234,51	264,97	288,13	218,57
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,80	1,47	1,49	0,83	2,2*	1,64
Triglicerydy 2	3,01	1,85	2,43	1,40	3,33*	2,00
Triglicerydy 4	3,44	2,45	2,82	2,14	3,77	2,52
Triglicerydy 6	2,99	2,57	2,43	2,42	3,37	2,78
Triglicerydy 8	2,43	2,14	2,13	2,14	2,68	2,17
Leptyna 0	20,38	13,63	27,52	17,87	18,56	13,69
Leptyna 4	19,36	12,32	26,98	18,17	17,93	12,45
Leptyna 8	20,97	13,29	29,10	20,11	19,45	13,99
Insulina 0L	13,40	8,97	14,15	10,47	15,62	7,01
Insulina 2	78,54	92,35	82,03	70,72	129,12	149,82
Insulina 4	33,08	41,81	37,96	56,21	58,91	138,53
Insulina 6	12,60	10,33	13,79	13,71	16,53	7,77
Insulina 8	9,41	6,62	11,69	10,41	10,73	4,93
WKT 0	0,37	0,33	0,32	0,19	0,48	0,25
WKT 2	0,48	0,79	0,40	0,48	0,52	0,40
WKT 4	0,60	0,80	0,42	0,52	0,76	0,81
WKT 8	0,73	0,77	0,58	0,46	0,82	0,41
POLE Tg	1386,84	1000,27	1127,77	863,77	1554,18	1089,88
POLE INS	22868,91	23239,69	26485,87	24598,15	24600,92	12510,17
MEAN LEP	20,05	13,06	27,48	18,55	18,55	13,38
POLE WKT	262,04	296,64	197,25	155,48	294,43	170,00

Tabela 7.28

Genotyp T→G LPL-H a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	T/T (n = 59)		T/G (n = 52)		G/G (n = 8)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	32,37	6,69	34,03	7,15	33,19	8,57
Wiek	47,12	16,08	48,69	17,15	46,38	22,47
WHR	0,83	0,07	0,83	0,06	0,89	0,07
% tk. tłuszczowej	38,04	9,39	39,28	10,27	38,49	7,86
Cholesterol	5,26	1,07	5,29	1,38	5,58	0,80
Triglicerydy	1,55	0,89	1,49	0,74	2,64*	1,73
HDL	1,48	0,29	1,43	0,31	1,22*	0,48
LDL	3,13	1,00	3,17	1,26	3,34	0,63
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,15	0,50	5,55	1,00	5,52	1,17
Glukoza 30	7,65	1,83	8,48	2,02	8,18	1,76
Glukoza 60	7,38	2,79	8,13	2,73	7,35	2,69
Glukoza 90	6,64	2,87	7,32	2,46	6,57	1,31
Glukoza 120	6,07	2,22	6,34	2,13	6,12	0,93
Insulina 0	13,95	10,03	13,84	8,37	16,24	5,42
Insulina 30	98,62	82,07	93,67	73,35	152,28	41,61
Insulina 60	119,81	95,57	118,46	90,79	159,68	91,71
Insulina 90	106,07	108,14	103,72	88,16	142,22	97,47
Insulina 120	80,93	108,89	74,32	70,88	69,72	14,79
POLE GLU	818,53	242,84	896,67	242,23	832,50	190,23
POLE INS	11148,34	9629,78	10860,11	8070,86	14914,80	5008,93
HOMA-IR	3,27	2,57	3,39	2,17	3,86	1,90
DELTA	315,69	375,42	230,25	304,34	400,70	267,507
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,62	0,93	1,42	0,64	2,76*	2,09
Triglicerydy 2	2,75	1,53	2,28	1,11	4,07*	2,57
Triglicerydy 4	3,15	2,14	2,61	1,56	4,57	3,17
Triglicerydy 6	2,73	2,27	2,14	1,23	4,24	3,69
Triglicerydy 8	2,21	1,55	1,89	1,28	3,57	3,03
Leptyna 0	24,65	13,21	31,32	16,06	27,56	14,81
Leptyna 4	23,18	11,74	30,03	16,34	25,71	13,77
Leptyna 8	25,10	12,48	32,78	18,93	28,20	15,48
Insulina 0L	13,49	9,77	13,14	10,50	17,26	6,73
Insulina 2	85,08	104,32	76,14	64,36	114,86	104,16
Insulina 4	38,62	48,54	41,60	64,98	25,23	8,75
Insulina 6	12,83	11,05	13,24	14,62	19,81	7,13
Insulina 8	9,92	7,16	11,46	11,02	11,64	4,15
WKT 0	0,36	0,26	0,30	0,18	0,54	0,24
WKT 2	0,27	0,19	0,33	0,44	0,40	0,18
WKT 4	0,44	0,37	0,31	0,25	0,44	0,24
WKT 8	0,67	0,41	0,54	0,41	0,96	0,48
POLE Tg	1264,04	809,27	1025,51	535,51	1924,63	1429,18
POLE INS	24940,47	26092,65	25232,13	25247,85	23179,00	8693,88
MEAN LEP	24,31	12,44	31,31	16,87	27,49	13,99
POLE WKT	200,96	121,01	165,67	110,61	242,70	107,28

Tabela 7.29

Genotyp T→G LPL-H a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	T/T (n = 29)		T/G (n = 22)		G/G (n = 11)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	30,83	6,66	34,40	10,02	34,25	9,55
Wiek	39,50	19,49	38,86	17,40	43,50	17,97
WHR	0,94	0,10	0,94	0,10	0,96	0,12
% tk. tłuszczowej	29,27	11,62	33,21	10,57	35,04	8,73
Cholesterol	5,65	3,06	4,79	0,94	4,90	1,45
Triglicerydy	2,37	2,32	1,51	0,63	2,19	1,43
HDL	1,20	0,21	1,31	0,30	1,11*	0,24
LDL	3,05	0,71	2,78	0,86	3,25	0,66
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,79	0,98	5,24	0,66	5,65	1,10
Glukoza 30	8,75	2,03	7,82	1,40	8,56	2,42
Glukoza 60	8,82	3,29	8,03	2,28	9,35	2,76
Glukoza 90	7,64	3,40	6,89	1,98	7,73	2,77
Glukoza 120	6,23	2,63	5,67	1,68	6,27	3,55
Insulina 0	14,40	7,99	15,78	10,45	14,05	8,02
Insulina 30	98,63	57,44	98,08	58,05	105,95	67,08
Insulina 60	124,59	92,24	140,22	95,29	121,24	60,90
Insulina 90	86,12	42,95	118,90	91,79	93,04	47,56
Insulina 120	43,26	22,73	89,65	98,48	45,32	23,77
POLE GLU	935,22	296,13	845,13	176,75	947,99	286,65
POLE INS	10189,44	4616,60	12294,82	7820,71	10497,45	4853,79
HOMA-IR	3,87	2,84	3,70	2,38	3,60	2,21
DELTA	239,54	153,10	242,66	172,30	225,59	171,85
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	2,22	2,26	1,65	1,15	1,96	1,25
Triglicerydy 2	3,62	2,36	2,76	1,89	2,82	1,41
Triglicerydy 4	4,11	3,00	3,29	3,07	3,21	1,93
Triglicerydy 6	3,60	3,14	3,08	3,92	2,76	1,92
Triglicerydy 8	2,95	3,08	2,65	3,36	2,05	1,09
Leptyna 0	11,52	9,79	19,75	19,23	11,36	7,35
Leptyna 4	10,74	8,90	20,59	20,51	11,88	7,36
Leptyna 8	11,63	10,08	21,19	20,74	12,64	8,24
Insulina 0L	13,20	7,06	16,55	10,27	14,48	7,33
Insulina 2	64,37	58,10	94,44	83,06	139,10	180,01
Insulina 4	21,07	16,02	29,94	28,64	82,49	180,45
Insulina 6	12,10	8,80	14,96	11,91	13,66	7,56
Insulina 8	8,32	5,22	12,21	9,11	10,02	5,60
WKT 0	0,40	0,44	0,37	0,21	0,44	0,26
WKT 2	0,87	1,22	0,55	0,53	0,61	0,50
WKT 4	0,91	1,25	0,66	0,82	1,00	1,00
WKT 8	0,85	1,20	0,69	0,55	0,71	0,32
POLE Tg	1669,80	1320,20	1352,73	1321,89	1294,86	754,03
POLE INS	18232,57	14516,29	29262,00	23766,16	25819,71	15692,92
MEAN LEP	11,23	9,51	19,64	19,74	11,40	7,63
POLE WKT	373,09	456,49	260,40	211,14	333,23	203,56

Tabela 7.30

Genotyp T→G LPL-H, a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	T/T (n = 40)		T/G (n = 38)		G/G (n = 6)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	35,75	5,05	37,41	4,93	37,33	4,27
Wiek	51,05	12,02	54,63	14,00	56,50	14,65
WHR	0,86	0,06	0,85	0,05	0,90	0,04
% tk. tłuszczowej	41,65	7,43	43,08	7,51	41,12	4,24
Cholesterol	5,60	0,98	5,60	1,42	5,72	0,78
Triglicerydy	1,88	0,93	1,60	0,73	2,14	1,22
HDL	1,42	0,32	1,39	0,29	1,33	0,41
LDL	3,45	0,92	3,47	1,27	3,34	0,63
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,20	0,54	5,75	1,02	5,71	1,21
Glukoza 30	8,06	1,86	8,72	1,93	8,64	1,65
Glukoza 60	7,87	2,93	8,48	2,52	8,13	2,39
Glukoza 90	7,27	3,16	7,71	2,11	6,98	1,09
Glukoza 120	6,55	2,43	6,57	1,84	6,30	0,98
Insulina 0	15,56	10,91	13,01	7,37	18,25	3,49
Insulina 30	116,06	93,66	82,31	59,66	140,25	36,65
Insulina 60	135,66	107,64	113,81	86,49	183,23	86,70
Insulina 90	127,83	123,22	101,62	79,84	164,03	97,46
Insulina 120	100,07	127,95	67,83	53,01	69,70	17,08
POLE GLU	872,27	259,54	932,71	213,03	886,61	169,49
POLE INS	13157,36	11042,77	10210,35	6930,20	15944,25	5136,87
HOMA-IR	3,69	2,83	3,32	2,05	4,41	1,68
DELTA	286,30	196,87	233,96	315,58	300,43	168,498
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,92	0,97	1,52	0,60	2,17	1,31
Triglicerydy 2	3,21	1,62	2,35	0,99	3,15	1,21
Triglicerydy 4	3,90	2,20	2,78	1,46	3,61	1,51
Triglicerydy 6	3,38	2,46	2,30	1,17	3,31	1,56
Triglicerydy 8	2,66	1,64	2,07	1,27	2,83	1,67
Leptyna 0	29,53	12,74	36,85	14,88	33,88	10,69
Leptyna 4	27,67	11,39	35,30	15,47	32,28	9,76
Leptyna 8	29,83	12,18	38,47	18,14	35,52	11,12
Insulina 0L	16,73	10,33	12,93	8,05	15,18	6,72
Insulina 2	106,66	121,92	79,38	48,19	130,76	119,16
Insulina 4	44,62	54,88	32,66	36,01	24,38	10,54
Insulina 6	15,04	12,38	11,35	6,87	22,72	6,11
Insulina 8	11,66	7,80	11,91	11,59	10,60	3,70
WKT 0	0,36	0,25	0,31	0,20	0,53	0,24
WKT 2	0,26	0,19	0,38	0,52	0,38	0,23
WKT 4	0,50	0,37	0,36	0,27	0,45	0,30
WKT 8	0,74	0,42	0,60	0,46	0,95	0,38
POLE Tg	1534,73	845,71	1085,40	492,74	1507,56	680,91
POLE INS	30771,48	30064,58	23372,73	17152,88	23694,00	8594,10
MEAN LEP	29,07	11,92	36,95	15,85	33,56	9,80
POLE WKT	224,16	118,84	192,00	121,63	241,65	124,21

Tabela 7.31

Genotyp T→G LPL-H a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	T/T (n = 16)		T/G (n = 15)		G/G (n = 6)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	35,50	4,17	39,29	8,16	40,78	8,32
Wiek	48,14	16,58	47,07	15,39	47,33	13,37
WHR	1,01	0,06	1,00	0,05	1,03	0,13
% tk. tłuszczowej	34,89	9,34	35,86	10,10	39,55	7,91
Cholesterol	6,27	3,98	5,07	0,90	5,51	0,82
Triglicerydy	3,18	2,87	1,61	0,57	2,28	1,42
HDL	1,13	0,26	1,22	0,26	1,00	0,23
LDL	3,24	0,79	3,13	0,76	3,48	0,75
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	6,19	1,06	5,34	0,54	6,31	0,97
Glukoza 30	9,62	2,01	8,24	1,31	9,94	2,12
Glukoza 60	10,41	3,25	8,66	2,32	10,77	2,95
Glukoza 90	8,97	3,72	7,32	2,13	9,24	3,08
Glukoza 120	7,11	3,08	5,59	1,93	7,97	4,33
Insulina 0	17,10	8,41	20,15	10,17	19,26	8,32
Insulina 30	108,02	63,61	127,59	50,89	135,34	76,03
Insulina 60	156,81	103,15	192,69	79,34	141,64	67,86
Insulina 90	100,47	43,23	156,22	93,26	123,74	49,84
Insulina 120	52,07	24,82	117,64	112,25	61,82	20,05
POLE GLU	12135,86	4381,65	16362,96	6780,77	13237,80	5164,38
POLE INS	4634,23	9638,89	1355,36	1173,64	1564,70	880,37
HOMA-IR	4,89	3,21	4,70	2,21	5,19	1,97
DELTA	233,64	183,77	295,88	189,43	268,47	209,72
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	2,85	2,78	1,74	1,10	2,41	1,48
Triglicerydy 2	4,39	2,81	2,84	1,79	3,27	1,67
Triglicerydy 4	5,08	3,37	3,39	2,83	3,79	2,31
Triglicerydy 6	4,66	3,58	2,93	3,30	3,48	2,22
Triglicerydy 8	3,70	3,63	2,53	2,80	2,59	1,11
Leptyna 0	17,04	10,52	26,57	19,87	17,22	5,66
Leptyna 4	16,15	9,03	27,43	21,07	16,96	5,89
Leptyna 8	17,50	10,74	28,16	21,23	18,34	6,43
Insulina 0L	17,28	6,07	20,92	9,47	17,80	6,76
Insulina 2	93,26	63,55	123,78	85,51	206,48	211,36
Insulina 4	29,77	16,65	38,51	30,58	125,33	230,26
Insulina 6	15,04	8,20	18,15	12,25	17,64	6,41
Insulina 8	10,27	5,60	14,38	9,37	14,00	3,62
WKT 0	0,50	0,54	0,36	0,21	0,57	0,22
WKT 2	0,89	1,16	0,55	0,58	0,75	0,52
WKT 4	0,99	1,29	0,72	0,89	1,32	1,18
WKT 8	1,07	1,52	0,61	0,42	0,78	0,24
POLE Tg	2088,55	1537,41	1355,36	1173,64	1564,70	880,37
POLE INS	26005,50	14809,54	37188,60	23842,34	35956,50	12640,40
MEAN LEP	16,71	10,13	26,51	20,57	17,51	5,93
POLE WKT	426,32	523,38	262,69	228,72	412,80	199,76

Tabela 7.32

Genotyp C→T LPL-P a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	C/C (n = 57)		C/T (n = 107)		T/T (n = 67)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	30,55	7,48	34,60	6,65	34,72	8,43
Wiek	42,04	18,25	46,45	17,81	44,96	17,00
WHR	0,85	0,09	0,89	0,09	0,91	0,12
% tk. tłuszczowej	31,59	10,78	36,38	8,44	38,09	10,42
Cholesterol	5,27	1,16	5,10	1,91	5,00	1,27
Triglicerydy	1,37	1,02	1,66	0,97	1,83	1,06
HDL	1,46	0,29	1,36	0,32	1,37	0,34
LDL	3,21	1,03	3,14	0,84	3,01	0,98
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,09	1,98	5,23	1,21	5,46	0,94
Glukoza 30	7,81	1,93	8,24	1,95	8,61	2,26
Glukoza 60	6,76	2,60	8,29	3,04	9,26***	3,45
Glukoza 90	6,00	2,45	7,22	2,84	7,82	3,44
Glukoza 120	5,63	2,27	6,21	2,46	6,24	3,04
Insulina 0	9,60	10,38	15,54	9,08	12,4	9,52
Insulina 30	90,07	81,54	111,66	70,47	77,9	58,21
Insulina 60	90,21	76,20	148,50	92,77	123,92	70,31
Insulina 90	79,85	92,40	127,65	100,68	109,97	79,87
Insulina 120	55,29	88,33	98,65	93,80	60,38	61,17
POLE GLU	777,71	232,48	886,28	257,15	944,99*	317,14
POLE INS	8778,1	8111,33	13346,4	9168,67	10448,1	5846,17
HOMA-IR	2,17	3,18	3,67	3,08	3,11	2,85
DELTA	278,50	407,25	252,75	247,25	266,59	279,21
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,43	1,01	1,76	1,62	1,78	0,85
Triglicerydy 2	2,43	1,45	2,99	2,02	3,07	1,31
Triglicerydy 4	2,64	1,76	3,43	2,61	3,81	2,25
Triglicerydy 6	2,19	1,88	2,89	2,92	3,18	2,21
Triglicerydy 8	1,89	1,81	2,33	2,59	2,34	1,19
Leptyna 0	19,46	12,46	22,37	13,99	27,28	19,99
Leptyna 4	18,57	10,80	21,01	13,28	26,88	18,79
Leptyna 8	20,52	12,23	23,50	14,94	28,26	20,96
Insulina 0L	13,28	8,33	15,16	10,68	13,67	7,08
Insulina 2	77,32	95,00	88,45	85,75	97,30	103,27
Insulina 4	31,07	40,34	36,19	36,63	51,72	101,71
Insulina 6	13,76	10,53	15,68	14,13	14,99	14,89
Insulina 8	10,74	7,92	11,91	9,95	11,42	10,27
WKT 0	0,37	0,25	0,42	0,33	0,45	0,35
WKT 2	0,53	0,93	0,52	0,51	0,45	0,50
WKT 4	0,48	0,39	0,64	0,84	0,70	0,70
WKT 8	0,63	0,44	0,81	0,83	0,77	0,39
POLE Tg	1222,57	731,52	1944,39	4307,98	1194,19	778,05
POLE INS	22304,70	23496,85	26761,24	23548,58	26632,76	19995,57
MEAN LEP	18,88	11,75	22,29	13,99	27,39	20,28
POLE WKT	226,15	194,44	283,06	289,79	274,18	181,23

Tabela 7.33

Genotyp C→T LPL-P a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	C/C (n = 36)		C/T (n = 69)		T/T (n = 43)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	31,31	6,44	34,65	6,35	35,26	8,24
Wiek	44,09	17,03	49,64	17,90	46,74	16,77
WHR	0,82	0,06	0,85	0,06	0,85	0,09
% tk. tłuszczowej	36,55	10,25	39,61	7,47	41,23	9,86
Cholesterol	5,15	1,21	5,23	1,00	5,31	1,18
Triglicerydy	1,44	1,12	1,59	0,93	1,63	0,60
HDL	1,44	0,28	1,39	0,33	1,49	0,31
LDL	3,04	1,11	3,07	0,87	3,17	1,09
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,07	0,64	5,19	1,33	5,44	0,95
Glukoza 30	7,68	2,00	8,16	1,79	8,89	2,42
Glukoza 60	6,88	2,73	7,63	2,74	9,47*	3,68
Glukoza 90	6,21	2,75	6,92	2,53	8,13	3,82
Glukoza 120	5,91	2,60	6,21	2,36	6,42	3,02
Insulina 0	13,46	11,56	15,06	8,96	15,60	9,55
Insulina 30	93,26	87,78	108,73	79,93	93,48	55,20
Insulina 60	111,22	81,60	124,45	114,39	127,91	72,81
Insulina 90	108,53	107,40	110,21	112,27	112,23	85,33
Insulina 120	84,78	103,82	88,49	104,94	65,60	50,83
POLE GLU	835,51	258,57	852,33	237,50	915,65	337,73
POLE INS	10831,79	9440,55	11848,43	10277,11	11391,16	5971,96
HOMA-IR	3,34	3,40	3,87	3,16	3,89	3,21
DELTA	293,87	496,21	258,62	187,48	285,55	323,98
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,68	1,09	1,64	1,00	1,78	0,73
Triglicerydy 2	2,65	1,59	2,68	1,46	2,73	1,36
Triglicerydy 4	2,95	1,79	3,10	1,78	3,19	2,49
Triglicerydy 6	2,73	2,05	2,60	1,76	2,82	2,40
Triglicerydy 8	2,40	1,91	2,15	1,46	1,96	1,32
Leptyna 0	23,22	11,74	27,27	13,49	32,32	19,37
Leptyna 4	21,27	9,95	25,38	12,92	31,56	17,90
Leptyna 8	23,65	11,20	28,73	14,34	33,15	20,68
Insulina 0L	13,18	8,34	14,59	11,44	13,10	6,66
Insulina 2	84,75	107,09	83,32	84,86	87,38	71,65
Insulina 4	34,50	47,58	40,54	41,40	43,35	70,70
Insulina 6	12,92	10,90	16,41	16,15	15,80	17,11
Insulina 8	10,49	8,56	12,46	10,78	11,89	11,75
WKT 0	0,35	0,27	0,38	0,25	0,43	0,39
WKT 2	0,27	0,16	0,43	0,45	0,32	0,31
WKT 4	0,42	0,33	0,45	0,37	0,48	0,33
WKT 8	0,71	0,46	0,67	0,47	0,78	0,44
POLE Tg	1243,97	777,55	1232,94	720,75	1162,24	835,02
POLE INS	23735,79	26158,13	26490,77	24737,72	26485,92	20922,71
MEAN LEP	22,53	10,76	27,20	13,47	32,51	19,75
POLE WKT	210,11	118,07	190,43	141,73	178,34	133,16

Tabela 7.34

Genotyp C→T LPL-P a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	C/C (n = 21)		C/T (n = 38)		T/T (n = 24)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	31,84	9,45	33,42	7,27	34,14	9,06
Wiek	37,81	20,48	40,07	16,08	41,06	17,40
WHR	0,93	0,10	0,94	0,09	0,96	0,11
% tk. tłuszczowej	29,71	11,03	33,46	8,78	34,31	10,30
Cholesterol	4,89	1,05	5,80	2,91	4,73	1,41
Triglicerydy	1,54	0,80	1,95	1,60	2,14	1,56
HDL	1,20	0,24	1,26	0,28	1,14	0,28
LDL	2,95	0,88	3,00	0,78	3,24	0,70
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	6,36	3,33	5,63	1,02	5,62	0,92
Glukoza 30	8,76	1,65	8,59	2,18	8,49	2,00
Glukoza 60	7,59	2,39	9,77	2,97	8,86	3,02
Glukoza 90	6,37	1,65	8,15	3,15	7,53	2,69
Glukoza 120	5,35	1,04	6,58	2,64	6,07	3,19
Insulina 0	14,47	7,72	14,83	9,42	16,10	9,80
Insulina 30	125,13	63,15	86,52	51,50	117,43	62,50
Insulina 60	117,65	65,49	153,22	109,97	142,42	66,33
Insulina 90	89,93	44,37	110,07	81,91	112,16	70,91
Insulina 120	43,84	22,32	69,48	74,07	74,82	79,68
POLE GLU	843,60	169,24	978,20	270,68	918,16	283,39
POLE INS	10858,63	4330,25	11756,69	7345,75	12731,79	5694,64
HOMA-IR	4,10	2,74	3,91	3,00	3,90	2,06
DELTA	249,82	146,10	243,77	320,95	238,15	197,75
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,52	0,87	1,96	1,62	1,78	1,06
Triglicerydy 2	2,78	1,16	3,09	2,02	2,70	1,23
Triglicerydy 4	2,91	1,76	3,64	2,61	3,16	1,73
Triglicerydy 6	2,35	1,50	3,18	2,92	2,76	1,83
Triglicerydy 8	2,03	1,64	2,67	2,59	1,95	0,93
Leptyna 0	12,97	11,17	13,68	10,22	16,19	17,07
Leptyna 4	13,17	10,70	13,22	10,08	16,52	16,97
Leptyna 8	14,24	12,11	14,19	11,10	17,41	17,79
Insulina 0L	13,47	8,57	16,18	9,31	14,97	8,07
Insulina 2	61,47	62,17	96,62	88,13	119,98	154,54
Insulina 4	23,76	15,78	28,61	25,32	69,57	149,74
Insulina 6	15,71	9,78	14,46	10,10	13,24	8,72
Insulina 8	11,29	6,59	10,93	8,37	10,34	5,84
WKT 0	0,34	0,23	0,47	0,43	0,50	0,26
WKT 2	1,01	1,50	0,65	0,59	0,72	0,68
WKT 4	0,59	0,49	0,94	1,22	1,15	1,03
WKT 8	0,47	0,33	1,02	1,18	0,76	0,28
POLE Tg	1178,32	649,15	1467,28	1129,22	1258,08	672,07
POLE INS	18965,50	16141,82	27200,75	21987,58	27040,67	18323,06
MEAN LEP	12,59	10,91	13,57	10,24	16,12	17,06
POLE WKT	288,85	287,14	372,83	411,71	373,53	227,11

Tabela 7.35

Genotyp C→T LPL-P a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	C/C (n = 22)		C/T (n = 55)		T/T (n = 29)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	35,40	4,41	36,33	4,67	38,04	5,50
Wiek	50,29	14,40	54,16	13,96	53,27	12,41
WHR	0,85	0,06	0,86	0,06	0,89	0,09
% tk. tłuszczowej	42,11	7,06	41,20	7,13	44,10	6,40
Cholesterol	5,64	1,19	5,42	0,92	5,57	1,20
Triglicerydy	2,13	1,20	1,69	0,73	1,60	0,59
HDL	1,36	0,30	1,41	0,31	1,43	0,30
LDL	3,47	1,15	3,21	0,78	3,44	1,06
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,29	0,67	5,80	1,45	5,57	0,97
Glukoza 30	8,32	1,93	8,38	1,62	8,80	2,45
Glukoza 60	8,26	2,72	7,74	2,46	9,36	3,77
Glukoza 90	7,58	2,82	7,21	2,34	8,43	3,95
Glukoza 120	7,14	2,72	6,53	2,23	6,93	3,18
Insulina 0	15,74	13,10	15,39	8,56	15,17	10,06
Insulina 30	109,90	101,94	107,08	76,56	90,59	46,90
Insulina 60	125,97	86,32	130,40	117,83	134,33	80,14
Insulina 90	135,04	119,70	114,06	113,51	125,27	90,73
Insulina 120	110,95	119,81	89,67	105,37	72,37	55,27
POLE GLU	910,97	258,06	881,40	214,09	988,15	346,17
POLE INS	13083,18	10738,90	12113,78	10254,92	11959,43	6244,14
HOMA-IR	3,97	3,89	4,10	3,30	4,00	3,56
DELTA	257,45	223,01	256,50	185,99	270,77	355,53
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	2,11	1,18	1,59	0,65	1,67	0,74
Triglicerydy 2	3,21	1,77	2,55	1,00	2,80	1,43
Triglicerydy 4	3,85	1,72	3,00	1,22	3,63	2,68
Triglicerydy 6	3,57	2,19	2,51	1,06	3,02	2,64
Triglicerydy 8	3,12	2,08	2,04	0,92	2,28	1,38
Leptyna 0	28,76	10,32	30,97	12,81	39,50	17,81
Leptyna 4	26,61	7,49	29,00	12,51	37,52	17,02
Leptyna 8	29,59	8,72	33,10	13,44	39,82	19,99
Insulina 0L	16,89	8,24	14,78	9,46	13,60	7,13
Insulina 2	113,28	128,75	87,39	80,19	102,93	76,57
Insulina 4	46,12	58,51	38,90	36,07	35,78	41,25
Insulina 6	16,56	12,53	16,35	12,58	17,01	19,00
Insulina 8	13,17	9,65	13,02	10,95	13,08	13,32
WKT 0	0,43	0,30	0,35	0,20	0,43	0,42
WKT 2	0,30	0,16	0,45	0,51	0,23	0,12
WKT 4	0,54	0,36	0,44	0,37	0,46	0,28
WKT 8	0,88	0,46	0,64	0,48	0,74	0,28
POLE Tg	1589,02	805,88	1185,13	453,10	1346,62	904,18
POLE INS	32191,06	30549,32	27353,38	22195,81	27478,42	18451,56
MEAN LEP	27,80	8,91	30,93	12,86	39,71	18,41
POLE WKT	240,99	117,90	221,69	148,88	206,22	87,54

Tabela 7.36

Genotyp C→T LPL-P a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	C/C (n = 11)		C/T (n = 22)		T/T (n = 16)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	38,48	7,22	38,00	5,33	37,53	8,76
Wiek	45,33	17,44	44,69	14,60	47,33	15,29
WHR	0,99	0,06	1,00	0,06	1,01	0,10
% tk. tłuszczowej	34,52	10,01	37,19	8,03	36,61	10,58
Cholesterol	4,93	1,12	6,50	3,69	5,17	1,15
Triglicerydy	1,59	0,61	2,99	2,70	2,23	1,56
HDL	1,14	0,28	1,14	0,22	1,09	0,29
LDL	3,07	1,01	3,34	0,71	3,52	0,57
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	6,99	4,22	5,96	1,09	5,81	0,89
Glukoza 30	9,60	1,27	9,35	1,97	8,79	2,08
Glukoza 60	8,58	2,78	10,71	2,96	9,89	2,95
Glukoza 90	6,84	1,91	9,28	3,54	8,28	2,78
Glukoza 120	5,49	1,06	7,33	3,09	6,91	3,36
Insulina 0	17,26	7,92	20,11	8,33	17,66	11,03
Insulina 30	150,00	62,40	113,02	49,18	123,23	69,23
Insulina 60	131,64	66,16	210,98	104,15	161,66	62,47
Insulina 90	99,97	49,87	146,50	86,36	132,27	72,75
Insulina 120	46,27	28,66	92,78	87,07	95,06	84,76
POLE GLU	915,58	185,96	1079,73	287,42	999,77	297,13
POLE INS	12411,64	3820,84	15808,85	6875,24	14606,70	5529,53
HOMA-IR	5,19	2,93	5,41	2,94	4,34	2,22
DELTA	239,36	185,47	224,57	117,00	263,42	223,78
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,54	0,61	3,16	2,69	1,93	1,14
Triglicerydy 2	2,89	1,11	4,56	2,96	2,87	1,30
Triglicerydy 4	2,88	0,86	5,53	3,68	3,40	1,84
Triglicerydy 6	2,25	0,77	5,09	4,09	3,05	1,93
Triglicerydy 8	2,04	0,88	4,37	2,22	2,14	0,94
Leptyna 0	19,21	12,09	18,54	10,31	20,40	18,30
Leptyna 4	21,01	10,09	17,88	10,05	19,68	17,98
Leptyna 8	22,94	12,04	19,09	11,34	20,85	18,72
Insulina 0L	18,06	9,65	20,71	8,48	17,00	7,46
Insulina 2	91,33	80,38	133,42	92,99	145,56	166,31
Insulina 4	36,66	12,47	36,94	28,32	84,08	165,48
Insulina 6	19,22	8,56	17,71	10,70	15,21	8,42
Insulina 8	12,67	6,71	13,53	9,16	11,89	5,51
WKT 0	0,38	0,25	0,56	0,48	0,54	0,25
WKT 2	1,03	1,37	0,77	0,65	0,81	0,72
WKT 4	0,73	0,47	1,16	1,41	1,32	1,07
WKT 8	0,50	0,39	1,16	1,34	0,81	0,24
POLE Tg	1178,31	380,22	2274,9	1654,3	1362,45	709,47
POLE INS	28257,00	19022,26	35204,25	23013,61	32771,14	16560,68
MEAN LEP	18,92	11,66	18,40	10,41	20,31	18,30
POLE WKT	321,77	269,40	444,64	475,98	419,27	224,99

Tabela 7.37

Genotyp C→G apoCIII a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	C/C (n = 188)		C/G (n = 35)		G/G (n = 1)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,46	7,61	31,77	6,21	31,50	
Wiek	45,92	17,75	43,00	17,28	42,00	
WHR	0,88	0,10	0,88	0,08	1,00	
% tk. tłuszczowej	36,28	10,32	35,16	10,31	18,90	
Cholesterol	5,24	1,57	5,11	1,13	6,37	
Triglicerydy	1,78	1,30	1,69	0,90	1,10	
HDL	1,35	0,31	1,42	0,31	1,46	
LDL	3,08	0,93	2,88	0,99	4,41	
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,60	1,40	5,30	0,82	5,14	
Glukoza 30	8,29	1,91	8,28	2,20	8,62	
Glukoza 60	8,33	2,96	8,16	3,34	4,89	
Glukoza 90	7,29	2,82	7,12	3,09	4,51	
Glukoza 120	6,31	2,60	5,75	1,51	4,66	
Insulina 0	14,81	9,54	13,17	5,84	9,70	
Insulina 30	96,39	69,57	107,05	54,23	117,40	
Insulina 60	124,17	91,18	135,64	88,01	63,80	
Insulina 90	105,24	88,56	116,24	98,65	59,10	
Insulina 120	75,62	82,74	63,44	72,45	32,40	
POLE GLU	895,57	259,08	872,42	271,98	687,60	
POLE INS	11147,80	7891,17	11917,03	7375,04	7840,50	
HOMA-IR	3,79	2,97	3,17	1,67	2,22	
DELTA	257,36	313,44	283,62	189,66	222,05	
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,70	1,26	1,81	1,05	1,10	
Triglicerydy 2	2,70	1,63	3,14	1,71	2,54	
Triglicerydy 4	3,07	2,02	4,00	3,13	2,65	
Triglicerydy 6	2,65	2,17	3,46	3,20	1,42	
Triglicerydy 8	2,23	1,91	2,69	2,37	1,38	
Leptyna 0	22,61	15,85	21,80	14,39	10,70	
Leptyna 4	21,67	15,13	21,13	13,89	7,80	
Leptyna 8	23,67	16,68	23,11	14,88	9,20	
Insulina 0L	14,18	9,82	13,10	7,29	11,60	
Insulina 2	88,29	92,72	84,85	81,94	43,20	
Insulina 4	36,64	58,60	42,29	64,92	36,00	
Insulina 6	14,10	13,03	15,67	9,25	11,60	
Insulina 8	10,87	8,99	11,34	8,71	8,00	
WKT 0	0,40	0,32	0,33	0,17	0,08	
WKT 2	0,51	0,66	0,27	0,17	0,40	
WKT 4	0,58	0,70	0,41	0,40	0,50	
WKT 8	0,70	0,65	0,66	0,34	0,21	
POLE Tg	1472,36	3008,78	1542,19	1126,76	942,00	
POLE INS	25058,71	22362,10	25249,33	20472,77	16824,00	
MEAN LEP	22,42	15,89	21,76	14,25	9,23	
POLE WKT	253,46	243,75	189,48	113,04	150,60	

Tabela 7.38

Genotyp C→G apoCIII a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	C/C (n = 122)		C/G (n = 22)		G/G (n = 0)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,44	7,07	32,84	6,41		
Wiek	48,20	17,12	47,50	16,72		
WHR	0,84	0,08	0,85	0,08		
% tk. tłuszczowej	39,09	9,12	36,86	10,34		
Cholesterol	5,28	1,11	5,03	1,23		
Triglicerydy	1,59	0,93	1,51	0,71		
HDL	1,43	0,30	1,51	0,33		
LDL	3,15	1,00	2,80	1,12		
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,41	1,05	5,40	1,00		
Glukoza 30	8,04	1,81	8,54	2,63		
Glukoza 60	7,76	2,82	8,34	3,92		
Glukoza 90	7,00	2,78	7,58	3,69		
Glukoza 120	6,32	2,65	6,08	1,46		
Insulina 0	14,82	9,78	12,33	5,99		
Insulina 30	98,53	77,17	93,81	49,02		
Insulina 60	116,36	91,74	134,24	91,15		
Insulina 90	105,29	97,18	119,74	110,00		
Insulina 120	82,30	94,07	61,23	52,50		
POLE GLU	860,59	252,90	905,99	325,55		
POLE INS	11067,89	8828,63	11537,25	7603,50		
HOMA-IR	3,69	3,12	3,07	1,86		
DELTA	273,55	337,57	273,41	224,33		
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,57	0,95	1,62	0,82		
Triglicerydy 2	2,50	1,43	2,86	1,48		
Triglicerydy 4	2,84	1,71	3,65	2,81		
Triglicerydy 6	2,43	1,74	3,17	2,74		
Triglicerydy 8	2,08	1,55	2,28	1,36		
Leptyna 0	27,49	15,06	25,96	14,24		
Leptyna 4	25,69	14,10	25,29	13,99		
Leptyna 8	28,33	15,92	27,51	14,52		
Insulina 0L	13,65	10,06	12,60	7,68		
Insulina 2	83,13	87,74	86,88	76,85		
Insulina 4	36,14	43,20	49,97	78,01		
Insulina 6	14,10	14,67	16,73	9,86		
Insulina 8	11,24	10,20	11,20	7,84		
WKT 0	0,40	0,31	0,33	0,15		
WKT 2	0,37	0,39	0,22	0,09		
WKT 4	0,44	0,36	0,36	0,28		
WKT 8	0,66	0,47	0,73	0,33		
POLE Tg	1145,76	700,95	1394,97	932,75		
POLE INS	24914,58	24114,42	25716,00	18751,34		
MEAN LEP	6476,39	3488,61	6242,40	3381,56		
POLE WKT	27,19	15,06	26,25	14,15		

Tabela 7.39

Genotyp C→G apoCIII a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	C/C (n = 63)		C/G (n = 13)		G/G (n = 1)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,50	8,57	29,96	5,62	31,50	
Wiek	41,49	18,25	35,38	16,02	42,00	
WHR	0,96	0,10	0,92	0,06	1,00	
% tk. tłuszczowej	31,73	10,60	31,39	9,76	18,90	
Cholesterol	5,19	2,16	5,26	0,98	6,37	
Triglicerydy	2,12	1,74	2,00	1,13	1,10	
HDL	1,20	0,26	1,26	0,19	1,46	
LDL	2,96	0,78	3,02	0,73	4,41	
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,90	1,80	5,14	0,38	5,14	
Glukoza 30	8,68	2,01	7,88	1,30	8,62	
Glukoza 60	9,24	2,97	7,89	2,31	4,89	
Glukoza 90	7,76	2,85	6,40	1,73	4,51	
Glukoza 120	6,29	2,55	5,24	1,51	4,66	
Insulina 0	14,80	9,23	14,54	5,58	9,70	
Insulina 30	92,93	55,54	128,71	57,59	117,40	
Insulina 60	136,91	89,59	137,93	86,92	63,80	
Insulina 90	105,16	73,45	110,52	81,38	59,10	
Insulina 120	64,79	59,21	67,05	99,95	32,40	
POLE GLU	952,43	261,14	820,54	158,99	687,60	
POLE INS	11275,37	6177,79	12538,50	7302,64	7840,50	
HOMA-IR	3,96	2,74	3,33	1,40	2,22	
DELTA	231,19	270,61	300,64	118,09	222,05	
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,94	1,67	2,18	1,36	1,10	
Triglicerydy 2	3,07	1,90	3,66	2,05	2,54	
Triglicerydy 4	3,48	2,45	4,69	3,72	2,65	
Triglicerydy 6	3,07	2,27	4,02	4,02	1,42	
Triglicerydy 8	2,50	2,45	3,48	3,56	1,38	
Leptyna 0	14,01	13,44	14,87	12,22	10,70	
Leptyna 4	14,45	14,31	13,55	10,47	7,80	
Leptyna 8	15,29	14,73	15,12	12,44	9,20	
Insulina 0L	15,16	9,37	14,07	6,72	11,60	
Insulina 2	97,09	100,83	80,57	96,04	43,20	
Insulina 4	37,52	79,37	27,63	23,06	36,00	
Insulina 6	14,11	9,86	13,03	7,43	11,60	
Insulina 8	10,20	6,25	11,62	10,58	8,00	
WKT 0	0,42	0,33	0,33	0,21	0,08	
WKT 2	0,72	0,89	0,38	0,24	0,40	
WKT 4	0,80	1,00	0,54	0,60	0,50	
WKT 8	0,75	0,86	0,48	0,31	0,21	
POLE Tg	1420,78	1071,27	1823,24	1436,41	942,00	
POLE INS	25311,67	19135,28	24141,00	25507,68	16824,00	
MEAN LEP	14,02	13,75	14,27	11,35	9,23	
POLE WKT	322,66	332,38	208,58	162,24	150,60	

Tabela 7.40

Genotyp C→G apoCIII a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	C/C (n = 86)		C/G (n = 17)		G/G (n = 0)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	36,95	4,95	35,56	4,37		
Wiek	54,30	13,28	49,00	14,02		
WHR	0,86	0,08	0,88	0,06		
% tk. tłuszczowej	42,24	7,58	41,38	6,00		
Cholesterol	5,57	1,06	5,34	1,28		
Triglicerydy	1,76	0,87	1,76	0,67		
HDL	1,41	0,30	1,40	0,28		
LDL	3,40	0,95	3,12	1,12		
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,58	1,16	5,52	1,07		
Glukoza 30	8,45	1,68	8,76	2,84		
Glukoza 60	8,40	2,71	8,69	4,14		
Glukoza 90	7,65	2,75	7,97	3,96		
Glukoza 120	6,84	2,74	6,21	1,53		
Insulina 0	15,60	10,20	13,77	5,39		
Insulina 30	101,30	78,80	100,89	50,35		
Insulina 60	123,16	97,43	144,76	95,81		
Insulina 90	116,68	102,50	133,93	114,63		
Insulina 120	91,58	101,07	66,58	55,14		
POLE GLU	920,08	244,77	938,55	346,83		
POLE INS	11844,80	9278,55	12592,80	7834,64		
HOMA-IR	4,02	3,43	3,50	1,76		
DELTA	253,56	251,49	292,98	236,96		
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,71	0,83	1,86	0,80		
Triglicerydy 2	2,67	1,29	3,14	1,56		
Triglicerydy 4	3,15	1,45	4,34*	1,89		
Triglicerydy 6	2,69	1,52	3,82*	1,84		
Triglicerydy 8	2,30	1,44	2,67	1,33		
Leptyna 0	33,00	14,34	30,53	13,30		
Leptyna 4	31,02	13,66	29,95	12,87		
Leptyna 8	34,44	15,32	32,04	13,48		
Insulina 0L	14,99	9,54	14,38	7,93		
Insulina 2	98,86	93,62	98,57	84,30		
Insulina 4	40,21	45,66	34,03	21,23		
Insulina 6	15,57	14,11	18,08	10,46		
Insulina 8	12,65	11,19	12,28	8,42		
WKT 0	0,41	0,32	0,33	0,16		
WKT 2	0,37	0,43	0,22	0,10		
WKT 4	0,47	0,37	0,40	0,29		
WKT 8	0,69	0,43	0,79	0,34		
POLE Tg	1253,97	601,68	1627,99	953,73		
POLE INS	29396,28	24658,39	24370,71	12959,76		
MEAN LEP	7875,00	3293,25	7348,80	3125,70		
POLE WKT	32,63	14,52	30,84	13,10		

Tabela 7.41

Genotyp C→G apoCIII a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	C/C (n = 42)		C/G (n = 6)		G/G (n = 1)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	38,25	6,80	34,92	4,10	31,50	
Wiek	47,00	15,22	43,67	16,08	42,00	
WHR	1,01	0,07	0,96	0,05	1,00	
% tk. tłuszczowej	36,19	9,06	38,52	2,38	18,90	
Cholesterol	5,56	2,53	5,43	0,95	6,37	
Triglicerydy	2,46	2,01	2,28	1,21	1,10	
HDL	1,11	0,24	1,24	0,29	1,46	
LDL	3,18	0,72	3,15	0,94	4,41	
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	6,28	2,07	5,14	0,53	5,14	
Glukoza 30	9,33	1,82	8,68	1,36	8,62	
Glukoza 60	10,31	2,78	9,07	2,64	4,89	
Glukoza 90	8,73	3,00	7,36	2,03	4,51	
Glukoza 120	6,89	2,89	5,67	1,99	4,66	
Insulina 0	18,57	8,98	16,88	6,70	9,70	
Insulina 30	112,49	55,63	168,58	43,71	117,40	
Insulina 60	176,15	85,41	184,60	99,04	63,80	
Insulina 90	136,15	73,17	155,32	101,36	59,10	
Insulina 120	82,97	65,39	109,60	143,21	32,40	
POLE GLU	1052,57	260,82	915,51	188,87	687,60	
POLE INS	14373,17	5467,10	17152,20	8276,33	7840,50	
HOMA-IR	5,09	2,67	3,91	1,79	2,22	
DELTA	229,26	173,83	314,23	137,05	222,05	
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	2,30	1,95	2,30	1,63	1,10	
Triglicerydy 2	3,43	2,11	4,08	2,63	2,54	
Triglicerydy 4	3,98	2,52	5,55	4,55	2,65	
Triglicerydy 6	3,51	2,60	5,00	5,02	1,42	
Triglicerydy 8	2,84	2,39	4,20	4,27	1,38	
Leptyna 0	19,53	14,41	23,07	12,67	10,70	
Leptyna 4	20,39	15,33	20,30	9,84	7,80	
Leptyna 8	21,57	15,61	22,63	12,52	9,20	
Insulina 0L	19,48	8,84	16,15	7,19	11,60	
Insulina 2	133,67	110,52	118,44	126,90	43,20	
Insulina 4	52,11	96,69	35,88	29,21	36,00	
Insulina 6	17,48	9,88	15,60	7,75	11,60	
Insulina 8	12,67	5,93	13,42	13,96	8,00	
WKT 0	0,48	0,37	0,39	0,25	0,08	
WKT 2	0,77	0,85	0,40	0,25	0,40	
WKT 4	0,99	1,15	0,70	0,74	0,50	
WKT 8	0,85	0,98	0,57	0,37	0,21	
POLE Tg	1620,08	1108,02	2145,50	1771,63	942,00	
POLE INS	34144,65	18971,53	32312,40	29956,02	16824,00	
MEAN LEP	19,63	14,81	22,00	11,57	9,23	
POLE WKT	373,18	374,13	249,72	199,28	150,60	

Tabela 7.42

Genotyp FABP-1 a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	AA (n = 23)		AG (n = 39)		GG (n = 10)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	34,90	8,10	32,88	7,81	36,85	5,62
Wiek	49,57	16,43	43,26	18,35	47,40	16,67
WHR	0,86	0,13	0,88	0,10	0,89	0,06
% tk. tłuszczowej	37,90	10,12	37,52	9,70	40,62	5,95
Cholesterol	5,39	1,30	4,83	1,37	4,97	0,83
Triglicerydy	1,79	1,21	1,84	1,17	1,45	0,54
HDL	1,43	0,31	1,31	0,33	1,27	0,30
LDL	3,16	1,19	2,93	1,08	3,04	0,78
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,62	0,97	5,66	1,25	5,43	0,49
Glukoza 30	8,51	2,51	8,17	2,24	8,16	1,21
Glukoza 60	8,97	3,58	7,98	3,18	7,87	1,47
Glukoza 90	7,99	4,08	7,36	2,89	6,87	1,28
Glukoza 120	7,21	4,26	6,77	2,71	5,99	1,37
Insulina 0	15,03	11,29	17,34	11,97	18,51	8,56
Insulina 30	102,66	105,54	116,37	76,68	142,71	66,98
Insulina 60	130,50	89,38	151,66	119,51	138,83	74,31
Insulina 90	116,81	100,72	131,30	118,49	105,54	57,39
Insulina 120	96,41	109,54	102,75	118,34	74,94	64,28
POLE GLU	956,24	365,46	887,86	293,22	858,13	118,06
POLE INS	12170,58	10030,27	13925,06	10619,37	13014,50	5092,83
HOMA-IR	4,11	4,18	4,27	2,92	4,51	2,27
DELTA	249,80	185,63	383,94	471,71	497,91	518,63
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,79	1,26	1,76	1,05	1,40	0,48
Triglicerydy 2	2,99	1,90	2,79	1,47	2,30	0,68
Triglicerydy 4	3,05	1,78	3,31	2,31	2,83	1,07
Triglicerydy 6	2,50	2,05	2,94	2,46	2,50	1,12
Triglicerydy 8	2,29	1,99	2,32	1,98	2,01	0,95
Leptyna 0	30,46	23,46	23,95	15,59	29,69	15,59
Leptyna 4	30,29	22,36	21,93	14,51	25,30	14,69
Leptyna 8	33,35	25,77	24,10	15,46	28,58	17,01
Insulina 0L	13,18	8,89	14,08	8,12	16,98	7,60
Insulina 2	102,34	125,51	98,22	97,98	159,57	205,55
Insulina 4	52,29	74,23	44,19	63,65	105,98	198,64
Insulina 6	17,62	20,98	15,15	8,78	14,85	8,48
Insulina 8	13,57	15,16	12,06	8,28	20,05	19,81
WKT 0	0,59	0,44	0,49	0,29	0,42	0,11
WKT 2	0,30	0,18	0,90	1,19	0,38	0,21
WKT 4	0,43	0,34	0,88	0,86	0,45	0,12
WKT 8	0,69	0,30	0,84	0,40	0,68	0,50
POLE Tg	1269,00	837,97	1330,50	903,82	1120,20	410,01
POLE INS	34322,63	31251,67	32217,00	27442,71	20008,50	10768,26
MEAN LEP	30,08	24,23	23,64	15,09	29,30	14,96
POLE WKT	206,40	112,15	359,92	245,56	215,40	94,19

Tabela 7.43

Genotyp FABP-1 a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	AA (n = 19)		AG (n = 26)		GG (n = 6)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	35,00	8,71	32,67	6,54	38,67	6,38
Wiek	50,37	17,12	45,24	18,34	45,83	14,36
WHR	0,85	0,13	0,83	0,08	0,84	0,03
% tk. tłuszczowej	39,14	9,05	39,65	8,48	45,90	1,97
Cholesterol	5,34	1,43	4,96	1,26	4,81	0,37
Triglicerydy	1,80	1,32	1,56	0,60	1,46	0,63
HDL	1,44	0,31	1,37	0,29	1,31	0,30
LDL	3,08	1,31	2,85	1,18	2,83	0,23
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,60	1,05	5,73	1,34	5,62	0,26
Glukoza 30	8,56	2,64	8,21	2,28	7,91	1,22
Glukoza 60	8,65	3,83	7,71	3,09	7,57	1,27
Glukoza 90	7,86	4,47	7,39	2,94	6,39	0,86
Glukoza 120	7,32	4,64	6,79	2,40	6,13	0,74
Insulina 0	15,64	12,23	17,31	11,09	17,98	11,45
Insulina 30	110,73	114,15	117,89	77,76	105,44	52,09
Insulina 60	135,60	96,93	145,07	122,55	122,52	90,14
Insulina 90	113,98	107,58	142,03	130,25	72,08	29,41
Insulina 120	99,21	119,25	103,01	120,11	60,28	30,88
POLE GLU	945,84	396,83	884,28	283,99	832,47	77,91
POLE INS	12532,10	10941,90	13954,58	11340,06	10175,10	4072,54
HOMA-IR	4,31	4,55	4,32	2,91	4,54	2,99
DELTA	260,79	196,09	421,56	562,14	559,18	706,206
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,81	1,34	1,52	0,55	1,47	0,55
Triglicerydy 2	2,96	2,02	2,52	0,94	2,28	0,92
Triglicerydy 4	3,00	1,87	2,85	1,40	2,94	1,37
Triglicerydy 6	2,51	2,17	2,41	1,08	2,64	1,38
Triglicerydy 8	2,33	2,11	2,06	1,04	2,03	1,00
Leptyna 0	34,79	23,89	27,32	12,24	36,70	12,62
Leptyna 4	32,35	22,97	24,75	10,04	34,15	13,33
Leptyna 8	35,70	26,48	27,62	11,25	37,58	14,70
Insulina 0L	12,89	9,08	14,14	8,34	20,15	9,83
Insulina 2	108,15	132,46	101,08	100,84	81,23	61,05
Insulina 4	56,35	78,22	54,09	78,10	32,90	22,16
Insulina 6	18,35	22,17	14,86	8,68	17,65	13,51
Insulina 8	14,08	16,01	12,15	6,93	30,55	24,80
WKT 0	0,58	0,46	0,49	0,34		
WKT 2	0,26	0,15	0,46	0,43		
WKT 4	0,37	0,30	0,48	0,26		
WKT 8	0,68	0,31	0,87	0,45		
POLE Tg	1265,14	886,76	1149,94	458,64	1153,56	511,58
POLE INS	34813,20	32284,72	31359,38	27564,28	11706,00	6236,68
MEAN LEP	34,47	24,79	26,82	11,31	36,57	11,46
POLE WKT	190,15	101,73	248,63	109,60		

Tabela 7.44

Genotyp FABP-1 a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	AA (n = 4)		AG (n = 13)		GG (n = 4)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	34,40	5,04	33,31	10,19	34,13	3,22
Wiek	45,75	13,99	39,46	18,51	49,75	21,87
WHR	0,92	0,06	0,94	0,09	0,93	0,04
% tk. tłuszczowej	29,20	17,25	34,42	10,90	35,33	0,96
Cholesterol	5,60	0,39	4,61	1,57	5,17	1,24
Triglicerydy	1,70	0,57	2,32	1,71	1,43	0,50
HDL	1,36	0,35	1,19	0,38	1,21	0,34
LDL	3,47	0,40	3,10	0,88	3,31	1,18
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,72	0,55	5,51	1,10	5,18	0,64
Glukoza 30	8,22	2,10	8,09	2,29	8,48	1,30
Glukoza 60	10,56	1,28	8,51	3,48	8,25	1,82
Glukoza 90	8,63	1,18	7,32	2,96	7,46	1,60
Glukoza 120	6,69	1,74	6,74	3,34	5,80	2,05
Insulina 0	12,00	4,55	17,38	14,05	19,18	4,40
Insulina 30	62,27	22,86	113,62	78,75	189,30	56,01
Insulina 60	105,00	31,15	164,82	119,23	159,23	53,79
Insulina 90	130,97	69,60	112,00	97,09	147,38	58,57
Insulina 120	82,40	45,86	102,30	121,52	93,28	94,55
POLE GLU	1008,25	167,65	895,03	328,59	890,21	163,12
POLE INS	10363,00	3346,13	13866,00	9655,63	16563,75	4100,96
HOMA-IR	3,10	1,43	4,16	3,09	4,47	1,36
DELTA	194,86	135,34	316,21	250,45	421,33	195,52
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,62	0,55	2,13	1,51	1,33	0,45
Triglicerydy 2	3,16	1,17	3,23	2,04	2,32	0,32
Triglicerydy 4	3,42	1,36	4,06	3,24	2,69	0,73
Triglicerydy 6	2,42	1,26	3,80	3,66	2,33	0,85
Triglicerydy 8	1,99	1,12	2,73	2,95	1,98	1,04
Leptyna 0	12,05	8,24	17,48	19,54	19,18	14,77
Leptyna 4	14,80	8,20	17,23	19,52	16,45	10,81
Leptyna 8	15,70	10,18	17,93	20,00	19,58	15,59
Insulina 0L	18,00	0,00	13,98	8,08	13,80	3,35
Insulina 2	58,75	45,61	94,03	97,55	264,03	304,17
Insulina 4	21,80	19,94	28,19	22,95	179,05	278,09
Insulina 6	12,10	9,48	15,83	9,69	12,05	1,48
Insulina 8	9,50	5,09	11,91	10,59	9,55	2,62
WKT 0	0,75	0,00	0,48	0,24	0,42	0,11
WKT 2	0,68	0,00	1,54	1,63	0,38	0,21
WKT 4	1,00	0,00	1,46	1,10	0,45	0,12
WKT 8	0,77	0,00	0,81	0,33	0,68	0,50
POLE Tg	1296,00	555,79	1622,17	1321,61	1078,50	308,46
POLE INS	26964,00	0,00	34504,00	29580,91	28311,00	5765,75
MEAN LEP	11,40	7,78	17,54	19,65	18,40	13,71
POLE WKT	385,20	0,00	520,67	301,77	215,40	94,19

Tabela 7.45

Genotyp FABP-1 a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	AA (n = 15)		AG (n = 18)		GG (n = 5)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	38,30	6,33	36,19	4,31	40,60	4,77
Wiek	54,80	12,59	53,67	13,83	44,60	15,69
WHR	0,90	0,12	0,87	0,07	0,85	0,04
% tk. tłuszczowej	42,78	6,04	42,77	5,06	45,90	1,97
Cholesterol	5,66	1,47	5,37	1,18	4,86	0,41
Triglicerydy	2,07	1,39	1,82	0,51	1,63	0,59
HDL	1,37	0,31	1,30	0,22	1,30	0,34
LDL	3,43	1,34	3,21	1,12	2,83	0,26
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,78	1,09	6,06	1,40	5,53	0,19
Glukoza 30	9,12	2,61	8,63	2,37	7,53	1,01
Glukoza 60	9,23	4,04	8,36	3,12	7,11	0,87
Glukoza 90	8,54	4,76	8,08	2,90	6,09	0,62
Glukoza 120	7,92	5,03	7,39	2,34	6,37	0,61
Insulina 0	17,20	12,88	18,91	11,33	18,58	13,13
Insulina 30	127,55	122,62	124,87	86,66	118,40	49,98
Insulina 60	147,30	105,33	164,47	132,90	106,40	95,40
Insulina 90	130,84	114,05	158,95	141,49	69,90	33,49
Insulina 120	116,28	128,26	115,12	133,91	68,23	29,16
POLE GLU	1012,49	416,03	949,78	282,14	800,48	35,63
POLE INS	14172,88	11696,14	15459,32	12411,60	10143,00	4701,83
HOMA-IR	4,87	4,90	4,88	2,97	4,63	3,45
DELTA	243,91	163,46	311,97	205,37	679,16	754,322
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,98	1,38	1,73	0,48	1,57	0,58
Triglicerydy 2	3,10	2,16	2,81	0,91	2,51	0,88
Triglicerydy 4	3,29	1,87	3,46	1,18	3,21	1,41
Triglicerydy 6	2,77	2,26	2,89	0,85	2,90	1,45
Triglicerydy 8	2,55	2,20	2,45	0,98	2,19	1,08
Leptyna 0	43,07	21,09	31,07	11,82	41,28	6,46
Leptyna 4	37,98	22,29	27,71	9,15	40,47	5,20
Leptyna 8	42,03	25,94	30,37	10,55	44,17	7,95
Insulina 0L	14,75	8,95	16,11	8,61	23,50	8,81
Insulina 2	125,96	143,41	119,31	115,05	102,93	52,57
Insulina 4	68,29	83,71	37,15	20,14	40,13	20,55
Insulina 6	21,96	23,54	15,70	10,00	27,20	0,00
Insulina 8	16,58	16,84	13,56	7,38	36,27	26,96
WKT 0	0,65	0,50	0,45	0,32		
WKT 2	0,29	0,13	0,51	0,51		
WKT 4	0,47	0,31	0,53	0,29		
WKT 8	0,82	0,22	0,91	0,54		
POLE Tg	1370,50	918,91	1349,04	376,98	1260,00	522,90
POLE INS	41239,00	33159,34	32033,45	27543,63	16116,00	0,00
MEAN LEP	42,36	23,06	30,35	10,60	40,77	5,67
POLE WKT	226,73	95,31	265,40	122,69		

Tabela 7.46

Genotyp FABP-1 a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	AA (n = 3)		AG (n = 8)		GG (n = 4)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	36,20	4,33	39,00	8,67	34,13	3,22
Wiek	42,67	15,37	44,00	14,47	49,75	21,87
WHR	0,96	0,00	0,99	0,03	0,93	0,04
% tk. tłuszczowej	29,20	17,25	38,90	9,00	35,33	0,96
Cholesterol	5,48	0,37	5,11	1,43	5,17	1,24
Triglicerydy	1,53	0,56	2,73	1,73	1,43	0,50
HDL	1,35	0,43	0,99	0,22	1,21	0,34
LDL	3,43	0,47	3,57	0,52	3,31	1,18
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,81	0,75	5,95	1,01	5,18	0,64
Glukoza 30	9,16	1,89	8,89	2,32	8,48	1,30
Glukoza 60	11,20	0,90	9,61	3,88	8,25	1,82
Glukoza 90	9,26	0,66	8,08	3,29	7,46	1,60
Glukoza 120	7,36	1,86	7,56	3,69	5,80	2,05
Insulina 0	14,30	3,11	22,03	14,45	19,18	4,40
Insulina 30	69,65	26,80	146,67	70,59	189,30	56,01
Insulina 60	120,70	21,50	220,00	107,70	159,23	53,79
Insulina 90	144,95	92,28	138,83	105,19	147,38	58,57
Insulina 120	106,70	25,74	134,27	134,61	93,28	94,55
POLE GLU	1085,63	142,45	1001,48	363,24	890,21	163,12
POLE INS	11874,00	2948,64	18436,75	8496,27	16563,75	4100,96
HOMA-IR	3,74	1,28	5,38	2,89	4,47	1,36
DELTA	116,85	11,043	389,37	263,28	421,33	195,517
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,62	0,55	2,82	1,57	1,33	0,45
Triglicerydy 2	3,16	1,17	3,95	2,31	2,32	0,32
Triglicerydy 4	3,42	1,36	5,31	3,59	2,69	0,73
Triglicerydy 6	2,42	1,26	5,21	4,10	2,33	0,85
Triglicerydy 8	1,99	1,12	3,72	3,46	1,98	1,04
Leptyna 0	12,77	9,93	26,54	21,62	19,18	14,77
Leptyna 4	14,80	8,20	26,51	21,33	16,45	10,81
Leptyna 8	15,70	10,18	27,44	21,84	19,58	15,59
Insulina 0L	18,00	0,00	18,08	7,58	13,80	3,35
Insulina 2	58,75	45,61	136,49	104,56	264,03	304,17
Insulina 4	21,80	19,94	39,44	22,89	179,05	278,09
Insulina 6	12,10	9,48	15,46	7,75	12,05	1,48
Insulina 8	9,50	5,09	15,84	12,45	9,55	2,62
WKT 0	0,75	0,00	0,52	0,23	0,42	0,11
WKT 2	0,68	0,00	1,36	1,39	0,38	0,21
WKT 4	1,00	0,00	1,65	1,17	0,45	0,12
WKT 8	0,77	0,00	0,89	0,29	0,68	0,50
POLE Tg	1296,00	555,79	2129,25	1479,40	1078,50	308,46
POLE INS	26964,00	0,00	46648,50	29443,33	28311,00	5765,75
MEAN LEP	11,90	9,45	26,83	21,54	18,40	13,71
POLE WKT	385,20	0,00	534,00	275,12	215,40	94,19

Tabela 7.47

Genotyp C→T w eksonie 8 genu SR-BI a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego:

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	CC (n = 66)		CT (n = 89)		TT (n = 61)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,61	7,48	33,21	7,91	33,93	7,37
Wiek	43,98	18,52	43,95	16,58	45,50	18,80
WHR	0,89	0,10	0,87	0,11	0,88	0,08
% tk. tłuszczowej	36,71	10,23	34,60	11,17	38,46	9,30
Cholesterol	5,12	1,30	5,10	1,03	5,23	1,06
Triglicerydy	1,77	1,59	1,59	0,96	1,79	1,07
HDL	1,35	0,30	1,39	0,30	1,32	0,34
LDL	3,04	1,00	3,00	1,00	3,16	1,02
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,73	1,75	5,48	1,09	5,46	1,15
Glukoza 30	8,88*	1,76	8,10	1,99	7,81	1,82
Glukoza 60	8,72	2,86	8,08	3,39	8,23	2,66
Glukoza 90	7,69	2,74	7,17	3,42	7,01	2,20
Glukoza 120	6,27	2,43	6,24	2,97	6,08	1,97
Insulina 0	16,25	11,19	15,26	12,24	14,13	7,78
Insulina 30	101,56	65,24	99,94	73,48	91,95	58,52
Insulina 60	131,94	94,07	123,48	92,62	130,33	88,74
Insulina 90	111,62	92,44	106,29	101,36	111,83	82,53
Insulina 120	71,77	77,73	78,72	99,59	73,69	67,36
POLE GLU	935,71	243,27	879,01	301,65	861,14	220,97
POLE INS	11675,87	7688,69	11322,73	8943,41	11316,88	7035,86
HOMA-IR	4,23	3,09	3,88	3,68	3,58	2,80
DELTA	205,39	172,11	311,83	408,51	233,42	196,79
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,76	1,49	1,50	0,89	1,91	1,34
Triglicerydy 2	2,71	1,71	2,58	1,50	3,02	1,81
Triglicerydy 4	3,29	2,30	2,88	2,15	3,36	2,32
Triglicerydy 6	2,78	2,20	2,52	2,31	2,93	2,70
Triglicerydy 8	2,35	2,11	2,03	1,74	2,44	2,24
Leptyna 0	24,00	16,30	22,83	16,54	21,19	14,27
Leptyna 4	23,66	15,10	21,21	15,46	20,94	13,94
Leptyna 8	26,35	17,25	23,38	17,35	22,36	14,89
Insulina 0L	16,60	12,03	13,50	9,78	13,36	7,13
Insulina 2	83,25	74,26	78,34	75,49	116,42	127,79
Insulina 4	35,10	35,81	38,97	56,10	43,25	86,00
Insulina 6	17,49	16,49	14,82	13,82	12,93	7,74
Insulina 8	11,36	7,55	10,76	9,95	10,16	5,70
WKT 0	0,39	0,36	0,37	0,28	0,39	0,23
WKT 2	0,55	0,78	0,43	0,55	0,37	0,35
WKT 4	0,65	0,86	0,45	0,38	0,47	0,55
WKT 8	0,74	0,89	0,60	0,41	0,68	0,45
POLE Tg	1299,78	936,80	1169,36	834,89	1367,57	1004,40
POLE INS	24688,80	20989,16	24613,59	21608,32	29587,29	24886,45
MEAN LEP	23,71	16,16	22,83	16,77	21,10	14,06
POLE WKT	277,39	330,56	211,59	145,09	217,74	153,59

Tabela 7.48

Genotyp C→T w eksonie 8 genu SR-BI a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	CC (n = 37)		CT (n = 60)		TT (n = 40)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,93	5,94	33,00	7,81	33,55	7,44
Wiek	49,41	16,56	43,99	15,98	49,77	19,29
WHR	0,84	0,07	0,83	0,09	0,86	0,08
% tk. tłuszczowej	41,21	7,94	37,05	10,85	40,50	7,26
Cholesterol	5,41	1,28	5,09	1,11	5,32	1,18
Triglicerydy	1,48	0,76	1,46	0,88	1,70	1,03
HDL	1,47	0,27	1,48	0,31	1,38	0,33
LDL	3,21	1,16	2,96	1,02	3,26	1,10
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,52	0,76	5,34	1,01	5,43	1,32
Glukoza 30	8,86*	1,82	7,73	1,85	7,69	1,66
Glukoza 60	8,33	2,91	7,42	3,24	7,76	2,46
Glukoza 90	7,30	2,74	6,99	3,44	6,88	2,05
Glukoza 120	6,15	2,27	6,31	3,13	6,22	1,60
Insulina 0	14,15	9,39	15,82	14,00	15,06	8,09
Insulina 30	96,73	72,46	98,50	81,00	93,00	60,28
Insulina 60	123,54	97,56	117,00	96,02	124,61	85,27
Insulina 90	102,76	100,89	111,87	113,33	111,12	85,50
Insulina 120	62,34	76,02	84,33	107,96	91,57	79,55
POLE GLU	909,84	245,93	841,15	299,36	838,76	202,19
POLE INS	10839,09	8677,26	11353,67	9996,00	11446,50	7485,99
HOMA-IR	3,53	2,43	3,96	4,16	3,83	3,23
DELTA	193,04	169,22	344,02	439,05	226,55	213,04
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,60	0,71	1,41	0,88	1,72	1,20
Triglicerydy 2	2,51	1,23	2,40	1,47	2,72	1,66
Triglicerydy 4	3,12	1,91	2,61	1,90	3,05	2,04
Triglicerydy 6	2,65	1,58	2,35	2,11	2,54	2,14
Triglicerydy 8	2,21	1,40	1,87	1,44	2,22	1,84
Leptyna 0	28,74	14,18	26,78	16,41	27,55	13,69
Leptyna 4	27,00	13,12	24,45	14,81	27,35	13,17
Leptyna 8	29,81	15,02	27,36	17,43	29,22	14,03
Insulina 0L	14,73	12,51	13,08	9,97	13,88	7,02
Insulina 2	76,77	77,01	74,92	75,23	109,46	113,98
Insulina 4	32,03	33,80	43,19	64,28	39,18	38,85
Insulina 6	15,61	15,18	15,22	15,65	14,37	8,37
Insulina 8	10,27	7,60	10,98	10,60	11,07	6,13
WKT 0	0,34	0,25	0,38	0,31	0,37	0,23
WKT 2	0,33	0,37	0,36	0,37	0,29	0,28
WKT 4	0,39	0,36	0,41	0,34	0,39	0,32
WKT 8	0,60	0,42	0,64	0,44	0,69	0,44
POLE Tg	1220,61	649,70	1078,62	755,81	1215,00	864,41
POLE INS	21132,40	19713,24	24624,57	22628,12	30875,17	27080,04
MEAN LEP	28,35	14,01	26,80	16,57	27,45	13,35
POLE WKT	185,43	141,26	200,54	127,03	195,92	136,12

Tabela 7.49

Genotyp C→T w eksonie 8 genu SR-BI a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego:

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	CC (n = 29)		CT (n = 29)		TT (n = 21)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,20	9,18	33,64	8,23	31,74	7,27
Wiek	36,55	18,77	43,86	18,08	37,40	15,19
WHR	0,96	0,10	0,96	0,10	0,93	0,08
% tk. tłuszczowej	34,26	11,74	29,89	10,44	30,03	8,69
Cholesterol	4,75	1,24	5,14	0,88	5,08	0,83
Triglicerydy	2,16	2,23	1,86	1,07	1,97	1,15
HDL	1,20	0,28	1,21	0,18	1,22	0,32
LDL	2,80	0,70	3,07	0,79	2,97	0,87
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	6,02	2,52	5,72	1,20	5,51	0,81
Glukoza 30	8,90	1,71	8,74	2,10	7,99	2,08
Glukoza 60	9,23	2,77	9,23	3,39	8,89	2,86
Glukoza 90	8,19	2,72	7,46	3,41	7,21	2,45
Glukoza 120	6,43	2,67	6,11	2,71	5,87	2,46
Insulina 0	19,02	12,88	14,30	8,58	12,73	7,28
Insulina 30	108,01	55,00	102,41	59,90	90,36	57,30
Insulina 60	143,13	90,01	134,75	86,98	138,45	95,21
Insulina 90	123,43	80,37	96,77	77,94	112,88	80,26
Insulina 120	84,35	79,82	69,16	84,52	46,41	26,53
POLE GLU	969,12	240,80	945,99	299,67	892,95	247,39
POLE INS	12791,56	6132,46	11271,17	7022,81	11132,68	6538,40
HOMA-IR	5,12	3,64	3,75	2,73	3,21	2,01
DELTA	220,82	178,05	256,98	351,48	244,49	172,70
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	2,00	2,18	1,69	0,91	2,22	1,52
Triglicerydy 2	3,00	2,23	2,95	1,53	3,53	1,98
Triglicerydy 4	3,52	2,80	3,46	2,53	3,86	2,70
Triglicerydy 6	2,97	2,90	2,88	2,68	3,56	3,40
Triglicerydy 8	2,55	2,86	2,36	2,24	2,82	2,81
Leptyna 0	18,54	17,12	14,32	13,54	10,00	6,06
Leptyna 4	19,19	16,68	14,35	14,83	9,90	6,21
Leptyna 8	21,58	19,30	14,95	14,08	10,54	6,71
Insulina 0L	19,40	10,92	14,43	9,48	12,50	7,43
Insulina 2	92,15	70,94	85,67	76,95	129,10	152,80
Insulina 4	39,32	38,73	29,90	31,35	49,88	132,46
Insulina 6	20,45	18,35	13,99	9,25	10,42	5,97
Insulina 8	12,95	7,35	10,29	8,56	8,59	4,61
WKT 0	0,45	0,45	0,34	0,21	0,44	0,22
WKT 2	0,81	1,04	0,57	0,78	0,53	0,41
WKT 4	0,96	1,16	0,53	0,43	0,63	0,84
WKT 8	0,90	1,24	0,52	0,35	0,66	0,49
POLE Tg	1411,93	1243,74	1357,56	967,17	1616,49	1181,28
POLE INS	30023,40	22205,21	24591,23	19792,98	26714,31	19799,32
MEAN LEP	18,37	17,07	14,29	14,00	9,91	6,04
POLE WKT	387,75	446,80	232,47	174,97	261,37	181,67

Tabela 7.50

Genotyp C→T w eksonie 8 genu SR-BI a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	CC (n = 28)		CT (n = 38)		TT (n = 30)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	36,34	4,55	37,45	6,05	36,98	4,69
Wiek	50,63	13,19	50,95	12,36	54,63	13,92
WHR	0,86	0,08	0,86	0,09	0,88	0,06
% tk. tłuszczowej	43,16	7,48	42,18	8,73	42,66	4,39
Cholesterol	5,69	1,30	5,43	1,07	5,63	1,19
Triglicerydy	1,51	0,76	1,79	0,93	1,80	0,82
HDL	1,49	0,26	1,39	0,30	1,38	0,31
LDL	3,44	1,17	3,27	0,98	3,54	1,09
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,50	0,82	5,56	1,12	5,63	1,49
Glukoza 30	8,94	1,68	8,18	1,95	8,12	1,61
Glukoza 60	8,36	2,84	8,49	3,31	8,22	2,55
Glukoza 90	7,51	2,54	7,99	3,73	7,39	2,00
Glukoza 120	6,29	2,00	7,17	3,47	6,55	1,54
Insulina 0	14,21	9,12	19,50	15,83	15,21	7,64
Insulina 30	96,09	60,92	112,26	94,44	98,82	60,75
Insulina 60	121,52	90,69	138,49	108,82	138,87	92,69
Insulina 90	105,07	92,71	138,31	127,74	123,73	91,86
Insulina 120	58,17	52,53	105,95	126,47	105,21	87,65
POLE GLU	921,31	228,22	928,50	318,16	889,59	199,30
POLE INS	10766,16	7329,07	13601,80	11402,04	12688,03	8170,14
HOMA-IR	3,55	2,36	5,04	4,75	4,06	3,56
DELTA	205,45	183,345	316,08	334,62	241,50	154,27
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,67	0,71	1,74	0,98	1,74	0,79
Triglicerydy 2	2,53	1,14	2,89	1,61	2,76	1,16
Triglicerydy 4	3,26	1,89	3,37	2,07	3,23	1,38
Triglicerydy 6	2,81	1,61	3,09	2,41	2,54	1,33
Triglicerydy 8	2,33	1,45	2,40	1,58	2,25	1,37
Leptyna 0	32,07	13,62	33,43	15,61	32,42	12,46
Leptyna 4	30,67	12,27	30,92	14,63	31,67	11,87
Leptyna 8	33,53	14,14	34,43	17,81	34,02	12,35
Insulina 0L	14,30	10,51	15,96	11,22	15,21	6,64
Insulina 2	80,51	62,97	97,27	88,35	128,31	128,04
Insulina 4	29,54	19,81	42,94	53,88	47,63	42,99
Insulina 6	14,64	9,25	19,01	19,31	16,44	8,02
Insulina 8	9,88	6,23	13,46	12,74	12,30	5,90
WKT 0	0,36	0,29	0,40	0,33	0,36	0,22
WKT 2	0,34	0,41	0,38	0,41	0,31	0,31
WKT 4	0,39	0,33	0,47	0,36	0,43	0,34
WKT 8	0,68	0,43	0,67	0,42	0,71	0,39
POLE Tg	1272,25	634,45	1368,90	832,98	1236,65	548,66
POLE INS	20696,61	9096,45	29581,74	24847,22	37128,00	29074,18
MEAN LEP	31,56	13,39	33,52	16,34	32,28	11,79
POLE WKT	193,63	145,59	223,24	114,30	209,85	138,47

Tabela 7.51

Genotyp C→T w eksonie 8 genu SR-BI a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	CC (n = 19)		CT (n = 18)		TT (n = 11)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	38,48	6,14	38,11	7,24	37,18	5,60
Wiek	44,20	17,97	46,29	13,57	45,61	13,38
WHR	1,01	0,06	1,01	0,09	0,98	0,04
% tk. tłuszczowej	37,94	9,95	34,68	9,59	34,36	6,64
Cholesterol	5,18	1,07	5,28	0,81	5,49	0,83
Triglicerydy	2,52	2,56	2,07	1,21	2,55	1,35
HDL	1,13	0,31	1,18	0,19	1,02	0,20
LDL	3,01	0,74	3,19	0,72	3,45	0,87
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	6,48	2,92	5,95	1,33	5,98	0,84
Glukoza 30	9,39	1,66	9,43	1,78	9,25	2,21
Glukoza 60	10,40	2,48	10,15	3,18	10,80	2,92
Glukoza 90	9,23	2,66	8,43	3,70	8,67	2,88
Glukoza 120	7,15	2,92	6,73	3,01	6,49	3,51
Insulina 0	23,42	13,29	16,99	7,84	17,88	6,56
Insulina 30	119,93	58,38	124,19	49,49	125,64	60,77
Insulina 60	174,22	92,73	162,92	75,92	215,61	79,92
Insulina 90	157,23	78,56	124,35	83,77	173,80	73,23
Insulina 120	111,61	85,57	91,06	97,65	61,29	31,17
POLE GLU	1064,59	231,53	1045,84	300,48	1048,23	287,23
POLE INS	15577,13	5523,06	13969,15	6757,70	16637,00	4997,69
HOMA-IR	6,49	3,62	4,55	2,76	4,69	1,75
DELTA	234,74	210,10	215,76	91,31	300,62	215,15
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	2,47	2,56	1,86	1,05	2,79	1,72
Triglicerydy 2	3,50	2,59	3,20	1,81	4,19	1,98
Triglicerydy 4	4,20	3,21	4,01	2,97	4,59	2,27
Triglicerydy 6	3,63	3,37	3,49	3,19	4,14	2,27
Triglicerydy 8	3,18	3,35	2,91	2,67	3,09	1,65
Leptyna 0	24,74	16,60	20,16	14,40	13,04	6,27
Leptyna 4	25,50	16,26	20,83	16,19	13,11	5,56
Leptyna 8	28,40	18,28	21,48	14,87	14,26	6,61
Insulina 0L	22,34	10,74	18,92	8,86	16,94	7,42
Insulina 2	119,75	71,39	118,60	80,12	210,56	174,70
Insulina 4	51,82	42,15	40,53	35,50	81,83	180,61
Insulina 6	24,32	20,90	17,68	9,17	13,83	5,46
Insulina 8	14,67	7,56	12,99	9,35	11,49	4,25
WKT 0	0,53	0,49	0,37	0,25	0,54	0,19
WKT 2	1,01	1,13	0,44	0,29	0,61	0,45
WKT 4	1,18	1,27	0,59	0,49	0,86	1,06
WKT 8	1,07	1,40	0,59	0,39	0,62	0,32
POLE Tg	1698,11	1445,44	1571,12	1147,27	1901,88	949,38
POLE INS	39580,62	21893,27	32679,18	20128,99	39787,71	18203,37
MEAN LEP	24,55	16,69	20,15	15,11	13,09	6,08
POLE WKT	474,44	488,09	233,68	150,31	300,30	201,79

Tabela 7.52

Genotyp G→A w intronie 1 genu CETP a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego:

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	GG (n = 56)		GA (n = 93)		AA (n = 55)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,30	7,79	33,48	7,63	33,98	7,36
Wiek	41,93	18,22	44,88	17,13	48,95	18,35
WHR	0,89	0,09	0,88	0,10	0,89	0,10
% tk. tłuszczowej	35,60	10,13	37,00	10,33	38,02	9,97
Cholesterol	5,31	1,16	5,13	1,06	5,12	1,23
Triglicerydy	1,68	0,84	1,73	1,08	1,84	1,72
HDL	1,26	0,24	1,37	0,33	1,40	0,31
LDL	3,26	1,03	3,06	0,93	3,01	0,98
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,44	0,91	5,66	1,73	5,52	0,91
Glukoza 30	8,47	2,05	8,23	1,87	8,32	1,88
Glukoza 60	9,05	3,10	8,22	2,92	8,06	3,11
Glukoza 90	7,53	2,96	7,35	2,78	7,33	3,16
Glukoza 120	6,04	2,27	6,42	2,43	6,40	3,14
Insulina 0	15,56	10,86	16,89	11,73	13,42	9,72
Insulina 30	94,87	60,70	107,99	76,64	90,76	57,69
Insulina 60	136,81	87,84	134,51	91,26	114,15	99,75
Insulina 90	117,31	96,32	118,01	95,71	91,24	86,64
Insulina 120	73,69	76,66	86,46	92,25	65,16	85,95
POLE GLU	928,25	262,30	889,59	255,76	894,59	287,38
POLE INS	11737,56	7673,40	12412,75	8525,18	10139,00	7906,41
HOMA-IR	3,90	3,13	4,37	3,56	3,49	3,16
DELTA	218,35	160,33	323,74	411,84	205,24	206,83
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,67	0,95	1,74	1,13	1,82	1,66
Triglicerydy 2	2,64	1,44	2,97	1,76	2,72	1,78
Triglicerydy 4	3,13	2,22	3,30	2,33	3,18	2,31
Triglicerydy 6	2,73	2,29	2,94	2,58	2,72	2,35
Triglicerydy 8	2,22	1,89	2,39	2,00	2,33	2,25
Leptyna 0	19,73	15,05	25,08	17,27	24,69	14,46
Leptyna 4	19,73	15,40	24,26	16,83	22,33	11,52
Leptyna 8	21,53	16,03	26,60	18,80	24,58	13,38
Insulina 0L	16,55	10,85	15,10	10,86	12,30	7,10
Insulina 2	97,94	111,73	94,81	91,90	81,71	76,99
Insulina 4	52,93	91,31	39,65	55,69	29,43	24,98
Insulina 6	17,16	12,70	15,56	14,87	14,49	13,93
Insulina 8	11,70	7,31	11,26	8,58	10,06	9,39
WKT 0	0,33	0,20	0,36	0,23	0,50	0,44
WKT 2	0,37	0,32	0,53	0,76	0,43	0,48
WKT 4	0,45	0,41	0,52	0,56	0,59	0,80
WKT 8	0,54	0,31	0,61	0,33	0,92	0,99
POLE Tg	1253,66	866,59	1352,90	940,28	1272,16	983,26
POLE INS	27872,17	24160,29	27701,66	24103,21	23268,41	18457,80
MEAN LEP	19,79	15,14	25,01	17,46	24,29	13,95
POLE WKT	201,08	138,13	235,76	180,54	278,92	327,31

Tabela 7.53

Genotyp G→A w intronie 1 genu CETP a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	GG (n = 28)		GA (n = 63)		AA (n = 39)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,79	8,23	33,26	6,84	34,31	7,27
Wiek	45,06	17,28	46,09	17,14	52,16	17,71
WHR	0,83	0,06	0,84	0,08	0,85	0,09
% tk. tłuszczowej	39,48	9,44	39,42	9,70	40,03	9,46
Cholesterol	5,69	1,36	5,14	1,09	5,20	1,16
Triglicerydy	1,59	0,84	1,63	1,03	1,44	0,75
HDL	1,38	0,25	1,44	0,33	1,48	0,30
LDL	3,56	1,31	2,99	0,97	3,10	1,07
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,17	0,66	5,50	1,26	5,45	0,96
Glukoza 30	8,18	1,71	8,03	1,89	8,16	2,04
Glukoza 60	8,16	2,80	7,94	2,88	7,74	3,28
Glukoza 90	7,00	2,63	7,31	2,82	7,17	3,32
Glukoza 120	5,98	1,50	6,41	2,37	6,45	3,35
Insulina 0	15,00	13,32	17,01	11,14	13,19	10,42
Insulina 30	82,75	63,36	110,73	84,77	89,12	62,48
Insulina 60	117,96	92,87	135,21	93,85	107,24	98,87
Insulina 90	107,20	106,94	123,25	105,16	97,06	100,35
Insulina 120	76,60	74,58	91,42	100,21	70,76	97,67
POLE GLU	867,75	220,57	873,05	253,60	876,70	310,85
POLE INS	10444,57	8578,64	12715,76	9428,31	10174,65	8965,38
HOMA-IR	3,53	3,44	4,34	3,64	3,44	3,47
DELTA	200,89	179,01	348,50	434,92	206,46	235,86
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,63	0,91	1,63	1,11	1,47	0,65
Triglicerydy 2	2,54	1,25	2,79	1,80	2,27	0,88
Triglicerydy 4	2,98	2,01	3,03	2,25	2,75	1,40
Triglicerydy 6	2,67	1,91	2,68	2,41	2,27	1,24
Triglicerydy 8	2,18	1,49	2,16	1,73	2,00	1,36
Leptyna 0	24,48	14,03	30,18	16,35	29,08	13,97
Leptyna 4	24,02	13,09	28,66	16,19	25,83	10,79
Leptyna 8	26,59	13,93	31,45	18,41	28,52	12,68
Insulina 0L	14,89	11,06	15,45	11,55	11,52	6,44
Insulina 2	70,26	72,59	103,65	102,99	73,05	73,11
Insulina 4	45,84	53,21	43,63	64,05	30,58	23,96
Insulina 6	16,78	14,16	15,36	13,88	15,04	15,64
Insulina 8	10,28	5,27	11,79	9,38	10,56	10,54
WKT 0	0,27	0,10	0,37	0,24	0,48	0,40
WKT 2	0,25	0,20	0,39	0,44	0,34	0,29
WKT 4	0,33	0,31	0,41	0,34	0,46	0,38
WKT 8	0,53	0,25	0,65	0,37	0,76	0,62
POLE Tg	1207,78	744,92	1247,10	903,96	1061,38	477,75
POLE INS	25322,08	24802,12	29289,92	26365,04	21823,00	17183,37
MEAN LEP	24,57	13,58	30,13	16,70	28,54	13,39
POLE WKT	157,66	90,28	207,15	132,80	225,24	163,56

Tabela 7.54

Genotyp G→A w intronie 1 genu CETP a badane parametry w grupie męzczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego:

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	GG (n = 28)		GA (n = 30)		AA (n = 16)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	32,81	7,44	33,94	9,18	33,18	7,77
Wiek	38,68	18,95	42,33	17,13	40,92	17,97
WHR	0,95	0,08	0,96	0,10	0,96	0,09
% tk. tłuszczowej	31,29	9,29	32,70	10,17	33,43	9,88
Cholesterol	4,95	0,80	5,09	1,03	4,92	1,40
Triglicerydy	1,79	0,86	1,94	1,17	2,81	2,78
HDL	1,14	0,18	1,22	0,26	1,23	0,27
LDL	2,99	0,59	3,19	0,86	2,78	0,71
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,69	1,05	5,92	2,34	5,68	0,77
Glukoza 30	8,74	2,31	8,56	1,83	8,67	1,50
Glukoza 60	9,83	3,19	8,73	2,97	8,77	2,67
Glukoza 90	8,01	3,21	7,43	2,77	7,68	2,86
Glukoza 120	6,09	2,83	6,43	2,57	6,28	2,70
Insulina 0	16,08	8,22	16,69	12,85	13,98	8,08
Insulina 30	106,02	57,15	103,22	61,15	94,51	46,77
Insulina 60	153,39	81,41	133,26	88,19	129,94	103,65
Insulina 90	126,22	87,18	108,90	77,58	77,93	41,21
Insulina 120	71,02	79,97	78,01	77,89	51,94	48,91
POLE GLU	983,71	288,93	918,84	261,95	932,91	235,15
POLE INS	12875,40	6751,32	11876,65	6777,32	10060,07	5106,78
HOMA-IR	4,24	2,85	4,41	3,48	3,61	2,39
DELTA	235,07	142,01	281,56	373,33	202,62	131,87
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,72	1,02	1,96	1,16	2,62	2,75
Triglicerydy 2	2,76	1,65	3,34	1,63	3,79	2,73
Triglicerydy 4	3,31	2,47	3,86	2,45	4,19	3,52
Triglicerydy 6	2,81	2,72	3,49	2,89	3,74	3,70
Triglicerydy 8	2,27	2,30	2,86	2,45	3,10	3,51
Leptyna 0	14,78	14,74	14,87	14,49	14,43	9,84
Leptyna 4	15,23	16,65	14,92	14,39	14,34	9,10
Leptyna 8	15,98	16,67	16,34	15,44	15,58	10,53
Insulina 0L	18,56	10,48	14,38	9,43	14,17	8,43
Insulina 2	130,45	139,75	76,12	59,84	102,14	84,70
Insulina 4	60,94	121,85	31,22	30,91	26,83	27,84
Insulina 6	17,61	11,05	16,00	17,22	13,29	9,47
Insulina 8	13,38	8,98	10,09	6,53	8,91	6,03
WKT 0	0,40	0,26	0,34	0,20	0,52	0,52
WKT 2	0,51	0,37	0,81	1,13	0,59	0,68
WKT 4	0,59	0,48	0,76	0,81	0,83	1,28
WKT 8	0,56	0,37	0,52	0,22	1,23	1,47
POLE Tg	1305,52	1001,32	1572,62	993,52	1749,92	1557,01
POLE INS	31029,43	23552,13	23995,71	17760,95	26365,71	21285,45
MEAN LEP	14,80	15,34	14,77	14,36	14,36	9,75
POLE WKT	249,06	166,29	291,78	242,86	374,79	498,32

Tabela 7.55

Genotyp G→A w intronie 1 genu CETP a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego:

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	GG (n = 19)		GA (n = 46)		AA (n = 29)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	38,08	5,81	36,50	4,62	37,29	5,71
Wiek	49,74	11,71	52,52	13,63	53,44	13,95
WHR	0,86	0,04	0,87	0,07	0,88	0,10
% tk. tłuszczowej	42,54	7,52	42,93	7,44	43,55	6,02
Cholesterol	5,96	1,55	5,40	1,02	5,52	1,19
Triglicerydy	1,82	0,94	1,75	0,89	1,56	0,76
HDL	1,35	0,24	1,43	0,30	1,44	0,31
LDL	3,78	1,51	3,20	0,89	3,44	1,06
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,21	0,72	5,67	1,37	5,61	1,01
Glukoza 30	8,52	1,86	8,34	1,67	8,51	2,00
Glukoza 60	9,05	2,80	8,36	2,60	8,21	3,45
Glukoza 90	7,85	2,79	7,76	2,60	7,64	3,54
Glukoza 120	6,51	1,37	6,67	2,19	7,09	3,62
Insulina 0	16,99	16,08	17,79	10,97	14,27	11,35
Insulina 30	98,15	74,48	111,15	82,56	94,16	67,29
Insulina 60	139,40	106,54	141,09	89,01	114,61	109,44
Insulina 90	141,21	121,45	130,04	103,68	101,95	107,76
Insulina 120	98,16	84,45	95,49	98,29	76,73	107,65
POLE GLU	939,62	229,79	913,91	225,19	922,57	326,00
POLE INS	12886,61	9951,43	13197,25	9056,19	10793,06	9694,63
HOMA-IR	4,05	4,15	4,64	3,78	3,89	3,91
DELTA	231,34	214,43	288,01	296,53	243,29	223,21
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,86	1,03	1,72	0,90	1,58	0,62
Triglicerydy 2	2,83	1,35	2,89	1,59	2,38	0,90
Triglicerydy 4	3,52	2,19	3,34	2,00	2,96	1,27
Triglicerydy 6	3,21	2,11	2,92	2,20	2,43	1,21
Triglicerydy 8	2,55	1,71	2,35	1,46	2,12	1,38
Leptyna 0	30,69	13,12	35,45	15,53	32,42	11,85
Leptyna 4	30,75	12,10	34,09	15,61	28,60	8,19
Leptyna 8	32,82	12,50	37,41	18,00	31,69	9,76
Insulina 0L	16,39	12,59	16,90	9,83	12,09	6,71
Insulina 2	90,83	81,64	117,34	107,79	83,66	81,22
Insulina 4	58,81	59,75	38,99	44,07	29,05	17,10
Insulina 6	20,23	15,88	15,75	10,19	16,65	17,59
Insulina 8	11,52	5,66	12,84	9,46	11,22	11,88
WKT 0	0,28	0,11	0,35	0,22	0,52	0,44
WKT 2	0,20	0,11	0,45	0,50	0,29	0,18
WKT 4	0,34	0,30	0,46	0,38	0,47	0,33
WKT 8	0,55	0,27	0,68	0,35	0,80	0,57
POLE Tg	1412,07	813,46	1342,29	782,34	1127,68	447,40
POLE INS	32115,33	27250,31	31320,35	24125,14	23727,55	18254,70
MEAN LEP	30,52	12,47	35,41	16,06	32,09	11,31
POLE WKT	156,68	86,59	228,20	140,47	230,44	137,18

Tabela 7.56

Genotyp G→A w intronie 1 genu CETP a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego:

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	GG (n = 18)		GA (n = 196)		AA (n = 10)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	37,80	4,62	38,96	7,34	37,08	7,33
Wiek	43,21	17,72	47,25	14,34	47,84	14,35
WHR	1,00	0,05	1,01	0,08	1,01	0,07
% tk. tłuszczowej	35,83	5,16	37,17	9,01	37,01	10,23
Cholesterol	5,13	0,80	5,18	1,15	5,50	1,09
Triglicerydy	2,01	0,81	2,27	1,34	3,28	3,35
HDL	1,05	0,15	1,16	0,25	1,12	0,27
LDL	3,15	0,59	3,36	0,79	3,07	0,84
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,99	1,22	6,32	2,78	5,90	0,71
Glukoza 30	9,47	2,12	9,33	1,70	9,05	1,52
Glukoza 60	11,03	3,07	9,83	2,84	9,59	2,85
Glukoza 90	9,30	3,51	8,41	2,79	8,12	3,50
Glukoza 120	6,95	3,29	7,03	2,88	6,83	3,18
Insulina 0	20,69	7,14	20,67	13,36	17,42	8,00
Insulina 30	123,77	61,29	126,45	53,65	111,10	42,09
Insulina 60	192,27	73,44	162,68	84,21	174,01	105,97
Insulina 90	171,94	84,13	137,69	81,59	91,41	43,95
Insulina 120	98,60	93,79	100,32	88,42	66,58	56,53
POLE GLU	1112,93	303,83	1018,93	258,24	993,60	267,51
POLE INS	16428,90	6433,68	14903,34	6149,33	12555,67	4501,80
HOMA-IR	5,65	2,85	5,56	3,56	4,62	2,43
DELTA	238,49	161,79	254,15	198,13	237,00	149,91
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	2,01	1,13	2,14	1,23	3,21	3,24
Triglicerydy 2	3,19	1,87	3,40	1,69	4,48	3,09
Triglicerydy 4	3,90	2,76	4,06	2,27	5,20	3,96
Triglicerydy 6	3,43	3,18	3,52	2,04	4,81	4,15
Triglicerydy 8	2,87	2,68	2,86	1,62	3,97	4,06
Leptyna 0	21,96	15,68	20,37	15,55	18,99	10,19
Leptyna 4	22,90	17,77	20,52	15,41	17,99	9,29
Leptyna 8	24,04	17,31	22,38	16,49	19,73	11,00
Insulina 0L	23,44	9,47	17,77	9,67	18,37	6,97
Insulina 2	183,41	148,22	97,04	64,10	142,91	79,74
Insulina 4	85,39	146,45	41,51	34,02	35,30	31,07
Insulina 6	20,85	10,79	20,15	19,48	17,76	9,07
Insulina 8	16,16	9,28	12,21	6,91	11,44	5,85
WKT 0	0,46	0,28	0,38	0,20	0,60	0,64
WKT 2	0,57	0,38	0,78	0,99	0,69	0,83
WKT 4	0,68	0,52	0,88	0,91	1,09	1,56
WKT 8	0,61	0,36	0,55	0,22	1,47	1,75
POLE Tg	1555,28	1149,32	1618,24	826,25	2169,30	1768,80
POLE INS	41202,43	22587,09	30442,29	18580,99	36480,67	20294,43
MEAN LEP	22,15	16,49	20,21	15,44	18,90	10,08
POLE WKT	280,54	172,05	310,06	239,01	467,93	610,68

Tabela 7.57

Genotyp w pozycji –308 G→A promotora genu TNF- α a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	G/G (n = 155)		G/A (n = 79)		A/A (n = 6)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,13	7,45	33,52	7,70	37,50	5,10
Wiek	46,18	18,23	43,63	16,91	34,94	12,29
WHR	0,88	0,09	0,88	0,11	0,94	0,08
% tk. tłuszczowej	36,29	11,05	36,05	9,24	40,26	6,98
Cholesterol	5,20	1,16	5,16	1,10	4,57	0,98
Triglicerydy	1,65	0,93	1,93	1,64	2,03	1,05
HDL	1,35	0,28	1,39	0,33	1,07	0,40
LDL	3,15	1,03	2,99	0,87	2,45	0,46
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,50	1,02	5,66	1,77	5,28	0,91
Glukoza 30	8,29	1,86	8,31	2,05	8,29	2,47
Glukoza 60	8,30	2,91	8,31	3,22	8,35	3,95
Glukoza 90	7,20	2,75	7,40	3,09	8,10	4,49
Glukoza 120	6,07	2,11	6,53	3,13	6,69	3,66
Insulina 0	14,80	10,44	15,39	9,47	24,68	24,64
Insulina 30	92,68	61,34	108,76	77,11	165,23	64,80
Insulina 60	120,39	81,76	141,79	110,33	154,15	107,34
Insulina 90	101,46	82,58	123,30	107,59	155,43	139,45
Insulina 120	68,38	70,00	86,98	103,01	105,18	130,39
POLE GLU	888,41	245,94	899,82	288,38	921,71	388,10
POLE INS	10698,88	6891,31	12768,34	9669,40	16191,75	10362,20
HOMA-IR	3,75	3,07	3,97	3,04	6,46	7,03
DELTA	241,67	271,86	286,10	334,37	475,42	341,67
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,57	0,86	2,01	1,71	1,74	0,39
Triglicerydy 2	2,60	1,39	3,11	2,03	2,69	0,65
Triglicerydy 4	2,99	1,94	3,55	2,63	4,53	3,07
Triglicerydy 6	2,57	2,11	3,08	2,73	3,62	2,18
Triglicerydy 8	2,10	1,63	2,65	2,50	2,58	1,91
Leptyna 0	22,67	16,46	23,21	14,37	23,32	9,63
Leptyna 4	22,58	16,42	20,67	11,94	21,68	8,28
Leptyna 8	24,67	17,95	22,80	13,57	27,02	11,72
Insulina 0L	14,61	10,35	13,84	8,11	20,17	15,45
Insulina 2	84,87	82,37	99,13	107,22	79,07	51,86
Insulina 4	35,54	57,88	42,12	60,16	54,56	62,84
Insulina 6	13,98	11,23	16,48	14,92	26,94	33,84
Insulina 8	11,06	9,33	11,84	10,12	12,08	9,87
WKT 0	0,34	0,23	0,46	0,38	0,26	0,10
WKT 2	0,42	0,54	0,46	0,48	0,83	1,56
WKT 4	0,45	0,43	0,64	0,81	0,46	0,51
WKT 8	0,58	0,43	0,82	0,81	0,61	0,42
POLE Tg	1194,47	763,30	1448,30	1109,18	1579,32	875,58
POLE INS	23637,05	18911,01	29823,11	27187,59	32640,00	29817,27
MEAN LEP	22,65	16,67	22,73	14,01	25,29	10,80
POLE WKT	208,58	161,84	277,09	287,32	246,50	285,94

Tabela 7.58

Genotyp w pozycji -308 G→A promotora genu TNF-α a badane parametry w grupie kobiet.
Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego:
*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	G/G (n = 100)		G/A (n = 53)		A/A (n = 1)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,60	6,25	33,81	7,75	34,00	0,00
Wiek	49,18	16,80	47,86	16,59	34,00	0,00
WHR	0,85	0,07	0,84	0,09	0,83	0,00
% tk. tłuszczowej	40,77	8,37	38,48	8,90	43,20	0,00
Cholesterol	5,48	1,25	5,13	1,01	3,88	0,00
Triglicerydy	1,65	0,88	1,63	0,96	1,31	0,00
HDL	1,41	0,30	1,46	0,34	1,39	0,00
LDL	3,36	1,14	2,94	0,92	1,89	0,00
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,43	1,03	5,48	1,12	4,29	0,00
Glukoza 30	8,21	1,92	8,07	2,05	5,27	0,00
Glukoza 60	7,97	2,90	7,83	3,30	4,10	0,00
Glukoza 90	7,30	2,64	7,27	3,53	4,09	0,00
Glukoza 120	6,27	1,94	6,78	3,43	3,91	0,00
Insulina 0	13,93	8,11	16,18	10,69	4,10	0,00
Insulina 30	91,18	63,77	114,09	93,25	120,80	0,00
Insulina 60	113,72	82,24	140,56	115,86	64,80	0,00
Insulina 90	103,41	91,43	130,85	121,63	34,90	0,00
Insulina 120	76,77	79,66	99,24	116,33	24,00	0,00
POLE GLU	881,68	238,04	877,14	318,66	526,80	0,00
POLE INS	10613,24	7550,71	13333,70	11204,19	7036,50	0,00
HOMA-IR	3,47	2,69	4,12	3,49	0,78	0,00
DELTA	235,68	261,37	329,73	402,85	854,41	0,00
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,61	0,95	1,64	0,92	2,03	0,00
Triglicerydy 2	2,58	1,47	2,78	1,43	2,23	0,00
Triglicerydy 4	3,07	2,09	3,03	1,71	5,06	0,00
Triglicerydy 6	2,62	2,17	2,59	1,69	4,33	0,00
Triglicerydy 8	2,13	1,58	2,26	1,54	1,90	0,00
Leptyna 0	27,91	15,38	28,70	14,28	23,50	0,00
Leptyna 4	27,27	15,25	25,33	11,81	27,40	0,00
Leptyna 8	30,00	17,07	28,10	13,35	28,40	0,00
Insulina 0L	13,72	9,49	14,02	8,96	6,30	0,00
Insulina 2	80,19	69,35	103,05	117,87	57,40	0,00
Insulina 4	33,86	34,04	50,54	73,72	16,50	0,00
Insulina 6	13,03	11,67	18,61	17,84	5,00	0,00
Insulina 8	11,14	9,51	12,64	11,18	5,00	0,00
WKT 0	0,40	0,26	0,41	0,35	0,21	0,00
WKT 2	0,40	0,41	0,30	0,30	0,10	0,00
WKT 4	0,51	0,41	0,37	0,20	0,28	0,00
WKT 8	0,73	0,50	0,67	0,33	1,36	0,00
POLE Tg	1208,55	798,53	1241,37	685,52	1630,20	0,00
POLE INS	23574,10	19971,71	31554,88	30275,87	14580,00	0,00
MEAN LEP	27,90	15,65	28,14	13,89	26,43	0,00
POLE WKT	238,95	159,94	190,30	76,40	173,40	0,00

Tabela 7.59

Genotyp w pozycji –308 G→A promotora genu TNF- α a badane parametry w grupie mę-
czyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc*
Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	G/G (n = 55)		G/A (n = 26)		A/A (n = 4)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	32,04	7,95	33,03	8,05	37,75	7,42
Wiek	43,24	19,92	38,04	16,11	30,00	11,31
WHR	0,94	0,09	0,95	0,11	0,99	0,01
% tk. tłuszczowej	31,83	10,88	32,51	9,13	45,35	6,01
Cholesterol	5,35	2,70	5,24	1,28	5,19	1,15
Triglicerydy	1,70	0,57	2,66	2,40	2,77	1,80
HDL	1,19	0,27	1,26	0,27	1,11	0,45
LDL	3,07	0,80	3,05	0,78	2,83	0,12
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,62	0,72	6,03	2,65	5,31	0,78
Glukoza 30	8,28	1,63	8,78	2,16	8,29	0,16
Glukoza 60	8,92	2,70	9,24	2,97	7,89	1,29
Glukoza 90	7,39	2,68	7,68	2,41	6,91	0,74
Glukoza 120	6,06	2,24	6,30	2,84	5,39	0,04
Insulina 0	14,33	9,99	13,97	6,94	17,70	10,47
Insulina 30	91,79	64,57	101,62	45,40	172,75	98,22
Insulina 60	135,45	87,22	145,44	105,98	120,80	2,83
Insulina 90	101,02	72,25	109,01	79,54	117,65	50,13
Insulina 120	62,92	60,42	71,42	84,72	49,40	32,39
POLE GLU	911,06	229,55	948,01	245,77	852,90	53,25
POLE INS	11052,68	6379,78	11963,93	6995,92	13342,50	1198,55
HOMA-IR	3,65	2,55	3,72	2,27	4,36	3,08
DELTA	251,27	290,47	208,76	126,38	349,09	281,69
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,66	0,79	2,85	2,56	1,72	0,70
Triglicerydy 2	3,02	1,46	3,90	2,80	3,20	0,99
Triglicerydy 4	3,31	2,10	4,70	3,73	6,15	4,99
Triglicerydy 6	2,97	2,56	4,21	4,00	4,91	3,85
Triglicerydy 8	2,41	2,12	3,60	3,73	3,99	3,38
Leptyna 0	13,25	14,06	12,62	7,50	16,30	7,50
Leptyna 4	13,00	13,90	12,29	7,10	18,15	12,09
Leptyna 8	14,26	15,05	12,84	7,77	19,60	12,02
Insulina 0L	14,66	9,53	13,39	6,48	11,20	4,24
Insulina 2	92,11	114,19	95,36	95,68	71,00	27,29
Insulina 4	42,68	103,72	27,94	21,31	30,60	20,79
Insulina 6	13,16	9,03	12,60	7,70	8,10	0,00
Insulina 8	9,92	6,46	10,90	8,71	7,50	4,95
WKT 0	0,35	0,23	0,61	0,44	0,36	0,09
WKT 2	0,66	0,92	0,78	0,62	2,10	2,69
WKT 4	0,70	0,88	1,2	1,24	0,92	0,81
WKT 8	0,59	0,38	1,20	1,30	0,69	0,13
POLE Tg	1362,08	862,03	1924,17	1613,61	2052,90	1425,10
POLE INS	22063,33	18197,00	27882,38	23487,53	20820,00	0,00
MEAN LEP	13,03	13,82	12,32	7,30	18,02	10,54
POLE WKT	275,52	251,12	458,26	434,32	492,90	468,81

Tabela 7.60

Genotyp w pozycji –308 G→A promotora genu TNF- α a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	G/G (n = 71)		G/A (n = 38)		A/A (n = 1)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	36,34	4,18	37,00	6,08	34,00	0,00
Wiek	53,08	13,68	53,84	12,72	34,00	0,00
WHR	0,86	0,07	0,87	0,09	0,83	0,00
% tk. tłuszczowej	42,72	7,20	41,60	7,27	43,20	0,00
Cholesterol	5,70	1,27	5,48	0,86	3,88	0,00
Triglicerydy	1,70	0,75	1,93	0,99	1,31	0,00
HDL	1,43	0,28	1,38	0,34	1,39	0,00
LDL	3,54	1,15	3,28	0,76	1,89	0,00
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,55	1,10	5,66	1,22	4,29	0,00
Glukoza 30	8,41	1,91	8,62	1,92	5,27	0,00
Glukoza 60	8,40	2,79	8,50	3,34	4,10	0,00
Glukoza 90	7,63	2,59	8,00	3,65	4,09	0,00
Glukoza 120	6,53	1,73	7,40	3,62	3,91	0,00
Insulina 0	13,54	7,79	17,82	10,66	4,10	0,00
Insulina 30	84,15	52,26	129,12	98,94	120,80	0,00
Insulina 60	111,80	80,03	158,07	123,89	64,80	0,00
Insulina 90	105,16	90,66	152,08	128,66	34,90	0,00
Insulina 120	77,00	77,49	117,31	125,60	24,00	0,00
POLE GLU	913,32	226,59	947,37	322,09	526,80	0,00
POLE INS	10354,68	7057,42	15309,52	11887,49	7036,50	0,00
HOMA-IR	3,49	2,83	4,66	3,65	0,78	0,00
DELTA	244,55	268,80	267,73	172,94	854,41	0,00
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,64	0,75	1,89	0,94	2,03	0,00
Triglicerydy 2	2,60	1,22	3,10	1,53	2,23	0,00
Triglicerydy 4	3,20	1,92	3,60	1,65	5,06	0,00
Triglicerydy 6	2,74	2,00	3,06	1,71	4,33	0,00
Triglicerydy 8	2,19	1,37	2,67	1,57	1,90	0,00
Leptyna 0	32,26	15,04	33,87	12,61	23,50	0,00
Leptyna 4	31,79	14,82	29,65	10,60	27,40	0,00
Leptyna 8	35,37	16,38	32,70	12,22	28,40	0,00
Insulina 0L	13,90	7,92	16,69	8,94	6,30	0,00
Insulina 2	87,91	64,39	127,09	132,48	57,40	0,00
Insulina 4	34,99	31,41	49,04	58,03	16,50	0,00
Insulina 6	12,97	7,22	22,04	19,52	5,00	0,00
Insulina 8	11,41	9,96	15,31	12,10	5,00	0,00
WKT 0	0,41	0,25	0,38	0,37	0,21	0,00
WKT 2	0,38	0,42	0,31	0,36	0,10	0,00
WKT 4	0,52	0,41	0,39	0,20	0,28	0,00
WKT 8	0,72	0,44	0,68	0,35	1,36	0,00
POLE Tg	1244,80	693,63	1445,28	689,41	1630,20	0,00
POLE INS	25255,73	17152,39	36628,25	31764,40	14580,00	0,00
MEAN LEP	32,34	15,35	33,14	12,41	26,43	0,00
POLE WKT	241,28	152,01	195,63	76,01	173,40	0,00

Tabela 7.61

Genotyp w pozycji –308 G→A promotora genu TNF- α a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	G/G (n = 32)		G/A (n = 15)		A/A (n = 4)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	37,32	6,06	38,60	7,02	37,75	7,42
Wiek	50,26	16,55	45,15	13,83	30,00	11,31
WHR	1,00	0,05	1,02	0,10	0,99	0,01
% tk. tłuszczowej	37,78	9,16	36,76	8,85	45,35	6,01
Cholesterol	5,02	3,50	5,79	0,76	5,19	1,15
Triglicerydy	2,05	1,06	3,18	2,99	2,77	1,80
HDL	1,07	0,19	1,19	0,32	1,11	0,45
LDL	3,20	0,72	3,67	0,70	2,83	0,12
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,84	0,64	6,76	3,44	5,31	0,78
Glukoza 30	9,00	1,42	9,60	1,92	8,29	0,16
Glukoza 60	10,03	2,59	10,72	2,60	7,89	1,29
Glukoza 90	8,28	2,98	9,07	2,48	6,91	0,74
Glukoza 120	6,42	2,70	7,73	3,19	5,39	0,04
Insulina 0	19,09	10,09	17,33	6,91	17,70	10,47
Insulina 30	122,06	65,31	114,47	46,10	172,75	98,22
Insulina 60	185,83	78,43	190,79	117,97	120,80	2,83
Insulina 90	132,66	75,60	151,89	86,92	117,65	50,13
Insulina 120	78,61	71,93	113,87	100,47	49,40	32,39
POLE GLU	1003,04	237,82	1084,83	244,19	852,90	53,25
POLE INS	14879,68	5516,78	15689,18	7387,74	13342,50	1198,55
HOMA-IR	4,89	2,48	4,96	2,32	4,36	3,08
DELTA	242,20	172,01	211,42	134,17	349,09	281,69
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,89	0,66	3,66	3,10	1,72	0,70
Triglicerydy 2	3,28	1,41	4,85	3,31	3,20	0,99
Triglicerydy 4	3,67	1,55	5,92	4,24	6,15	4,99
Triglicerydy 6	3,18	1,62	5,60	4,64	4,91	3,85
Triglicerydy 8	2,54	1,11	4,77	4,33	3,99	3,38
Leptyna 0	19,81	15,79	17,32	6,81	16,30	7,50
Leptyna 4	19,46	15,39	16,85	6,15	18,15	12,09
Leptyna 8	21,24	16,66	17,74	6,97	19,60	12,02
Insulina 0L	20,02	9,04	16,26	6,09	11,20	4,24
Insulina 2	134,93	135,91	141,43	108,81	71,00	27,29
Insulina 4	65,88	133,31	36,80	23,72	30,60	20,79
Insulina 6	15,90	9,01	16,14	7,71	8,10	0,00
Insulina 8	12,18	6,68	14,13	10,07	7,50	4,95
WKT 0	0,42	0,24	0,77	0,49	0,36	0,09
WKT 2	0,63	0,63	0,99	0,71	2,10	2,69
WKT 4	0,85	1,04	1,77	1,39	0,92	0,81
WKT 8	0,70	0,42	1,51	1,58	0,69	0,13
POLE Tg	1484,28	622,42	2469,15	1878,18	2052,90	1425,10
POLE INS	29887,13	20189,55	41574,00	23231,59	20820,00	0,00
MEAN LEP	19,47	15,54	16,96	6,55	18,02	10,54
POLE WKT	308,61	257,51	624,42	504,33	492,90	468,81

Tabela 7.62

Genotyp A→G w kodonie 351 genu HSP-70-2 a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	A/A (n = 35)		A/G (n = 96)		G/G (n = 92)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	31,91	7,77	34,61	7,34	32,91	7,85
Wiek	40,56	16,33	47,35	16,75	43,34	17,50
WHR	0,87	0,10	0,88	0,09	0,89	0,11
% tk. tłuszczowej	33,84	11,04	36,88	9,72	36,50	11,13
Cholesterol	5,10	1,19	5,21	1,08	5,22	1,99
Triglicerydy	1,95	2,03	1,72	0,93	1,73	0,93
HDL	1,35	0,33	1,38	0,29	1,32	0,34
LDL	3,07	0,89	3,14	0,93	2,93	1,02
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,30	0,66	5,70	1,70	5,55	1,12
Glukoza 30	7,84	2,05	8,41	1,91	8,25	1,85
Glukoza 60	7,92	3,40	8,50	3,21	8,19	2,69
Glukoza 90	6,76	3,17	7,43	3,08	7,34	2,62
Glukoza 120	5,53	1,98	6,52	2,72	6,34	2,56
Insulina 0	14,23	9,73	16,65	12,76	14,24	9,32
Insulina 30	89,41	56,19	98,33	61,96	103,65	77,99
Insulina 60	131,66	90,07	136,19	99,84	118,19	88,06
Insulina 90	95,28	80,29	127,23	105,11	97,99	84,17
Insulina 120	55,73	51,89	84,38	89,54	73,82	85,96
POLE GLU	838,28	272,99	909,33	284,71	894,94	239,16
POLE INS	10516,45	6563,12	12416,87	8780,56	10936,04	8017,03
HOMA-IR	3,50	2,83	4,32	3,76	3,64	2,95
DELTA	257,84	253,80	259,78	370,15	274,62	204,84
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,92	1,92	1,65	0,95	1,68	1,12
Triglicerydy 2	3,14	2,17	2,68	1,39	2,72	1,63
Triglicerydy 4	3,90*	3,11	3,14	2,08	2,91	1,90
Triglicerydy 6	3,35	3,19	2,71	2,32	2,57	2,02
Triglicerydy 8	2,47	2,64	2,33	2,01	2,13	1,65
Leptyna 0	17,82	13,58	24,29	14,58	22,52	17,53
Leptyna 4	17,97	13,63	22,69	12,87	22,21	17,58
Leptyna 8	19,33	14,81	24,61	13,56	24,57	19,70
Insulina 0L	12,11	7,23	15,18	10,58	14,35	10,46
Insulina 2	74,17	61,23	99,67	103,41	82,65	90,53
Insulina 4	29,61	23,59	36,11	38,57	45,17	87,24
Insulina 6	11,95	9,46	16,76	16,11	14,63	12,82
Insulina 8	9,32	6,36	11,13	9,07	11,17	9,86
WKT 0	0,35	0,37	0,32	0,26	0,45*	0,28
WKT 2	0,48	0,82	0,28	0,18	0,64*	0,72
WKT 4	0,52	0,64	0,37	0,31	0,71	0,86
WKT 8	0,69	0,83	0,55	0,35	0,78	0,67
POLE Tg	1509,45	1244,16	1255,05	836,28	1214,04	811,35
POLE INS	21349,71	15426,89	28295,01	25134,54	24112,92	21852,86
MEAN LEP	18,20	13,84	23,86	14,18	22,62	18,04
POLE WKT	240,96	290,14	170,89	101,10	304,02	265,66

Tabela 7.63

Genotyp A→G w kodonie 351 genu HSP-70-2 a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego:

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	A/A (n = 25)		A/G (n = 63)		G/G (n = 53)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	31,32	8,43	35,41	6,58	32,78	7,27
Wiek	42,20	17,05	51,84	15,20	44,33	16,06
WHR	0,82	0,08	0,86	0,08	0,83	0,08
% tk. tłuszczowej	35,65	10,60	39,71	8,60	39,94	9,96
Cholesterol	5,14	1,03	5,36	1,13	5,09	1,21
Triglicerydy	1,43	0,74	1,55	0,74	1,68	1,16
HDL	1,46	0,32	1,45	0,28	1,43	0,36
LDL	3,03	0,97	3,24	1,03	2,93	1,14
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,20	0,59	5,52	1,09	5,42	1,19
Glukoza 30	7,64	2,05	8,23	1,87	7,98	1,71
Glukoza 60	7,55	3,55	8,13	3,09	7,48	2,51
Glukoza 90	6,87	3,53	7,23	3,02	7,01	2,43
Glukoza 120	5,72	2,02	6,67	2,84	6,32	2,40
Insulina 0	14,21	10,22	16,62	13,45	13,86	9,53
Insulina 30	88,23	56,22	96,35	65,89	103,59	92,28
Insulina 60	123,35	91,56	127,64	101,81	109,67	89,63
Insulina 90	102,21	86,46	124,46	109,75	96,91	100,26
Insulina 120	64,55	57,81	87,08	91,76	78,91	100,50
POLE GLU	826,17	297,90	888,81	281,30	852,43	221,20
POLE INS	10557,36	7284,34	12015,44	9239,77	10730,58	9642,29
HOMA-IR	3,41	2,94	4,16	3,81	3,59	3,46
DELTA	278,29	313,02	267,92	384,19	284,95	208,87
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,58	0,88	1,48	0,66	1,68	1,22
Triglicerydy 2	2,74	1,41	2,34	1,01	2,76	1,83
Triglicerydy 4	3,54*	1,74	2,70	1,33	2,91	1,04
Triglicerydy 6	2,96	1,71	2,28	1,18	2,64	1,26
Triglicerydy 8	2,06	1,52	2,00	1,15	2,24	1,92
Leptyna 0	21,29	14,32	30,34	13,55	27,59	12,14
Leptyna 4	21,70	14,32	28,00	11,85	26,24	16,18
Leptyna 8	23,31	15,50	30,39	12,21	29,23	12,97
Insulina 0L	11,68	7,38	14,72	11,05	13,54	10,61
Insulina 2	75,11	66,00	99,05	110,53	70,10	60,44
Insulina 4	32,33	25,23	39,08	41,36	42,04	71,90
Insulina 6	11,90	9,93	16,59	16,15	14,71	14,24
Insulina 8	9,27	6,82	11,02	9,35	11,70	11,56
WKT 0	0,28	0,19	0,32	0,28	0,46*	0,28
WKT 2	0,22	0,16	0,24	0,13	0,50*	0,29
WKT 4	0,37	0,27	0,32	0,24	0,49	0,43
WKT 8	0,58	0,38	0,58	0,38	0,77	0,41
POLE Tg	1326,52	919,32	1073,02	489,20	1231,80	901,59
POLE INS	21979,58	16096,38	27997,25	26672,73	22969,17	22784,15
MEAN LEP	21,69	14,55	29,86	13,02	27,75	13,80
POLE WKT	167,26	91,72	159,78	89,07	250,66	159,39

Tabela 7.64

Genotyp A→G w kodonie 351 genu HSP-70-2 a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	A/A (n = 10)		A/G (n = 33)		G/G (n = 39)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,40	5,93	33,08	8,51	33,09	8,66
Wiek	36,00	13,98	38,97	16,51	41,97	19,47
WHR	0,97	0,07	0,93	0,09	0,96	0,11
% tk. tłuszczowej	30,01	11,58	31,34	9,53	32,12	11,17
Cholesterol	5,02	1,57	4,92	0,95	5,38	2,66
Triglicerydy	3,15	3,33	2,04	1,17	1,79	1,14
HDL	1,09	0,20	1,26	0,26	1,18	0,28
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,54	0,76	6,02	2,45	5,70	1,04
Glukoza 30	8,27	2,08	8,72	1,98	8,55	1,98
Glukoza 60	8,73	3,04	9,13	3,39	8,98	2,71
Glukoza 90	6,51	2,33	7,78	3,21	7,71	2,81
Glukoza 120	5,11	1,91	6,26	2,52	6,37	2,77
Insulina 0	14,26	9,10	16,69	11,69	14,65	9,21
Insulina 30	92,00	59,08	101,82	55,40	103,73	60,09
Insulina 60	149,93	88,56	151,24	96,45	127,75	86,63
Insulina 90	80,03	66,25	132,02	98,49	99,17	63,70
Insulina 120	37,19	31,37	79,58	87,05	68,11	67,13
POLE GLU	864,92	220,18	945,45	292,86	942,76	252,81
POLE INS	10430,55	5065,09	13123,38	8041,71	11160,18	5898,31
HOMA-IR	3,71	2,69	4,58	3,71	3,69	2,30
DELTA	234,91	166,23	245,02	349,81	251,91	204,67
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	2,70	3,21	1,97	1,29	1,69	0,99
Triglicerydy 2	4,06	3,25	3,34	1,76	2,67	1,35
Triglicerydy 4	4,74*	3,86	3,97	2,88	2,91	1,73
Triglicerydy 6	4,24	4,11	3,50	3,49	2,48	1,67
Triglicerydy 8	3,41	4,20	2,95	2,96	1,99	1,19
Leptyna 0	9,84	7,28	13,23	8,85	15,60	17,20
Leptyna 4	10,15	7,95	13,14	8,41	16,39	18,15
Leptyna 8	10,55	8,38	14,19	8,92	17,66	19,01
Insulina 0L	13,04	7,18	16,10	9,72	15,47	10,31
Insulina 2	72,31	53,65	100,87	90,09	100,05	119,54
Insulina 4	23,61	19,30	30,39	32,48	49,29	105,14
Insulina 6	12,06	9,02	17,07	16,35	14,52	10,67
Insulina 8	9,42	5,54	11,35	8,65	10,42	6,86
WKT 0	0,48	0,55	0,32	0,22	0,44	0,27
WKT 2	0,93	1,25	0,36	0,22	0,82	0,92
WKT 4	0,78	0,99	0,45	0,41	1,00	1,17
WKT 8	0,87	1,32	0,50	0,31	0,80	0,84
POLE Tg	1930,20	1776,40	1592,16	1188,09	11,89,41	680,25
POLE INS	20020,00	14741,80	28866,72	22394,00	25759,92	20785,42
MEAN LEP	10,18	7,83	12,89	8,59	15,62	17,54
POLE WKT	366,24	447,82	190,70	119,18	371,22	349,59

Tabela 7.65

Genotyp A→G w kodonie 351 genu HSP-70-2 a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	A/A (n = 15)		A/G (n = 50)		G/G (n = 33)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	36,63	6,06	37,67	4,89	36,81	5,41
Wiek	51,93	11,45	53,35	13,17	51,06	11,95
WHR	0,86	0,06	0,87	0,08	0,86	0,09
% tk. tłuszczowej	41,81	6,91	42,16	6,44	43,84	8,75
Cholesterol	5,62	0,95	5,56	1,07	5,34	1,28
Triglicerydy	1,70	0,63	1,70	0,73	1,82	1,13
HDL	1,37	0,34	1,42	0,28	1,39	0,32
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,40	0,64	5,61	1,15	5,61	1,35
Glukoza 30	8,32	2,24	8,64	1,76	7,99	1,55
Glukoza 60	8,78	3,84	8,70	3,10	7,66	2,14
Glukoza 90	8,05	3,97	7,81	3,06	7,25	2,15
Glukoza 120	6,47	2,26	7,09	2,98	6,58	2,16
Insulina 0	14,91	11,86	18,53	14,14	14,58	9,27
Insulina 30	97,32	67,82	106,72	68,92	99,86	91,23
Insulina 60	145,23	108,72	142,21	108,19	108,53	83,84
Insulina 90	128,92	99,20	139,25	117,26	97,61	93,81
Insulina 120	79,06	69,84	97,39	100,14	78,13	96,50
POLE GLU	932,52	326,79	944,85	282,48	866,31	191,68
POLE INS	12626,42	8665,68	13435,24	9827,33	10559,78	9058,55
HOMA-IR	3,76	3,51	4,70	4,07	3,92	3,69
DELTA	299,13	341,94	247,74	187,31	272,68	229,91
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,89	0,80	1,64	0,65	1,75	1,10
Triglicerydy 2	3,25	1,41	2,57	0,98	2,73	1,69
Triglicerydy 4	4,52*	2,84	3,05	1,25	3,05	1,74
Triglicerydy 6	3,90	3,00	2,58	1,12	2,73	1,03
Triglicerydy 8	2,55	1,46	2,25	1,15	2,33	1,84
Leptyna 0	28,55	14,99	33,96	12,05	33,70	16,39
Leptyna 4	28,95	15,22	31,83	9,59	32,70	16,72
Leptyna 8	30,86	16,28	34,46	9,61	35,96	20,21
Insulina 0L	13,80	8,38	16,77	11,23	13,20	7,93
Insulina 2	103,99	71,74	113,90	117,58	70,23	43,99
Insulina 4	37,63	27,42	43,55	43,34	33,44	50,38
Insulina 6	14,39	12,03	18,80	17,11	14,16	9,16
Insulina 8	10,86	7,90	12,25	9,89	12,94	13,13
WKT 0	0,31	0,23	0,35	0,30	0,41*	0,28
WKT 2	0,22	0,17	0,24	0,13	0,53*	0,37
WKT 4	0,45	0,29	0,35	0,24	0,52	0,45
WKT 8	0,66	0,45	0,64	0,39	0,74	0,43
POLE Tg	1665,64	949,21	1201,17	461,43	1266,56	792,61
POLE INS	29928,55	16908,60	32217,79	28160,54	20776,91	14956,30
MEAN LEP	29,33	15,24	33,56	11,28	33,74	17,41
POLE WKT	194,58	97,52	174,53	87,67	259,41	155,68

Tabela 7.66

Genotyp A→G w kodonie 351 genu HSP-70-2 a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	A/A (n = 6)		A/G (n = 20)		G/G (n = 24)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	37,67	2,88	37,75	6,29	37,92	7,38
Wiek	32,20	12,56	46,05	13,42	49,73	15,85
WHR	1,01	0,03	0,98	0,04	1,02	0,08
% tk. tłuszczowej	38,18	8,54	34,29	7,97	36,93	9,71
Cholesterol	5,38	1,05	5,04	1,08	5,95	3,25
Triglicerydy	3,52	4,21	2,32	1,30	2,15	1,30
HDL	1,21	0,17	1,22	0,26	1,06	0,25
LDL	3,20	0,43	3,10	0,70	3,23	0,89
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,99	0,53	6,46	2,90	5,91	1,13
Glukoza 30	8,55	1,33	9,48	1,90	9,34	1,80
Glukoza 60	9,58	2,15	10,47	3,31	10,13	2,60
Glukoza 90	7,36	2,71	8,95	3,24	8,76	3,03
Glukoza 120	5,87	2,11	6,80	2,87	7,13	3,21
Insulina 0	19,77	7,42	19,82	12,16	17,78	10,05
Insulina 30	117,75	61,52	114,55	48,59	125,23	62,51
Insulina 60	197,13	58,59	184,76	91,13	163,81	90,22
Insulina 90	114,23	65,44	171,18	99,50	126,05	66,50
Insulina 120	52,90	32,02	104,51	99,35	89,31	76,39
POLE GLU	942,43	201,05	1058,78	298,56	1055,69	250,80
POLE INS	13963,50	1630,42	16304,81	7838,76	14062,35	5641,42
HOMA-IR	5,32	2,27	5,66	3,95	4,54	2,41
DELTA	252,47	196,19	185,14	70,24	329,53	234,53
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	3,54	0,74	2,18	0,43	2,03	0,40
Triglicerydy 2	5,04	0,84	3,52	0,48	3,07	0,45
Triglicerydy 4	5,78	1,14	4,30	0,66	3,65	0,61
Triglicerydy 6	5,50	1,20	3,68	0,69	3,20	0,64
Triglicerydy 8	4,69	1,07	3,01	0,62	2,55	0,57
Leptyna 0	13,65	7,18	17,92	7,74	22,51	19,18
Leptyna 4	14,13	8,12	17,64	6,82	23,59	19,88
Leptyna 8	14,75	8,54	19,01	7,24	25,49	20,50
Insulina 0L	17,02	6,17	19,55	9,79	19,60	10,20
Insulina 2	96,73	57,28	132,65	95,31	140,51	132,79
Insulina 4	31,95	21,04	39,34	36,75	68,46	126,42
Insulina 6	15,78	10,58	20,01	18,25	18,19	10,74
Insulina 8	11,18	5,68	13,69	9,56	12,80	6,66
WKT 0	0,65	0,67	0,36	0,23	0,46	0,31
WKT 2	1,34	1,51	0,40*	0,22	0,75	0,70
WKT 4	1,06	1,25	0,51	0,46	1,22	1,33
WKT 8	1,26	1,64	0,53	0,35	0,84	0,93
POLE Tg	1413,21	721,08	1691,17	1133,71	3142,77	7955,64
POLE INS	27925,20	15685,34	36979,76	23027,10	33833,29	20586,26
MEAN LEP	14,18	7,87	17,39	7,59	22,67	19,57
POLE WKT	512,50	544,05	209,33	132,10	404,84	386,39

Tabela 7.67

Genotyp Met493Thr (T→C) genu HSP-70-hom a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	Met/Met (n = 140)		Met/Thr (n = 52)		Thr/Thr (n = 22)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,31	7,67	33,57	8,20	34,59	6,15
Wiek	44,35	17,69	45,65	17,40	50,67	13,80
WHR	0,88	0,10	0,87	0,10	0,90	0,09
% tk. tłuszczowej	36,26	10,80	36,63	11,36	37,57	8,08
Cholesterol	5,05	1,13	5,57	2,51	5,51	0,82
Triglicerydy	1,70	1,01	1,60	0,83	3,16	2,98
HDL	1,36	0,32	1,34	0,29	1,17	0,30
LDL	3,03	0,97	3,12	1,06	3,18	0,68
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,52	1,48	5,53	0,89	6,12	1,28
Glukoza 30	8,28	1,94	8,27	1,86	9,02	2,14
Glukoza 60	8,52	3,13	7,93	2,84	9,27	3,14
Glukoza 90	7,33	2,97	7,13	2,80	8,62	3,24
Glukoza 120	6,19	2,53	6,11	2,19	8,14	3,67
Insulina 0	14,76	10,18	16,00	13,75	19,65	10,64
Insulina 30	96,52	64,11	89,46	60,01	140,90	113,69
Insulina 60	129,41	90,83	123,00	101,19	144,36	91,51
Insulina 90	111,09	92,47	95,82	92,41	138,42	97,01
Insulina 120	76,31	86,73	65,94	66,51	108,32	119,56
POLE GLU	900,62	268,20	873,98	248,46	1017,15	313,23
POLE INS	11511,96	7910,40	10476,11	7923,46	14639,88	10371,11
HOMA-IR	3,81	3,32	4,05	3,66	5,29	3,04
DELTA	220,63	187,41	287,31	379,36	397,53	554,97
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,69	1,07	1,52	0,69	2,88	2,86
Triglicerydy 2	2,80	1,57	2,47	1,13	3,80	3,24
Triglicerydy 4	3,23	2,21	2,77	1,74	4,33	3,44
Triglicerydy 6	2,74	2,31	2,48	2,20	4,20	3,63
Triglicerydy 8	2,19	1,73	2,12	1,98	3,74	3,65
Leptyna 0	22,08	15,85	22,68	16,18	26,15	15,98
Leptyna 4	21,43	14,73	21,53	15,90	25,76	16,86
Leptyna 8	23,34	16,84	23,56	17,05	28,34	16,33
Insulina 0L	14,30	9,76	13,77	10,96	17,18	10,60
Insulina 2	96,10	104,59	69,99	57,90	93,85	57,71
Insulina 4	44,64	71,25	23,08	18,60	50,63	68,75
Insulina 6	15,85	15,61	13,20	10,30	18,17	11,11
Insulina 8	11,04	8,95	10,73	10,67	14,49	9,22
WKT 0	0,38	0,29	0,32	0,16	0,67	0,52
WKT 2	0,42	0,51	0,64	0,91	0,68	0,74
WKT 4	0,50	0,52	0,57	0,85	1,07	1,27
WKT 8	0,65	0,55	0,56	0,37	1,31	1,31
POLE Tg	1279,52	863,22	1146,75	738,95	1876,33	1607,15
POLE INS	27840,28	24634,08	18604,11	14103,95	30821,45	21603,53
MEAN LEP	22,06	15,91	22,47	16,17	26,21	16,33
POLE WKT	222,82	197,94	250,20	244,74	422,46	430,68

Tabela 7.68

Genotyp Met493Thr (T→C) genu HSP-70-hom a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego:

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	Met/Met (n = 86)		Met/Thr (n = 33)		Thr/Thr (n = 13)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	32,99	7,41	34,81	7,69	34,25	6,16
Wiek	46,28	17,86	47,87	14,85	52,22	10,47
WHR	0,85	0,09	0,82	0,05	0,84	0,05
% tk. tłuszczowej	39,02	10,17	39,77	10,11	40,96	5,15
Cholesterol	5,11	1,17	5,53	1,20	5,20	0,74
Triglicerydy	1,52	0,85	1,54	0,85	2,44	1,63
HDL	1,45	0,32	1,45	0,28	1,27	0,28
LDL	3,01	1,07	3,36	1,16	2,85	0,30
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,35	1,11	5,43	0,65	5,59	0,66
Glukoza 30	8,07	2,02	8,16	1,36	8,66	2,15
Glukoza 60	8,16	3,32	7,45	1,99	8,45	3,05
Glukoza 90	7,38	3,33	6,65	1,48	7,76	3,43
Glukoza 120	6,36	2,83	6,00	1,20	7,79	3,58
Insulina 0	14,58	10,36	15,89	14,72	20,01	11,92
Insulina 30	90,06	65,39	89,95	60,83	169,49	144,93
Insulina 60	116,83	86,07	123,60	104,54	150,96	107,59
Insulina 90	111,85	98,41	96,06	99,99	145,71	125,22
Insulina 120	81,57	93,18	70,46	64,61	122,69	152,13
POLE GLU	885,72	297,55	839,09	144,49	946,46	311,35
POLE INS	11008,90	8455,79	10583,50	8532,66	16125,21	13262,96
HOMA-IR	3,72	3,58	3,93	3,75	5,16	3,65
DELTA	221,58	212,44	267,60	325,34	556,61	717,82
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,57	0,95	1,47	0,57	2,29	1,70
Triglicerydy 2	2,60	1,47	2,31	0,90	3,37	2,62
Triglicerydy 4	3,08	2,18	2,52	1,22	3,85	2,14
Triglicerydy 6	2,60	2,23	2,19	1,18	3,85	2,31
Triglicerydy 8	2,06	1,60	1,98	1,24	3,31	2,05
Leptyna 0	27,44	16,60	27,05	12,88	29,66	11,36
Leptyna 4	26,36	15,41	25,65	12,40	25,89	10,07
Leptyna 8	28,72	17,84	28,22	13,40	30,29	11,47
Insulina 0L	13,56	9,95	14,34	12,35	14,96	9,60
Insulina 2	90,83	99,38	71,26	55,09	76,81	42,19
Insulina 4	44,16	57,06	26,13	20,61	58,70	87,35
Insulina 6	15,67	16,50	14,10	10,86	18,89	12,63
Insulina 8	11,13	9,72	11,53	12,13	14,20	10,37
WKT 0	0,38	0,31	0,31	0,18	0,56	0,26
WKT 2	0,34	0,37	0,40	0,42	0,33	0,24
WKT 4	0,43	0,35	0,33	0,35	0,54	0,39
WKT 8	0,66	0,45	0,57	0,36	1,01	0,69
POLE Tg	1202,58	819,91	1049,03	464,37	1665,13	1045,00
POLE INS	28169,30	26466,94	19054,17	13874,95	27445,71	23490,84
MEAN LEP	27,47	16,73	26,94	12,75	29,26	10,72
POLE WKT	200,21	139,75	179,48	121,63	264,48	172,31

Tabela 7.69

Genotyp Met493Thr (T→C) genu HSP-70-hom a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	Met/Met (n = 54)		Met/Thr (n = 19)		Thr/Thr (n = 9)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,86	8,14	31,16	8,85	35,17	6,67
Wiek	41,11	17,10	41,07	21,61	48,33	18,63
WHR	0,94	0,10	0,97	0,10	0,98	0,08
% tk. tłuszczowej	31,71	10,37	30,60	11,58	33,62	9,49
Cholesterol	4,96	1,08	5,64	3,90	5,93	0,81
Triglicerydy	1,98	1,19	1,70	0,83	4,11	4,17
HDL	1,21	0,27	1,16	0,21	1,04	0,28
LDL	3,06	0,76	2,72	0,73	3,67	0,83
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,78	1,88	5,70	1,22	6,74	1,61
Glukoza 30	8,59	1,80	8,47	2,62	9,53	2,25
Glukoza 60	9,04	2,80	8,86	3,93	10,43	3,21
Glukoza 90	7,27	2,41	8,06	4,27	9,82	2,86
Glukoza 120	5,94	2,04	6,31	3,44	8,62	4,15
Insulina 0	15,03	10,02	16,20	12,31	19,23	10,05
Insulina 30	105,77	61,79	88,51	60,65	100,88	24,54
Insulina 60	147,55	95,40	121,84	98,22	135,12	74,04
Insulina 90	110,03	84,49	95,35	79,23	128,20	46,22
Insulina 120	68,78	76,97	57,21	71,68	88,20	61,07
POLE GLU	921,91	221,36	941,27	375,22	1116,12	321,56
POLE INS	12213,91	7117,55	10269,00	6891,32	12560,40	4760,77
HOMA-IR	3,94	2,93	4,25	3,62	5,45	2,48
DELTA	219,32	148,69	321,80	469,07	198,69	64,62
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,87	1,22	1,62	0,89	3,92	4,32
Triglicerydy 2	3,11	1,68	2,84	1,51	4,58	4,39
Triglicerydy 4	3,46	2,26	3,33	2,54	5,18	5,27
Triglicerydy 6	2,97	2,43	3,14	3,55	4,83	5,60
Triglicerydy 8	2,39	1,92	2,45	3,13	4,50	5,80
Leptyna 0	13,46	9,70	13,25	18,92	20,90*	11,29
Leptyna 4	13,32	8,95	12,61	19,33	25,56*	15,99
Leptyna 8	14,50	10,23	13,45	20,18	25,22*	13,45
Insulina 0L	15,53	9,42	12,65	7,73	20,72	12,25
Insulina 2	104,84	113,34	67,53	65,09	121,10	73,27
Insulina 4	45,45	90,62	17,19	12,55	37,72	22,11
Insulina 6	16,13	14,22	11,40	9,24	17,16	9,89
Insulina 8	10,91	7,62	9,12	7,02	15,08	7,78
WKT 0	0,37	0,27	0,34	0,13	0,77	0,71
WKT 2	0,55	0,67	0,99	1,28	1,03	0,93
WKT 4	0,61	0,70	1,00	1,26	1,59	1,68
WKT 8	0,63	0,68	0,53	0,40	1,60	1,78
POLE Tg	1400,91	923,81	1364,72	1134,87	2256,48	2435,06
POLE INS	27272,70	21414,25	17741,50	15119,01	36729,00	19466,58
MEAN LEP	13,35	9,47	12,84	18,94	21,64	22,83
POLE WKT	259,23	264,37	353,07	337,49	580,44	570,32

Tabela 7.70

Genotyp Met493Thr (T→C) genu HSP-70-hom a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	Met/Met (n = 57)		Met/Thr (n = 25)		Thr/Thr (n = 9)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	37,04	5,12	38,09	5,91	36,19	5,06
Wiek	53,74	13,07	48,70	13,62	52,25	11,20
WHR	0,88	0,09	0,83	0,04	0,84	0,06
% tk. tłuszczowej	43,24	7,87	44,24	5,88	40,96	5,15
Cholesterol	5,47	1,15	5,64	1,32	5,29	0,75
Triglicerydy	1,68	0,67	1,71	0,92	2,68	1,61
HDL	1,41	0,30	1,40	0,27	1,26	0,30
LDL	3,35	1,02	3,45	1,28	2,84	0,33
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,50	1,28	5,58	0,62	5,52	0,70
Glukoza 30	8,58	1,87	8,21	1,49	8,53	2,33
Glukoza 60	9,05	3,25	7,62	2,03	8,29	3,31
Glukoza 90	8,16	3,41	7,03	1,36	7,79	3,76
Glukoza 120	6,88	2,96	6,27	1,12	8,22	3,71
Insulina 0	15,30	10,85	18,29	15,81	20,75	12,88
Insulina 30	90,34	61,12	99,07	66,11	188,80	148,57
Insulina 60	123,25	87,73	139,11	113,27	144,95	116,57
Insulina 90	121,66	101,97	112,71	107,02	156,53	133,54
Insulina 120	87,25	98,04	82,00	68,39	138,38	160,32
POLE GLU	958,53	295,19	863,48	147,03	944,13	341,01
POLE INS	11583,88	8500,11	12030,93	9126,26	17095,50	14254,09
HOMA-IR	4,09	4,03	4,61	4,00	5,33	3,97
DELTA	212,76	199,43	306,81	357,97	396,64	133,29
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,70	0,70	1,62	0,58	2,45*	0,75
Triglicerydy 2	2,74	1,19	2,56	0,88	3,62	2,69
Triglicerydy 4	3,48	2,02	2,88	1,21	4,10	2,14
Triglicerydy 6	2,95	2,12	2,45	1,22	4,13	2,30
Triglicerydy 8	2,27	1,38	2,15	1,36	3,55	2,06
Leptyna 0	34,29	16,29	32,54	10,13	31,64	10,35
Leptyna 4	32,69	15,03	31,69	9,19	27,41	9,82
Leptyna 8	35,63	17,83	34,87	9,78	32,07	11,13
Insulina 0L	14,76	8,60	17,12	13,62	15,66	10,15
Insulina 2	106,19	107,94	88,23	56,50	85,49	37,07
Insulina 4	44,04	41,98	27,94	16,90	65,49	92,04
Insulina 6	17,25	16,03	16,51	11,69	20,68	12,82
Insulina 8	12,44	10,48	13,55	13,71	14,31	11,19
WKT 0	0,38	0,32	0,32	0,18	0,56*	0,26
WKT 2	0,34	0,40	0,45	0,49	0,33	0,24
WKT 4	0,47	0,35	0,36	0,36	0,54	0,39
WKT 8	0,67	0,40	0,62	0,36	1,01	0,69
POLE Tg	1325,90	716,42	1173,89	465,54	1782,30	1052,06
POLE INS	32001,65	26161,41	22385,63	14197,44	30804,00	23821,16
MEAN LEP	34,32	16,48	32,57	9,92	30,97	10,06
POLE WKT	208,68	135,21	212,28	115,37	264,48	172,31

Tabela 7.71

Genotyp Met493Thr (T→C) genu HSP-70-hom a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	Met/Met (n = 33)		Met/Thr (n = 9)		Thr/Thr (n = 7)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	38,23	6,26	36,68	7,62	37,10	5,25
Wiek	44,39	15,07	52,63	15,57	53,80	14,48
WHR	1,00	0,07	1,04	0,04	1,00	0,04
% tk. tłuszczowej	36,91	7,40	34,66	11,14	34,30	10,44
Cholesterol	5,07	1,04	6,91	5,30	6,14	0,69
Triglicerydy	2,14	1,23	2,06	0,83	4,60	4,47
HDL	1,13	0,24	1,07	0,25	0,94	0,16
LDL	3,16	0,76	2,98	0,68	4,03	0,47
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	6,10	2,24	6,22	1,30	7,02	1,61
Glukoza 30	9,22	1,37	9,70	2,83	9,91	2,41
Glukoza 60	9,75	2,69	11,29	3,51	11,50	2,46
Glukoza 90	7,84	2,65	10,47	4,13	10,65	2,52
Glukoza 120	6,30	2,30	7,48	4,14	9,62	4,04
Insulina 0	19,14	10,00	18,73	14,05	20,80	10,38
Insulina 30	134,17	56,17	86,94	58,10	103,35	27,61
Insulina 60	191,64	90,51	149,79	92,43	157,63	62,71
Insulina 90	140,35	90,56	133,39	85,24	138,25	46,64
Insulina 120	88,09	89,32	81,96	87,89	103,58	58,28
POLE GLU	993,34	219,98	1149,56	372,72	1202,93	296,04
POLE INS	15763,50	6546,62	12612,94	6979,74	13876,88	4320,40
HOMA-IR	5,14	2,96	5,19	4,16	6,00	2,32
DELTA	255,64	162,87	219,57	243,21	191,25	74,33
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	2,17	1,37	1,71	0,49	4,49	4,77
Triglicerydy 2	3,50	1,89	2,87	0,72	5,10	4,89
Triglicerydy 4	4,01	2,51	3,31	1,11	5,93	5,77
Triglicerydy 6	3,57	2,74	2,68	0,92	5,64	6,12
Triglicerydy 8	2,86	2,18	2,01	0,60	5,35	6,33
Leptyna 0	18,17	9,11	20,74	23,87	23,38	22,81
Leptyna 4	17,90	7,78	21,40	25,15	29,98	27,76
Leptyna 8	19,56	9,27	22,70	26,18	29,43	24,81
Insulina 0L	19,00	9,21	16,71	7,81	24,25	10,82
Insulina 2	141,08	125,23	99,11	70,64	143,70	61,26
Insulina 4	61,80	107,71	21,81	15,29	44,58	18,40
Insulina 6	20,24	15,58	12,01	8,37	20,18	8,35
Insulina 8	13,23	8,06	10,79	7,30	18,90	1,73
WKT 0	0,43	0,30	0,34	0,12	0,82	0,81
WKT 2	0,64	0,78	0,72	0,79	1,14	1,03
WKT 4	0,73	0,81	1,15	1,44	1,89	1,78
WKT 8	0,74	0,79	0,56	0,44	1,52	2,05
POLE Tg	1631,00	1038,77	1288,62	369,63	2589,90	2676,73
POLE INS	35257,78	21882,29	24024,00	17267,27	46104,00	6409,21
MEAN LEP	18,03	8,79	20,28	23,96	24,31	24,45
POLE WKT	305,94	305,84	345,30	339,82	644,70	637,31

Tabela 7.72

Genotyp Pro12Ala PPAR- γ 2 (C→G) a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	Pro/Pro (n = 131)		Pro/Ala (n = 61)		Ala/Ala (n = 7)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,12	7,73	33,21	6,31	35,53	12,16
Wiek	42,68	17,06	48,49	17,03	43,38	16,95
WHR	0,88	0,10	0,88	0,08	0,86	0,17
% tk. tłuszczowej	35,68	10,69	36,46	9,21	45,40	7,33
Cholesterol	5,20	1,13	5,05	1,07	5,94	1,89
Triglicerydy	1,69	0,97	1,74	1,11	1,36	0,33
HDL	1,35	0,32	1,34	0,29	1,45	0,23
LDL	3,10	0,97	2,99	0,90	3,87	1,63
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,50	1,10	5,47	0,86	5,14	0,27
Glukoza 30	8,25	1,96	8,21	1,94	8,79	2,03
Glukoza 60	8,21	3,15	8,29	2,76	9,11	3,34
Glukoza 90	7,28	3,11	7,13	2,37	8,22	3,53
Glukoza 120	6,30	2,71	6,11	2,12	6,51	1,32
Insulina 0	15,65	11,38	14,75	9,01	12,45	7,78
Insulina 30	99,49	64,65	105,51	75,46	76,10	55,21
Insulina 60	131,07	98,29	127,74	82,88	97,83	67,89
Insulina 90	110,69	95,29	109,81	90,58	102,17	92,78
Insulina 120	77,08	83,74	74,53	84,98	71,55	78,83
POLE GLU	890,77	281,68	879,79	225,28	958,13	270,24
POLE INS	11644,22	8207,78	11669,84	7865,81	9543,00	6841,18
HOMA-IR	4,03	3,43	3,68	2,66	2,85	1,78
DELTA	294,29	417,77	266,29	290,46	138,06	112,02
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,65	0,95	1,69	1,10	1,60	0,93
Triglicerydy 2	2,69	1,41	2,80	1,63	2,59	1,74
Triglicerydy 4	3,12	1,98	3,19	2,27	3,31	2,99
Triglicerydy 6	2,69	2,15	2,74	2,34	2,66	2,14
Triglicerydy 8	2,24	1,76	2,21	1,89	2,01	1,16
Leptyna 0	22,00	15,20	24,50	15,95	23,64	14,91
Leptyna 4	21,05	14,28	23,17	15,65	25,99	12,54
Leptyna 8	22,71	15,24	26,18	18,23	27,87	14,43
Insulina 0L	14,53	10,74	14,52	8,21	13,39	4,76
Insulina 2	86,98	79,61	91,71	96,69	124,37	194,84
Insulina 4	36,70	47,25	43,00	81,79	44,44	31,40
Insulina 6	15,58	15,31	14,82	9,90	12,30	6,59
Insulina 8	10,93	8,25	11,92	10,69	8,74	4,34
WKT 0	0,39	0,28	0,32	0,21	0,45	0,33
WKT 2	0,47	0,64	0,36	0,38	0,36	0,16
WKT 4	0,54	0,62	0,40	0,35	0,47	0,38
WKT 8	0,67	0,57	0,55	0,31	0,85	0,54
POLE Tg	1248,80	789,55	1280,44	894,98	1242,77	925,08
POLE INS	26260,82	22652,43	24544,87	18526,48	33190,29	38488,73
MEAN LEP	21,91	14,98	24,21	16,39	23,79	15,06
POLE WKT	250,31	246,30	186,66	123,68	260,28	137,26

Tabela 7.73

Genotyp Pro12Ala PPAR- γ 2 (C→G) a parametry biochemiczne i antropometryczne w badanej grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	Pro/Pro (n = 85)		Pro/Ala (n = 45)		Ala/Ala (n = 5)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,38	7,54	33,28	5,92	35,40	7,86
Wiek	45,00	16,40	51,32	16,32	44,50	15,13
WHR	0,85	0,09	0,84	0,06	0,79	0,07
% tk. tłuszczowej	38,59	9,35	39,28	8,48	47,10*	6,20
Cholesterol	5,29	1,14	5,16	1,08	6,08	2,23
Triglicerydy	1,55	0,86	1,59	0,95	1,29	0,27
HDL	1,45	0,32	1,41	0,28	1,50	0,25
LDL	3,15	1,05	3,04	1,00	3,99	1,95
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,41	1,07	5,44	0,99	5,13	0,33
Glukoza 30	8,08	1,95	7,94	1,90	8,80	2,54
Glukoza 60	7,81	3,09	7,64	2,57	9,42	4,11
Glukoza 90	7,08	3,04	7,00	2,47	8,42	4,31
Glukoza 120	6,31	2,64	6,36	2,28	6,32	0,88
Insulina 0	15,82	11,75	14,27	9,29	7,60	1,98
Insulina 30	102,52	70,94	98,66	81,23	42,03*	20,58
Insulina 60	128,26	100,94	110,41	76,48	74,03	61,51
Insulina 90	115,42	105,19	100,25	94,00	79,50	102,42
Insulina 120	84,17	92,70	79,44	90,76	36,43	15,00
POLE GLU	865,60	274,68	851,71	235,07	970,76	328,40
POLE INS	11919,94	9173,46	10680,83	8268,15	6526,88	5428,59
HOMA-IR	3,98	3,58	3,51	2,82	1,73	0,45
DELTA	341,01	514,50	246,29	208,77	76,44	42,77
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,55	0,86	1,56	1,01	1,65	1,09
Triglicerydy 2	2,49	1,33	2,63	1,56	2,83	0,21
Triglicerydy 4	2,95	0,91	2,78	1,71	3,61*	0,51
Triglicerydy 6	2,54	0,97	2,42	1,76	2,77	0,49
Triglicerydy 8	2,12	1,53	2,00	1,47	1,82	1,18
Leptyna 0	26,51	13,68	29,59	15,89	29,42	15,02
Leptyna 4	25,03	11,96	27,48	16,36	28,34	14,29
Leptyna 8	27,16	13,09	30,98	18,98	30,64	16,48
Insulina 0L	14,16	10,98	13,56	8,06	12,00	4,95
Insulina 2	89,73	84,40	69,30	51,36	137,54*	36,81
Insulina 4	41,13	53,10	33,64	42,92	44,06	37,36
Insulina 6	15,99	15,60	14,08	10,27	9,82	3,17
Insulina 8	11,34	8,96	11,90	11,56	6,70	1,71
WKT 0	0,39	0,30	0,31	0,20	0,49	0,41
WKT 2	0,33	0,31	0,33	0,41	0,28	0,16
WKT 4	0,43	0,37	0,35	0,26	0,38	0,44
WKT 8	0,69	0,17	0,54	0,18	0,86*	0,18
POLE Tg	1170,59	728,11	1149,78	725,90	1313,64	1076,60
POLE INS	27067,86	23809,97	21184,29	15616,52	34988,40	46915,97
MEAN LEP	26,32	13,18	29,47	16,57	29,47	15,21
POLE WKT	205,93	142,87	168,90	96,30	249,60	192,92

Tabela 7.74

Genotyp Pro12Ala PPAR- γ 2 (C→G) a badane parametry w badanej grupie męzczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	Pro/Pro (n = 46)		Pro/Ala (n = 20)		Ala/Ala (n = 2)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	32,63	8,13	33,06	7,13	35,73	19,851
Wiek	38,28	17,60	43,18	17,39	41,51	23,210
WHR	0,94	0,09	0,95	0,07	0,98	0,252
% tk. tłuszczowej	30,69	11,09	31,39	8,43	42,00	10,889
Cholesterol	5,05	1,09	4,86	1,03	5,59	1,131
Triglicerydy	1,94	1,12	2,03	1,34	1,52	0,537
HDL	1,20	0,25	1,22	0,27	1,33	0,148
LDL	3,01	0,80	2,91	0,72	3,58	0,742
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,65	1,14	5,53	0,60	5,17	0,141
Glukoza 30	8,51	1,98	8,64	1,96	8,78	1,103
Glukoza 60	8,84	3,18	9,37	2,77	8,48	1,916
Glukoza 90	7,60	3,22	7,35	2,22	7,82	2,468
Glukoza 120	6,30	2,87	5,72	1,81	6,88	2,447
Insulina 0	15,38	10,87	15,52	8,68	22,15	2,899
Insulina 30	94,66	53,47	116,72	65,16	144,25	6,152
Insulina 60	135,49	94,84	157,43	86,77	145,45	69,933
Insulina 90	103,27	77,69	125,44	84,46	147,50	73,539
Insulina 120	65,79	66,44	66,51	75,93	141,80	124,875
POLE GLU	930,62	290,85	926,59	204,80	932,85	199,192
POLE INS	11222,20	6526,42	13365,29	6987,53	15575,25	6036,217
HOMA-IR	4,11	3,21	3,94	2,43	5,08	0,527
DELTA	220,86	162,40	299,63	395,03	261,31	108,072
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,84	1,09	1,95	1,25	1,48	0,672
Triglicerydy 2	3,06	1,51	3,14	1,75	1,99	1,110
Triglicerydy 4	3,43	2,09	4,00	2,99	2,55	1,619
Triglicerydy 6	2,98	2,44	3,42	3,16	2,37	1,591
Triglicerydy 8	2,47	2,11	2,63	2,54	2,50	1,365
Leptyna 0	13,90	14,52	14,55	10,65	14,00	10,189
Leptyna 4	13,90	15,41	14,32	9,37	20,10	5,374
Leptyna 8	14,60	15,66	16,03	11,42	20,95	5,303
Insulina 0L	15,21	10,38	16,56	8,36	16,85	2,051
Insulina 2	82,07	70,85	137,68	143,75	91,45	20,294
Insulina 4	28,67	33,23	61,72	128,22	45,40	18,243
Insulina 6	14,83	14,92	16,26	9,24	18,50	10,607
Insulina 8	10,16	6,74	11,96	8,93	13,85	5,303
WKT 0	0,39	0,25	0,34	0,24	0,36	0,184
WKT 2	0,73	0,95	0,40	0,33	0,48	0,071
WKT 4	0,73	0,90	0,52	0,45	0,64	0,156
WKT 8	0,65	0,71	0,55	0,37	0,84	0,276
POLE Tg	1393,58	882,20	1541,76	1139,25	1065,60	640,639
POLE INS	24689,21	20421,85	31079,33	22218,62	28695,00	5222,691
MEAN LEP	13,98	14,88	13,95	10,15	14,32	10,776
POLE WKT	327,68	351,52	216,27	158,07	276,30	8,061

Tabela 7.75

Genotyp Pro12Ala PPAR- γ 2 (C→G) a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego:

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	Pro/Pro (n = 57)		Pro/Ala (n = 30)		Ala/Ala (n = 4)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	37,21	5,36	35,84	4,49	38,25	5,32
Wiek	50,98	13,41	54,50	12,83	50,28	9,09
WHR	0,88	0,08	0,86	0,05	0,80	0,07
% tk. tłuszczowej	42,46	6,72	41,62	6,62	47,10	6,20
Cholesterol	5,67	1,07	5,37	1,10	6,38	2,45
Triglicerydy	1,72	0,73	1,80	1,02	1,30	0,31
HDL	1,40	0,30	1,40	0,29	1,58	0,22
LDL	3,51	0,94	3,18	1,06	4,22	2,17
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,58	1,19	5,60	1,05	5,27	0,23
Glukoza 30	8,50	1,84	8,29	1,93	9,12	3,01
Glukoza 60	8,54	2,99	8,03	2,62	10,36	4,48
Glukoza 90	7,81	3,03	7,38	2,61	9,26	4,85
Glukoza 120	6,88	2,68	6,72	2,42	6,63	0,77
Insulina 0	17,18	12,71	15,19	9,71	7,43	2,40
Insulina 30	103,85	68,49	110,59	89,17	33,93	15,57
Insulina 60	140,78	107,60	118,97	78,87	73,60	75,33
Insulina 90	131,86	110,07	110,81	101,18	91,47	121,97
Insulina 120	94,41	96,98	90,79	100,50	35,10	18,08
POLE GLU	931,65	267,75	892,07	242,08	1040,90	363,67
POLE INS	13009,64	9476,89	11795,44	8941,39	6608,00	6645,66
HOMA-IR	4,48	3,98	3,83	3,06	1,74*	0,55
DELTA	262,89	275,28	286,58	188,23	57,01*	21,92
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,72	0,60	1,89	1,16	1,78	1,22
Triglicerydy 2	2,65	1,04	3,20	1,71	3,14	2,16
Triglicerydy 4	3,43	1,74	3,46	1,79	4,17	3,79
Triglicerydy 6	2,99	1,87	2,94	2,02	3,10	2,75
Triglicerydy 8	2,48	1,37	2,41	1,70	1,91	1,34
Leptyna 0	31,65	13,14	33,26	14,67	34,75	10,56
Leptyna 4	30,07	11,22	31,02	15,60	33,78	8,68
Leptyna 8	32,32	12,28	34,74	18,31	36,48	11,62
Insulina 0L	15,18	10,06	14,13	7,58	13,48	4,26
Insulina 2	113,21	93,36	78,93	53,28	167,23	262,49
Insulina 4	38,76	40,72	38,39	51,99	51,75	38,29
Insulina 6	16,84	16,08	14,55	9,39	10,13	3,58
Insulina 8	12,61	10,27	12,60	12,80	7,15	1,60
WKT 0	0,43	0,35	0,35	0,21	0,49	0,41
WKT 2	0,32	0,36	0,39	0,50	0,28	0,16
WKT 4	0,54	0,40	0,43	0,28	0,38	0,44
WKT 8	0,81	0,46	0,62	0,25	0,86	0,68
POLE Tg	1330,51	622,29	1410,72	794,77	1468,35	1177,23
POLE INS	31613,53	24577,05	23999,18	16472,37	41868,00	51178,96
MEAN LEP	31,41	12,69	33,01	15,58	35,00	10,21
POLE WKT	241,91	152,11	204,38	94,80	249,60	192,92

Tabela 7.76

Genotyp Pro12Ala PPAR- γ 2 (C→G) a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	Pro/Pro (n = 31)		Pro/Ala (n = 16)		Ala/Ala (n = 2)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	38,12	6,09	36,53	6,14	45,60	14,28
Wiek	44,71	15,57	47,13	14,61	54,70	5,70
WHR	1,00	0,05	0,99	0,05	1,10	0,21
% tk. tłuszczowej	35,90	9,63	34,14	7,41	42,00	10,89
Cholesterol	5,44	0,86	4,86	1,20	5,59	1,13
Triglicerydy	2,24	1,15	2,27	1,52	1,52	0,54
HDL	1,11	0,24	1,14	0,26	1,33	0,15
LDL	3,31	0,70	3,02	0,77	3,58	0,74
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	6,01	1,20	5,75	0,63	5,17	0,14
Glukoza 30	9,25	2,07	9,50	1,02	8,78	1,10
Glukoza 60	10,30	3,13	10,16	2,63	8,48	1,92
Glukoza 90	8,87	3,52	8,22	2,18	7,82	2,47
Glukoza 120	7,16	3,35	6,07	1,99	6,88	2,45
Insulina 0	19,57	11,58	19,19	7,67	22,15	2,90
Insulina 30	112,72	53,35	144,04	56,57	144,25	6,15
Insulina 60	181,63	92,13	188,38	81,41	145,45	69,93
Insulina 90	137,11	81,89	168,54	84,16	147,50	73,54
Insulina 120	89,42	75,66	89,37	92,63	141,80	124,88
POLE GLU	1059,44	303,37	1013,29	194,59	932,85	199,19
POLE INS	14586,52	6018,94	17128,63	6356,95	15575,25	6036,22
HOMA-IR	5,42	3,40	4,98	2,24	5,08	0,53
DELTA	244,59	190,52	241,52	125,54	261,31	108,07
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	2,09	1,13	2,20	1,40	1,48	0,67
Triglicerydy 2	3,34	1,55	3,52	1,92	1,99	1,11
Triglicerydy 4	3,79	1,81	4,65	3,26	2,55	1,62
Triglicerydy 6	3,25	1,80	4,14	3,52	2,37	1,59
Triglicerydy 8	2,65	1,42	3,15	2,89	2,50	1,36
Leptyna 0	20,75	16,04	18,67	11,27	19,80	2,40
Leptyna 4	21,47	17,25	18,18	9,00	20,10	5,37
Leptyna 8	22,41	17,38	20,59	11,35	20,95	5,30
Insulina 0L	20,40	10,24	19,56	8,08	16,85	2,05
Insulina 2	118,60	73,33	179,25	154,66	91,45	20,29
Insulina 4	40,70	39,29	81,01	150,51	45,40	18,24
Insulina 6	19,49	17,03	19,14	9,29	18,50	10,61
Insulina 8	13,01	6,62	13,77	9,97	13,85	5,30
WKT 0	0,45	0,28	0,37	0,27	0,36	0,18
WKT 2	0,77	0,89	0,43	0,35	0,48	0,07
WKT 4	0,93	1,06	0,56	0,52	0,64	0,16
WKT 8	0,74	0,82	0,56	0,40	0,84	0,28
POLE Tg	1530,76	746,58	1797,99	1259,19	1065,60	640,64
POLE INS	35915,18	20348,03	38010,00	22512,49	28695,00	5222,69
MEAN LEP	20,98	16,47	17,87	10,74	20,28	4,36
POLE WKT	393,38	403,34	228,69	175,76	276,30	8,06

Tabela 7.77

Genotyp –512 FOX-C2 a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	CC (n = 74)		CT (n = 145)		TT (n = 41)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	32,75	7,57	33,61	6,01	34,18	7,46
Wiek	41,31	15,97	43,16	15,66	43,50	15,57
WHR	0,88	0,10	0,89	0,10	0,89	0,10
% tk. tłuszczowej	34,97	10,72	37,08	9,85	37,76	9,43
Cholesterol	5,21	1,01	5,42	1,69	5,31	1,04
Triglicerydy	1,63	0,91	2,29	3,81	1,57	0,66
HDL	1,40	0,29	1,37	0,33	1,37	0,27
LDL	3,05	0,85	3,05	1,09	3,20	0,93
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,71	1,63	5,53	0,98	5,42	0,92
Glukoza 30	8,62	2,08	8,05	1,87	8,71	1,75
Glukoza 60	8,76	3,40	8,11	2,90	8,61	3,01
Glukoza 90	7,61	3,16	7,30	2,90	7,69	3,04
Glukoza 120	6,19	2,23	6,36	2,78	6,66	2,80
Insulina 0	15,82	10,57	14,10	9,18	18,32	14,45
Insulina 30	101,04	46,23	97,28	78,02	107,83	62,71
Insulina 60	135,55	76,81	124,59	100,35	132,96	96,86
Insulina 90	115,96	86,61	107,02	100,80	119,87	103,58
Insulina 120	70,71	67,76	80,83	98,88	84,07	86,32
POLE GLU	924,92	282,62	881,34	261,31	930,54	272,32
POLE INS	11806,26	6011,89	11359,07	9249,19	12360,98	8544,16
HOMA-IR	4,14	3,13	3,63	3,00	4,58	6,24
DELTA	257,36	228,07	357,94	675,67	112,66	37,21
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,69	0,88	2,47	1,00	1,67	0,81
Triglicerydy 2	2,64	1,22	3,67	1,09	2,45	1,25
Triglicerydy 4	2,94	1,83	4,01	1,96	3,19	1,98
Triglicerydy 6	2,60	1,85	3,57	1,69	2,86	2,47
Triglicerydy 8	2,06	1,30	3,04	1,46	2,34	2,09
Leptyna 0	21,10	15,58	22,90	14,87	28,75	17,09
Leptyna 4	20,55	16,29	22,21	13,96	27,71	18,13
Leptyna 8	22,26	18,55	24,33	15,28	30,52	18,10
Insulina 0L	14,26	8,66	14,75	9,27	17,21	16,81
Insulina 2	100,25	55,24	88,17	90,72	81,25	56,32
Insulina 4	36,53	77,41	40,17	52,45	39,11	42,47
Insulina 6	14,07	12,67	16,66	16,81	16,62	15,33
Insulina 8	10,82	7,05	11,44	9,13	10,99	8,26
WKT 0	0,32	0,22	0,38	0,33	0,32	0,21
WKT 2	0,42	0,69	0,43	0,56	0,36	0,37
WKT 4	0,44	0,46	0,55	0,68	0,45	0,63
WKT 8	0,59	0,43	0,68	0,67	0,51	0,27
POLE Tg	1211,44	669,05	1681,88	3301,90	1260,07	829,02
POLE INS	17972,24	13969,21	19146,89	16486,68	18206,63	13248,80
MEAN LEP	21,61	15,53	23,09	22,54	29,39	20,33
POLE WKT	241,79	243,53	229,97	138,04	308,16	181,63

Tabela 7.78

Genotyp –512 FOX-C2 a parametry biochemiczne i antropometryczne w badanej grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	CC (n = 43)		CT (n = 92)		TT (n = 28)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	32,20	6,66	33,63	5,89	34,52	7,399
Wiek	41,91	14,82	45,46	15,15	43,78	15,268
WHR	0,83	0,07	0,84	0,08	0,86	0,080
% tk. tłuszczowej	35,75	11,47	39,98	8,71	41,13	8,028
Cholesterol	5,41	1,06	5,32	1,17	5,50	1,045
Triglicerydy	1,47	0,91	1,61	0,99	1,53	0,657
HDL	1,52	0,27	1,46	0,33	1,44	0,273
LDL	3,15	0,85	3,08	1,12	3,38	0,862
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,33	0,55	5,43	1,01	5,39	0,877
Glukoza 30	8,06	1,76	7,86	1,96	8,61	1,596
Glukoza 60	7,85	3,09	7,65	3,02	8,17	2,718
Glukoza 90	7,05	3,14	7,17	2,98	7,22	2,707
Glukoza 120	5,93	1,62	6,48	2,90	6,32	2,373
Insulina 0	12,14	7,13	14,59	10,06	18,43	15,493
Insulina 30	83,95	32,79	104,31	86,84	95,76	56,418
Insulina 60	122,36	71,29	123,01	103,79	112,72	76,041
Insulina 90	115,61	92,34	115,32	115,62	95,79	71,417
Insulina 120	60,78	48,92	94,06	112,33	67,52	50,126
POLE GLU	855,20	251,69	858,95	277,25	895,58	244,204
POLE INS	10567,29	5575,98	11998,70	10604,46	10427,25	6222,097
HOMA-IR	2,88	1,85	3,74	3,47	4,63	7,91
DELTA	276,10	265,53	159,58	342,08	103,31	43,91
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,58	0,77	1,71	0,99	1,58	0,750
Triglicerydy 2	2,46	1,08	2,82	1,52	2,34	1,014
Triglicerydy 4	2,77	1,97	3,18	1,78	3,00	1,563
Triglicerydy 6	2,50	2,06	2,75	1,88	2,53	1,364
Triglicerydy 8	2,00	1,37	2,25	1,56	2,07	1,031
Leptyna 0	25,94	15,45	28,31	15,05	32,76	15,519
Leptyna 4	23,98	16,34	27,16	13,73	29,84	16,113
Leptyna 8	25,51	19,22	29,93	14,97	33,53	15,794
Insulina 0L	11,71	6,67	14,66	10,21	14,28	12,256
Insulina 2	79,04	78,13	92,90	99,06	75,11	52,553
Insulina 4	23,54	22,82	48,67	63,82	29,28	17,328
Insulina 6	9,81	4,73	18,48	20,42	14,21	10,838
Insulina 8	9,25	6,74	11,90	10,07	9,52	5,555
WKT 0	0,30	0,20	0,39	0,32	0,30	0,183
WKT 2	0,27	0,34	0,35	0,39	0,28	0,215
WKT 4	0,36	0,28	0,43	0,37	0,32	0,265
WKT 8	0,61	0,43	0,67	0,45	0,52	0,292
POLE Tg	1149,99	688,16	1281,20	738,66	1161,46	549,662
POLE INS	14515,50	11871,64	20890,57	18496,48	15385,91	9564,416
MEAN LEP	25,31	13,96	28,09	22,54	32,71	19,29
POLE WKT	199,14	140,16	229,97	138,04	194,60	94,41

Tabela 7.79

Genotyp –512 FOX-C2 a badane parametry w badanej grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	CC (n = 31)		CT (n = 53)		TT (n = 13)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	33,51	8,74	33,56	6,27	33,46	7,84
Wiek	40,48	17,66	38,90	15,85	42,92	16,79
WHR	0,96	0,10	0,97	0,09	0,97	0,10
% tk. tłuszczowej	34,06	10,04	31,71	9,69	30,64	8,44
Cholesterol	4,96	0,89	5,61	2,36	4,95	0,96
Triglicerydy	1,80	0,90	3,57	6,19	1,66	0,69
HDL	1,23	0,24	1,21	0,28	1,24	0,24
LDL	2,93	0,85	3,00	1,04	2,88	0,98
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	6,19	2,31	5,70	0,92	5,46	1,03
Glukoza 30	9,17	2,25	8,38	1,69	8,91	2,12
Glukoza 60	9,63	3,51	8,94	2,50	9,55	3,52
Glukoza 90	8,14	3,15	7,52	2,79	8,68	3,60
Glukoza 120	6,46	2,72	6,14	2,59	7,36	3,58
Insulina 0	19,25	12,13	13,34	7,66	18,12	12,91
Insulina 30	117,39	51,73	85,17	59,06	134,39	70,56
Insulina 60	147,60	81,20	127,39	95,36	177,50	124,98
Insulina 90	116,28	83,13	92,73	67,27	172,84	143,26
Insulina 120	80,20	81,89	58,04	65,28	120,48	132,90
POLE GLU	991,62	299,61	920,20	229,82	1003,95	325,31
POLE INS	12937,50	6290,84	10262,57	6277,93	16615,20	11483,47
HOMA-IR	5,32	3,63	3,44	2,07	4,50	3,33
DELTA	230,88	160,15	194,48	132,4	131,35	9,47
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,85	1,01	3,88	11,65	1,83	0,92
Triglicerydy 2	2,88	1,37	5,22	11,62	2,65	1,67
Triglicerydy 4	3,18	1,61	5,51	11,33	3,56	2,67
Triglicerydy 6	2,74	1,52	5,03	10,81	3,54	3,86
Triglicerydy 8	2,14	1,21	4,46	10,54	2,90	3,35
Leptyna 0	15,95	14,21	13,48	8,56	20,07	17,76
Leptyna 4	16,18	15,51	12,46	8,11	22,74	22,41
Leptyna 8	18,11	17,21	13,30	8,39	23,50	22,01
Insulina 0L	17,26	9,82	14,90	7,54	23,61	23,45
Insulina 2	126,97	128,37	80,57	75,95	94,09	64,20
Insulina 4	52,30	111,50	26,53	19,14	59,65	67,86
Insulina 6	19,43	17,02	13,62	6,99	21,43	21,61
Insulina 8	12,67	7,07	10,69	7,40	14,37	12,21
WKT 0	0,34	0,24	0,35	0,35	0,36	0,26
WKT 2	0,60	0,94	0,54	0,74	0,52	0,54
WKT 4	0,52	0,60	0,73	0,96	0,73	1,01
WKT 8	0,58	0,45	0,70	0,91	0,50	0,24
POLE Tg	1294,82	645,08	2397,98	5386,09	1457,29	1225,00
POLE INS	22180,43	15388,61	16297,46	12213,98	24412,20	18136,16
MEAN LEP	16,34	15,14	13,23	9,81	23,10	7,40
POLE WKT	310,86	343,02	343,90	211,21	478,50	131,95

Tabela 7.80

Genotyp –512 FOX-C2 a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	CC (n = 31)		CT (n = 53)		TT (n = 13)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	35,57	4,34	35,89	4,32	37,37	6,171
Wiek	46,31	9,08	48,76	11,80	48,43	12,995
WHR	0,85	0,06	0,86	0,07	0,88	0,063
% tk. tłuszczowej	44,03	6,25	42,45	7,15	43,25	6,845
Cholesterol	5,66	0,99	5,51	1,14	5,71	1,031
Triglicerydy	1,62	0,99	1,74	0,88	1,72	0,628
HDL	1,52	0,24	1,44	0,31	1,42	0,255
LDL	3,37	0,75	3,24	1,09	3,46	0,881
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	5,44	0,53	5,55	1,08	5,56	0,884
Glukoza 30	8,64	1,60	8,15	1,82	9,00	1,637
Glukoza 60	8,75	3,17	8,09	2,93	8,96	2,594
Glukoza 90	8,06	3,31	7,62	2,94	7,88	2,768
Glukoza 120	6,63	1,33	6,91	2,92	6,88	2,439
Insulina 0	13,27	8,00	15,55	10,33	20,05	16,699
Insulina 30	90,45	38,08	108,21	87,03	103,14	60,423
Insulina 60	139,57	79,83	131,61	107,44	130,39	76,569
Insulina 90	148,34	103,70	126,37	120,02	107,20	71,370
Insulina 120	72,01	56,72	105,95	117,48	76,69	49,977
POLE GLU	944,33	243,85	899,80	268,79	961,84	242,527
POLE INS	12369,46	6337,86	12910,07	10909,19	11688,44	6187,523
HOMA-IR	3,19	2,05	4,11	3,75	5,22	7,91
DELTA	301,94	289,79	250,89	107,79	303,31	43,91
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	1,70	0,77	1,80	0,85	1,77	0,722
Triglicerydy 2	2,68	1,18	2,88	1,37	2,64	0,862
Triglicerydy 4	3,23	2,22	3,35	1,56	3,42	1,393
Triglicerydy 6	2,96	2,35	2,86	1,63	2,85	1,302
Triglicerydy 8	2,32	1,53	2,36	1,44	2,33	0,952
Leptyna 0	32,98	15,15	32,60	14,32	34,46	12,006
Leptyna 4	32,87	17,91	31,48	12,69	30,97	12,751
Leptyna 8	35,38	22,08	34,65	13,73	35,23	11,792
Insulina 0L	13,75	6,96	15,50	8,77	15,78	13,328
Insulina 2	105,77	88,54	102,40	103,32	86,78	53,540
Insulina 4	25,50	23,64	46,42	50,95	33,71	17,081
Insulina 6	10,66	4,79	19,90	20,87	15,79	11,841
Insulina 8	10,42	7,96	12,89	10,36	10,30	5,943
WKT 0	0,28	0,20	0,40	0,32	0,31	0,199
WKT 2	0,19	0,15	0,36	0,41	0,24	0,154
WKT 4	0,42	0,33	0,45	0,36	0,31	0,229
WKT 8	0,65	0,47	0,67	0,40	0,57	0,305
POLE Tg	1327,82	769,19	1331,99	641,39	1310,30	491,159
POLE INS	18311,29	13340,73	22115,16	17750,87	17689,76	9736,078
MEAN LEP	33,55	13,03	34,50	16,86	33,71	19,29
POLE WKT	211,83	132,82	247,56	135,20	194,60	94,41

Tabela 7.81

Genotyp –512 FOX-C2 a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005

Parametr	CC (n = 21)		CT (n = 37)		TT (n = 9)	
	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.	Średnia	Odch. std.
BMI	37,79	6,84	36,58	4,88	37,37	5,73
Wiek	46,35	12,86	41,69	14,61	52,00	10,58
WHR	1,01	0,07	1,00	0,07	1,00	0,10
% tk. tłuszczowej	38,48	8,51	35,55	8,51	33,32	6,99
Cholesterol	5,03	0,89	5,96	2,58	5,29	1,00
Triglicerydy	1,95	0,98	4,36	7,32	1,71	0,63
HDL	1,20	0,27	1,19	0,27	1,20	0,26
LDL	2,92	0,84	3,14	0,96	3,26	0,94
DTTG – ocena insulinooporności						
Glukoza 0	6,48	2,69	5,77	0,71	5,76	1,02
Glukoza 30	9,54	2,32	9,05	1,41	9,87	2,18
Glukoza 60	10,68	3,35	9,65	2,55	11,78	2,39
Glukoza 90	8,98	3,55	8,29	3,04	11,07	2,01
Glukoza 120	7,03	3,02	6,69	2,96	9,04	3,61
Insulina 0	23,12	12,35	15,99	7,70	20,97	12,97
Insulina 30	137,35	50,14	105,14	59,24	157,28	60,61
Insulina 60	183,94	69,98	160,48	103,06	222,67	114,89
Insulina 90	145,86	87,18	116,83	72,45	253,68	129,28
Insulina 120	102,98	90,58	72,53	77,99	184,32	139,82
POLE GLU	1071,20	325,19	998,18	236,58	1202,08	246,43
POLE INS	15940,20	5631,72	12936,14	6286,01	22100,00	10875,01
HOMA-IR	6,49	3,67	4,11	2,02	5,28	3,32
DELTA	273,94	184,01	232,21	147,9	131,35	119,47
DTTL – ocena tolerancji lipidów w doustnym teście lipemii poposiłkowej						
Triglicerydy 0	2,00	1,13	4,81	13,52	1,82	0,62
Triglicerydy 2	3,11	1,55	6,15	13,38	2,36	0,86
Triglicerydy 4	3,48	1,72	6,59	13,00	3,10	1,14
Triglicerydy 6	3,03	1,72	6,15	12,36	2,78	1,26
Triglicerydy 8	2,42	1,30	5,46	12,09	2,16	1,03
Leptyna 0	21,03	14,98	17,24	7,50	24,87	18,14
Leptyna 4	22,34	16,37	16,20	7,21	31,58	22,83
Leptyna 8	25,41	17,72	17,15	7,41	32,38	22,13
Insulina 0L	20,07	10,34	17,68	6,36	30,80	23,84
Insulina 2	165,08	137,13	95,93	82,52	119,70	54,02
Insulina 4	70,18	132,60	31,22	19,54	78,03	71,85
Insulina 6	22,01	19,31	15,83	6,35	28,10	21,92
Insulina 8	14,09	7,51	12,64	7,47	19,31	11,33
WKT 0	0,34	0,25	0,40	0,39	0,36	0,28
WKT 2	0,45	0,56	0,61	0,82	0,55	0,61
WKT 4	0,54	0,66	0,84	1,07	0,84	1,11
WKT 8	0,54	0,37	0,79	1,02	0,48	0,22
POLE Tg	1419,63	717,31	2887,20	6184,86	1226,93	451,51
POLE INS	26762,25	15347,49	19102,06	12784,91	32627,14	15073,41
MEAN LEP	21,51	16,76	17,2	12,31	31,10	7,40
POLE WKT	371,24	393,75	401,23	321,9	478,50	131,95

8. SPIS RYCIN

- Ryc. 1. Schemat współdziałania genów i czynnika środowiskowego w rozwoju przykładowych chorób [15, 16]
- Ryc. 2. Schemat współdziałania czynników środowiskowych i genetycznych w podatności na rozwój otyłości
- Ryc. 3. Zespół Pradera-Willego. Rycinę zaczerpnięto z publikacji [29]. Zamieszczono za zgodą autorów artykułu i rodziców dziecka
- Ryc. 4. Wybrane do badania geny na tle najczęściej publikowanych *locus* genowych sprzężonych z występowaniem otyłości (czarna, pionowa linia) [39, 40]
- Ryc. 5. Regulacja homeostazy energetycznej w ośrodkowym układzie nerwowym, zmodyfikowano na podstawie [280]. Integracja sygnałów z przewodu pokarmowego [glukagonopodobnego polipeptydu-1 GLP-1 (ang. *glucagon-like peptide 1*) i GIP-zależnego od glukozy insulinopodobnego peptydu (ang. *glucose-dependent insulinotropic peptide*), greliny, cholecystokininy (CCK), peptydu PYY i oreksogeniny], hormonów trzustki (insuliny i amyliny) oraz adipokin wydzielanych z tkanki tłuszczowej (leptyny, wisfatyny i adiponektyny)
- Ryc. 6. Rola sygnałów regulujących apetyt pochodzących z różnych organów
- Ryc. 7. Schemat przemian wolnych kwasów tłuszczowych w komórce tkanki tłuszczowej. WKT – wolne kwasy tłuszczowe; FABP – białko transportujące wolne kwasy tłuszczowe; HSL – hormonozależna lipaza adipocytów (E.C. 3.1.1.3); LPL – lipaza lipoproteinowa (E.C. 3.1.1.34); DAG – dwuacyloglicerol; (+) aktywacja; (–) hamowanie
- Ryc. 8. Schemat niektórych poznanych funkcjonalnych mutacji w genie lipazy lipoproteinowej i miejsce występowania badanych polimorfizmów
- Ryc. 9. Schemat udziału białka transportującego estry cholesterolu (CETP) i receptora SR-BI w transporcie cholesterolu i triglicerydów pomiędzy lipoproteinami. ABC1 – receptor dla lipoprotein HDL na komórkach obwodowych; LCAT – acylotransferaza lecytyna:cholesterol; LDLR – receptor dla lipoprotein LDL; CE – estry cholesterolu, TG – triglicerydy; B – apolipoproteina B; SRA – receptor obwodowy typu “scavenger”
- Ryc. 10. Schemat przedstawiający wykryte dotychczas mutacje w strukturze białka PPAR- γ 2 (białko charakterystyczne dla adipocytów)
- Ryc. 11. Rozkład wartości BMI i wieku w badanej grupie 100 rodzin otyłych
- Ryc. 12. Wykres zależności wielkości BMI i zawartości procentowej tkanki tłuszczowej od wieku badanych
- Ryc. 13. Wykres zależności wskaźnika HOMA-IR i zawartości procentowej tkanki tłuszczowej od wieku badanych
- Ryc. 14. Częstość występowania rzadkiego allelu badanych genów u kobiet i mężczyzn w grupie rodzin otyłych. Dla wyraźnych różnic przedstawiono wartość p obliczoną w teście χ^2
- Ryc. 15. Częstość występowania rzadkiego allelu badanych genów u osób o normalnej masie ciała i umiarkowanej nadwadze o BMI < 30 kg/m² i osób otyłych o BMI \geq 30 kg/m². Dla wyraźnych różnic przedstawiono wartość p obliczoną w teście χ^2

- Ryc. 16. Współczynniki ryzyka względnego badanych polimorfizmów u 100 rodzin otyłych (n = 265) z terenu Małopolski
- Ryc. 17. Średnie (\pm SD) wskaźniki masy ciała w rodzinach, u kobiet otyłych i u mężczyzn w zależności od genotypu receptora dopaminergicznego. Istotne statystycznie różnice: grupa o genotypie TT istotnie niższy BMI w całej grupie (p = 0,028) i w grupie kobiet (p = 0,032)
- Ryc. 18. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy masą ciała i wiekiem, w którym ujawniła się otyłość, w grupach różniących się genotypem DRD2
- Ryc. 19. Genotyp receptora dopaminergicznego a kształt krzywych glukozy i insuliny podczas doustnego testu tolerancji glukozy w grupie rodzin (n = 265). * stężenie insuliny po 30 minutach (p = 0,039; analiza Anova; CC vs TT p = 0,036, test *post hoc* Bonferoniego)
- Ryc. 20. Genotyp DRD2 a stężenia triglicerydów (lewy rysunek) i wolnych kwasów tłuszczowych (prawy rysunek) w przebiegu testu lipemii poposiłkowej u kobiet. Istotne statystycznie różnice stężeń triglicerydów: na czczo (p = 0,030 analiza Anova; CC vs TT p = 0,0039, test *post hoc* Bonferoniego), po 2 godzinach (p = 0,012, analiza Anova; CC vs TT p = 0,0054, test *post hoc* Bonferoniego), po 6 godzinach (CC vs TT p = 0,013, test *post hoc* Bonferoniego) i po 8 godzinach (CC vs TT p = 0,017, test *post hoc* Bonferoniego)
- Ryc. 21. Wydzielanie insuliny w teście lipemii poposiłkowej w zależności od genotypu DRD2 u kobiet i u otyłych kobiet. Istotne różnice wykazano po 4 godzinach od spożycia standardowego posiłku w całej grupie kobiet (p = 0,024, analiza Anova; TT vs CC p = 0,002, test *post hoc* Bonferoniego) i w grupie otyłych kobiet (p = 0,005, analiza Anova TT vs CC p = 0,0006, test *post hoc* Bonferoniego)
- Ryc. 22. Obniżony wyrzut insuliny (średnie \pm SD) podczas doustnych testów (DTTG lewy wykres, DTTL prawy wykres) u heterozygot (T/G) Trp/Ala i homozygot (G/G) Ala/Ala
- Ryc. 23. Obniżone stężenie WKT u heterozygot (T/G) Trp/Ala i homozygot (G/G) Ala/Ala. Znamienne statystycznie różniły się stężenia WKT po 4. godzinie trwania testu (TT vs TG w teście Bonferoniego p = 0,036)
- Ryc. 24. Obniżone stężenie triglicerydów i WKT u heterozygot (T/G) Trp/Ala w grupie kobiet
- Ryc. 25. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) i wiekiem ujawnienia się otyłości w grupach różniących się genotypem receptora β_3 -AR
- Ryc. 26. Średnie pola powierzchni pod krzywymi glukozy i insuliny w przebiegu DTTG (górną część wykresu) oraz średnie pola pod krzywymi triglicerydów i insuliny w przebiegu DTTL (dolną część wykresu) dla homozygot Gln/Gln (CC), heterozygot Gln/Glu (GG) i homozygot Glu/Glu (GG)
- Ryc. 27. Przebieg krzywych triglicerydowych (lewa strona) i wolnych kwasów tłuszczowych (prawa strona) w teście DTTL w podgrupach różniących się genotypem receptora β_2 -adrenergicznego
- Ryc. 28. Krzywe wydzielania insuliny podczas DTTG w różnych genotypowo grupach nosicieli mutacji w białku UCP-1
- Ryc. 29. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a wiekiem ujawnienia się otyłości w grupach różniących się genotypem UCP-1. Nasze wyniki potwierdzają badania innych badaczy, którzy niejednoznacznie oceniają wpływ badanego polimorfizmu w genie *UCP-1* na stopień otyłości i regulację mechanizmów wiodących do powstawania otyłości i jej konsekwencji

- Ryc. 30. Wpływ genotypu GG genu lipazy lipoproteinowej LPL-H na wskaźnik WHR w grupie rodzin (górny wykres); * $p < 0,05$ (GG vs TT) i w grupie kobiet (dolny wykres)
- Ryc. 31. Średnie stężenia triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w teście lipemii poposiłkowej w zależności od genotypu LPL-H w grupie rodzin; * $p < 0,05$
- Ryc. 32. Średnie stężenia insuliny w teście lipemii poposiłkowej w zależności od genotypu LPL-H u rodzin
- Ryc. 33. Trójwymiarowy wykres zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) i ujawnieniem się otyłości w grupach różniących się genotypem LPL-H
- Ryc. 34. Średnia wartość \pm błąd standardowy wskaźnika WHR dla trzech grup genotypowych LPL-P
- Ryc. 35. Krzywe stężeń glukozy (lewy wykres) i insuliny (prawy wykres) w przebiegu doustnego testu tolerancji glukozy w zależności od genotypu LPL-P. Statystycznie istotne różnice w stężeniu glukozy po 60 minutach w czasie trwania testu obciążenia glukozą (analiza Anova CC vs TT test *post hoc* Bonferoniego $p = 0,007$)
- Ryc. 36. Krzywe stężeń triglicerydów (lewy wykres) i insuliny (prawy wykres) w przebiegu DTTL
- Ryc. 37. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a czasem ujawnienia się otyłości w grupach różniących się genotypem LPL-P
- Ryc. 38. Krzywe glukozy i insuliny w przebiegu DTTG w różnych haplotypowo grupach
- Ryc. 39. Krzywe triglicerydowe i insulinowe w przebiegu DTTL w różnych haplotypowo grupach
- Ryc. 40. Krzywe stężenia triglicerydów i WKT w przebiegu DTTL u otyłych kobiet w podgrupach genotypowych względem mutacji w apoCIII (C→G). (Tg po 4 godzinach $p = 0,033$, analiza Anova; $p = 0,032$ test *post hoc* Bonferoniego; po 6 godzinach $0,028$, analiza Anova; $0,028$ test *post hoc* Bonferoniego)
- Ryc. 41. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a czasem ujawnienia się otyłości w grupach różniących się genotypem apoCIII
- Ryc. 42. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a czasem ujawnienia się otyłości w grupach różniących się genotypem FABP-1
- Ryc. 43. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a okresem ujawnienia się otyłości w grupach różniących się genotypem SR-BI
- Ryc. 44. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a wiekiem, w którym ujawniła się otyłość w grupach różniących się genotypem TNF- α
- Ryc. 45. Wpływ genotypu HSP-70-2 na stężenie triglicerydów (lewy wykres) i wolnych kwasów tłuszczowych (prawy wykres) w teście lipemii poposiłkowej u kobiet. Istotne różnice w stężeniu triglicerydów po 4 godzinach testu (pAG vs GG = $0,0431$, test *post hoc* Bonferoniego) i stężenia wolnych kwasów tłuszczowych na czczo (pAG vs GG = $0,025$, test *post hoc* Bonferoniego) i po 2 godzinach trwania testu (pAA vs GG = $0,022$, test *post hoc* Bonferoniego)
- Ryc. 46. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a wiekiem, w którym ujawniła się otyłość w grupach różniących się genotypem HSP-70-2
- Ryc. 47. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a wiekiem, w którym ujawniła się otyłość w grupach różniących się genotypem HSP-70-hom
- Ryc. 48. Średnie wartości współczynnika BMI i procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w grupach kobiet różniących się genotypem PPAR- γ (homozygoty [CC] Pro12Pro; heterozygoty [CG] Pro12Ala i homozygoty [GG] Ala12Ala), * analiza Anova $p = 0,048$

- Ryc. 49. Krzywe wydzielania insuliny w grupie kobiet podczas DTTG (lewy wykres) i DTTL (prawy wykres dla różnych genotypowo grup PPAR- γ (homozygoty [CC] Pro12Pro; heterozygoty [CG] Pro12Ala i homozygoty [GG] Ala12Ala). Istotnie statystycznie różnice w wyrzucie insuliny po 30 minutach trwania testu DTTG (CC vs GG $p = 0,019$; analiza Anova test *post hoc* Bonferoniego) i w wyrzucie insuliny w przebiegu DTTL po 2 godzinach trwania testu (CG vs GG $p = 0,012$ analiza Anova test *post hoc* Bonferoniego)
- Ryc. 50. Krzywe stężeń triglicerydów (lewy wykres) i wolnych kwasów tłuszczowych (prawy wykres) w przebiegu DTTL w grupach kobiet o różnym genotypie PPAR- γ (homozygoty [CC] Pro12Pro; heterozygoty [CG] Pro12Ala i homozygoty [GG] Ala12Ala). Istotnie statystycznie: wyższe stężenia triglicerydów po 4. godzinie (analiza Anova test *post hoc* Bonferoniego $p_{CC vs GG} = 0,034$) i wyższe stężenia WKT w 8. godzinie testu DTTL (analiza Anova test *post hoc* Bonferoniego $p_{CC vs GG} = 0,040$)
- Ryc. 51. BMI, procentowa zawartość tkanki tłuszczowej i wskaźnik WHR w różnych genotypowo grupach mutacji promotora -512 C \rightarrow T genu FOX-C2
- Ryc. 52. Stężenia triglicerydów, insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych i leptyny w przebiegu DTTL u kobiet różniących się genotypem -512C \rightarrow T FOX-C2
- Ryc. 53. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a wiekiem, w którym ujawniła się otyłość w grupach różniących się genotypem -512 C \rightarrow T FOX-C2
- Ryc. 54. Odsetkowa częstość alleliczna "alleli predysponujących do wystąpienia otyłości" badanych genów w grupie z rodzinną otyłością
- Ryc. 55. Względna procentowa różnica wskaźnika masy ciała (BMI) pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów (* we wzorze użyto genotypu heterozygotycznego)
- Ryc. 56. Względna procentowa różnica indeksu WHR pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów (* we wzorze użyto genotypu heterozygotycznego), $n = 265$. Wartości ujemne wskazują, że podgrupa o genotypie predysponującym do wyższych BMI nie predysponowała do podwyższenia wskaźnika WHR
- Ryc. 57. Względna procentowa różnica w zawartości tkanki tłuszczowej ocenianej za pomocą aparatu Maltron pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów (* we wzorze użyto genotypu heterozygotycznego), $n = 265$. Wartości ujemne wskazują, że podgrupa o genotypie predysponującym do wyższych BMI nie predysponowała do podwyższenia średniej zawartości tkanki tłuszczowej
- Ryc. 58. Korelacja pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a poziomem leptyny w grupie rodzin otyłych (stężenie leptyny przedstawiono jako log leptyny), $n = 265$
- Ryc. 59. Względna procentowa różnica w stężeniu leptyny na czczo pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów (* we wzorze użyto genotypu heterozygotycznego), $n = 265$. Wartości ujemne wskazują, że podgrupa o genotypie predysponującym do wyższych BMI nie predysponowała do podwyższenia średniego stężenia leptyny
- Ryc. 60. Względna procentowa różnica we wskaźniku insulinooporności HOMA-IR pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów (* we wzorze użyto genotypu heterozygotycznego) $n = 265$. Wartości ujemne wskazują, że podgrupa o genotypie predysponującym do wyższych BMI nie predysponowała do podwyższenia wskaźnika HOMA-IR
- Ryc. 61. Względna procentowa różnica w stężeniu cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i cholesterolu HDL pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów, $n = 265$

- Ryc. 62. Względna procentowa różnica w wartości pola powierzchni pod krzywą triglicerydową i wolnych kwasów tłuszczowych w przebiegu DTTL pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów, n = 265
- Ryc. 63. Procentowa różnica w stężeniu insuliny podczas testu lipemii poposiłkowej i testu obciążenia glukozą (wyrażona jako pole powierzchni pod krzywą insulinową) pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów
- Ryc. 64. Względna różnica w wartości współczynnika WWI pomiędzy grupami homozygot i heterozygot “predisponującymi” do rozwoju otyłości a grupami homozygot o niższym średnim BMI, n = 265
- Ryc. 65. Interakcje polimorfizmu genu *PPAR-γ2* i polimorfizmów lipazy lipoproteinowej LPL-H (górnny wykres) i LPL-P (dolny wykres)
- Ryc. 66. Interakcje polimorfizmu genu *TNF-α* i polimorfizmu β_3 -AR. Interakcja genotypu AA (polimorfizm *TNF-α*) i genotypu heterozygotycznego TG (polimorfizm receptora adrenergicznego β_3)
- Ryc. 67. Interakcje polimorfizmu genu *PPAR-γ* i czynnika transkrypcyjnego FOX-C2. Interakcja nosicieli allelu T (polimorfizm *FOX-C2*) i allelu G (polimorfizm *PPAR-γ2*)
- Ryc. 68. Interakcje polimorfizmu genu *PPAR-γ* i receptora *SR-BI* w kształtowaniu stężenia LDL. Interakcja genotypu CC (polimorfizm *SR-BI*) u nosicieli allelu C (polimorfizm *PPAR-γ2*)
- Ryc. 69. Interakcje polimorfizmu genu *FOX-C2* i *LPL-H* a pole powierzchni pod krzywą triglicerydową w przebiegu DTTL. Interakcja genotypu GG (polimorfizm *LPL-H*) i nosicieli allelu G (polimorfizm *FOX-C2*)
- Ryc. 70. Interakcje odmian polimorficznych genu *TNF-α* i genu *apoCIII*. Silna negatywna interakcja pomiędzy nosicielami allelu C (polimorfizm *apoCIII*) i genotypem AA (polimorfizm *TNF-α*)
- Ryc. 71. Graficzny wynik analizy składowych głównych n = 265
- Ryc. 72. Diagram drzewa – graficzny wynik analizy skupień
- Ryc. 73. Analiza składowych głównych klastra 1 genów
- Ryc. 74. Analiza składowych głównych klastra 2
- Ryc. 75. Przebieg krzywych wydzielania insuliny w trakcie doustnego testu tolerancji glukozy (DTTG) oraz doustnego testu tolerancji lipidów (DTTL). Krzywe przedstawiają wydzielanie insuliny w grupie osób otyłych (linia ciągła) (o BMI ≥ 30 kg/m²) n = 176 i wydzielanie insuliny w grupie osób szczupłych (linia przerywana) (o BMI < 30 kg/m²) n = 66. Po lewej stronie wykresy dotyczą całej grupy, pośrodku kobiet (n = 146), a mężczyzn (n = 96) po prawej stronie
- Ryc. 76a. W stanie równowagi kalorycznej: ilość dostarczanych i zużytych kwasów tłuszczowych przez komórkę są sobie równe
- Ryc. 76b. W skompensowanym dodatnim bilansie energetycznym: ilość dostarczanych do komórki kwasów tłuszczowych jest większa od zużytych przez komórkę w procesach metabolicznych. Kompensacja nadmiaru WKT polega na dodatkowej aktywacji czynników transkrypcyjnych dla enzymów włączonych w szlaki β -oksydacji WKT (translokacja kwasów tłuszczowych do mitochondriów – CPT-1 i acylokoenzym A – ACO) oraz aktywację UCP-2 (białko rozprzegające łańcuch oddechowy) i uruchomienie dodatkowego szlaku rozpraszania energii w postaci ciepła. Ten mechanizm kompensacyjny działa tylko w przypadku czynnego przekazywania na drodze leptyna–receptor leptyny
- Ryc. 76c. W nieskompensowanym dodatnim bilansie energetycznym: ilość dostarczanych do komórki kwasów tłuszczowych jest większa od zużytych przez komórkę

w procesach metabolicznych. Brak kompensacji w wyniku nieczynnego szlaku leptyna–receptor leptyny (w wyniku mutacji lub leptynooporności). Magazynowanie WKT zachodzi w komórkach adipocytów, wywołując otyłość, a w innych komórkach wywołuje lipotoksyczność. Dodatkowo obniżona ekspresja PPAR- α powoduje, że nadwyżka WKT wiąże się z PPAR- γ , powodując na tej drodze nadekspresję enzymów lipogenezy: karboksylazy acylokoenzymu A (ACC) i syntazy wolnych kwasów tłuszczowych (FAS). Jest to przyczyna ektopowej akumulacji triglicerydów, wzrostu nieoksydatywnego metabolizmu triglicerydów, wywołująca powstawanie nadtlenków lipidowych i lipoapoptozę

8. SPIS RYCIN

- Ryc. 1. Schemat współdziałania genów i czynnika środowiskowego w rozwoju przykładowych chorób [15, 16]
- Ryc. 2. Schemat współdziałania czynników środowiskowych i genetycznych w podatności na rozwój otyłości
- Ryc. 3. Zespół Pradera-Willego. Rycinę zaczerpnięto z publikacji [29]. Zamieszczono za zgodą autorów artykułu i rodziców dziecka
- Ryc. 4. Wybrane do badania geny na tle najczęściej publikowanych *locus* genowych sprzężonych z występowaniem otyłości (czarna, pionowa linia) [39, 40]
- Ryc. 5. Regulacja homeostazy energetycznej w ośrodkowym układzie nerwowym, zmodyfikowano na podstawie [280]. Integracja sygnałów z przewodu pokarmowego [glukagonopodobnego polipeptydu-1 GLP-1 (ang. *glucagon-like peptide 1*) i GIP-zależnego od glukozy insulinopodobnego peptydu (ang. *glucose-dependent insulinotropic peptide*), greliny, cholecystokininy (CCK), peptydu PYY i oreksogeniny], hormonów trzustki (insuliny i amyliny) oraz adipokin wydzielanych z tkanki tłuszczowej (leptyny, wisfatyny i adiponektyny)
- Ryc. 6. Rola sygnałów regulujących apetyt pochodzących z różnych organów
- Ryc. 7. Schemat przemian wolnych kwasów tłuszczowych w komórce tkanki tłuszczowej. WKT – wolne kwasy tłuszczowe; FABP – białko transportujące wolne kwasy tłuszczowe; HSL – hormonozależna lipaza adipocytów (E.C. 3.1.1.3); LPL – lipaza lipoproteinowa (E.C. 3.1.1.34); DAG – dwuacyloglicerol; (+) aktywacja; (–) hamowanie
- Ryc. 8. Schemat niektórych poznanych funkcjonalnych mutacji w genie lipazy lipoproteinowej i miejsce występowania badanych polimorfizmów
- Ryc. 9. Schemat udziału białka transportującego estry cholesterolu (CETP) i receptora SR-BI w transporcie cholesterolu i triglicerydów pomiędzy lipoproteinami. ABC1 – receptor dla lipoprotein HDL na komórkach obwodowych; LCAT – acylotransferaza lecytyna:cholesterol; LDLR – receptor dla lipoprotein LDL; CE – estry cholesterolu, TG – triglicerydy; B – apolipoproteina B; SRA – receptor obwodowy typu “scavenger”
- Ryc. 10. Schemat przedstawiający wykryte dotychczas mutacje w strukturze białka PPAR- γ 2 (białko charakterystyczne dla adipocytów)
- Ryc. 11. Rozkład wartości BMI i wieku w badanej grupie 100 rodzin otyłych
- Ryc. 12. Wykres zależności wielkości BMI i zawartości procentowej tkanki tłuszczowej od wieku badanych
- Ryc. 13. Wykres zależności wskaźnika HOMA-IR i zawartości procentowej tkanki tłuszczowej od wieku badanych
- Ryc. 14. Częstość występowania rzadkiego allelu badanych genów u kobiet i mężczyzn w grupie rodzin otyłych. Dla wyraźnych różnic przedstawiono wartość p obliczoną w teście χ^2
- Ryc. 15. Częstość występowania rzadkiego allelu badanych genów u osób o normalnej masie ciała i umiarkowanej nadwadze o BMI < 30 kg/m² i osób otyłych o BMI \geq 30 kg/m². Dla wyraźnych różnic przedstawiono wartość p obliczoną w teście χ^2

- Ryc. 16. Współczynniki ryzyka względnego badanych polimorfizmów u 100 rodzin otyłych (n = 265) z terenu Małopolski
- Ryc. 17. Średnie (\pm SD) wskaźniki masy ciała w rodzinach, u kobiet otyłych i u mężczyzn w zależności od genotypu receptora dopaminergicznego. Istotne statystycznie różnice: grupa o genotypie TT istotnie niższy BMI w całej grupie (p = 0,028) i w grupie kobiet (p = 0,032)
- Ryc. 18. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy masą ciała i wiekiem, w którym ujawniła się otyłość, w grupach różniących się genotypem DRD2
- Ryc. 19. Genotyp receptora dopaminergicznego a kształt krzywych glukozy i insuliny podczas doustnego testu tolerancji glukozy w grupie rodzin (n = 265). * stężenie insuliny po 30 minutach (p = 0,039; analiza Anova; CC vs TT p = 0,036, test *post hoc* Bonferoniego)
- Ryc. 20. Genotyp DRD2 a stężenia triglicerydów (lewy rysunek) i wolnych kwasów tłuszczowych (prawy rysunek) w przebiegu testu lipemii poposiłkowej u kobiet. Istotne statystycznie różnice stężeń triglicerydów: na czczo (p = 0,030 analiza Anova; CC vs TT p = 0,0039, test *post hoc* Bonferoniego), po 2 godzinach (p = 0,012, analiza Anova; CC vs TT p = 0,0054, test *post hoc* Bonferoniego), po 6 godzinach (CC vs TT p = 0,013, test *post hoc* Bonferoniego) i po 8 godzinach (CC vs TT p = 0,017, test *post hoc* Bonferoniego)
- Ryc. 21. Wydzielanie insuliny w teście lipemii poposiłkowej w zależności od genotypu DRD2 u kobiet i u otyłych kobiet. Istotne różnice wykazano po 4 godzinach od spożycia standardowego posiłku w całej grupie kobiet (p = 0,024, analiza Anova; TT vs CC p = 0,002, test *post hoc* Bonferoniego) i w grupie otyłych kobiet (p = 0,005, analiza Anova TT vs CC p = 0,0006, test *post hoc* Bonferoniego)
- Ryc. 22. Obniżony wyrzut insuliny (średnie \pm SD) podczas doustnych testów (DTTG lewy wykres, DTTL prawy wykres) u heterozygot (T/G) Trp/Ala i homozygot (G/G) Ala/Ala
- Ryc. 23. Obniżone stężenie WKT u heterozygot (T/G) Trp/Ala i homozygot (G/G) Ala/Ala. Znamienne statystycznie różniły się stężenia WKT po 4. godzinie trwania testu (TT vs TG w teście Bonferoniego p = 0,036)
- Ryc. 24. Obniżone stężenie triglicerydów i WKT u heterozygot (T/G) Trp/Ala w grupie kobiet
- Ryc. 25. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) i wiekiem ujawnienia się otyłości w grupach różniących się genotypem receptora β_3 -AR
- Ryc. 26. Średnie pola powierzchni pod krzywymi glukozy i insuliny w przebiegu DTTG (górną część wykresu) oraz średnie pola pod krzywymi triglicerydów i insuliny w przebiegu DTTL (dolną część wykresu) dla homozygot Gln/Gln (CC), heterozygot Gln/Glu (GG) i homozygot Glu/Glu (GG)
- Ryc. 27. Przebieg krzywych triglicerydowych (lewa strona) i wolnych kwasów tłuszczowych (prawa strona) w teście DTTL w podgrupach różniących się genotypem receptora β_2 -adrenergicznego
- Ryc. 28. Krzywe wydzielania insuliny podczas DTTG w różnych genotypowo grupach nosicieli mutacji w białku UCP-1
- Ryc. 29. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a wiekiem ujawnienia się otyłości w grupach różniących się genotypem UCP-1. Nasze wyniki potwierdzają badania innych badaczy, którzy niejednoznacznie oceniają wpływ badanego polimorfizmu w genie *UCP-1* na stopień otyłości i regulację mechanizmów wiodących do powstawania otyłości i jej konsekwencji

- Ryc. 30. Wpływ genotypu GG genu lipazy lipoproteinowej LPL-H na wskaźnik WHR w grupie rodzin (górny wykres); * $p < 0,05$ (GG vs TT) i w grupie kobiet (dolny wykres)
- Ryc. 31. Średnie stężenia triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w teście lipemii poposiłkowej w zależności od genotypu LPL-H w grupie rodzin; * $p < 0,05$
- Ryc. 32. Średnie stężenia insuliny w teście lipemii poposiłkowej w zależności od genotypu LPL-H u rodzin
- Ryc. 33. Trójwymiarowy wykres zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) i ujawnieniem się otyłości w grupach różniących się genotypem LPL-H
- Ryc. 34. Średnia wartość \pm błąd standardowy wskaźnika WHR dla trzech grup genotypowych LPL-P
- Ryc. 35. Krzywe stężeń glukozy (lewy wykres) i insuliny (prawy wykres) w przebiegu doustnego testu tolerancji glukozy w zależności od genotypu LPL-P. Statystycznie istotne różnice w stężeniu glukozy po 60 minutach w czasie trwania testu obciążenia glukozą (analiza Anova CC vs TT test *post hoc* Bonferoniego $p = 0,007$)
- Ryc. 36. Krzywe stężeń triglicerydów (lewy wykres) i insuliny (prawy wykres) w przebiegu DTTL
- Ryc. 37. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a czasem ujawnienia się otyłości w grupach różniących się genotypem LPL-P
- Ryc. 38. Krzywe glukozy i insuliny w przebiegu DTTG w różnych haplotypowo grupach
- Ryc. 39. Krzywe triglicerydowe i insulinowe w przebiegu DTTL w różnych haplotypowo grupach
- Ryc. 40. Krzywe stężenia triglicerydów i WKT w przebiegu DTTL u otyłych kobiet w podgrupach genotypowych względem mutacji w apoCIII (C→G). (Tg po 4 godzinach $p = 0,033$, analiza Anova; $p = 0,032$ test *post hoc* Bonferoniego; po 6 godzinach $0,028$, analiza Anova; $0,028$ test *post hoc* Bonferoniego)
- Ryc. 41. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a czasem ujawnienia się otyłości w grupach różniących się genotypem apoCIII
- Ryc. 42. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a czasem ujawnienia się otyłości w grupach różniących się genotypem FABP-1
- Ryc. 43. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a okresem ujawnienia się otyłości w grupach różniących się genotypem SR-BI
- Ryc. 44. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a wiekiem, w którym ujawniła się otyłość w grupach różniących się genotypem TNF- α
- Ryc. 45. Wpływ genotypu HSP-70-2 na stężenie triglicerydów (lewy wykres) i wolnych kwasów tłuszczowych (prawy wykres) w teście lipemii poposiłkowej u kobiet. Istotne różnice w stężeniu triglicerydów po 4 godzinach testu (pAG vs GG = $0,0431$, test *post hoc* Bonferoniego) i stężenia wolnych kwasów tłuszczowych na czczo (pAG vs GG = $0,025$, test *post hoc* Bonferoniego) i po 2 godzinach trwania testu (pAA vs GG = $0,022$, test *post hoc* Bonferoniego)
- Ryc. 46. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a wiekiem, w którym ujawniła się otyłość w grupach różniących się genotypem HSP-70-2
- Ryc. 47. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a wiekiem, w którym ujawniła się otyłość w grupach różniących się genotypem HSP-70-hom
- Ryc. 48. Średnie wartości współczynnika BMI i procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w grupach kobiet różniących się genotypem PPAR- γ (homozygoty [CC] Pro12Pro; heterozygoty [CG] Pro12Ala i homozygoty [GG] Ala12Ala), * analiza Anova $p = 0,048$

- Ryc. 49. Krzywe wydzielania insuliny w grupie kobiet podczas DTTG (lewy wykres) i DTTL (prawy wykres dla różnych genotypowo grup PPAR- γ (homozygoty [CC] Pro12Pro; heterozygoty [CG] Pro12Ala i homozygoty [GG] Ala12Ala). Istotnie statystycznie różnice w wyrzucie insuliny po 30 minutach trwania testu DTTG (CC vs GG $p = 0,019$; analiza Anova test *post hoc* Bonferoniego) i w wyrzucie insuliny w przebiegu DTTL po 2 godzinach trwania testu (CG vs GG $p = 0,012$ analiza Anova test *post hoc* Bonferoniego)
- Ryc. 50. Krzywe stężeń triglicerydów (lewy wykres) i wolnych kwasów tłuszczowych (prawy wykres) w przebiegu DTTL w grupach kobiet o różnym genotypie PPAR- γ (homozygoty [CC] Pro12Pro; heterozygoty [CG] Pro12Ala i homozygoty [GG] Ala12Ala). Istotnie statystycznie: wyższe stężenia triglicerydów po 4. godzinie (analiza Anova test *post hoc* Bonferoniego $p_{CC vs GG} = 0,034$) i wyższe stężenia WKT w 8. godzinie testu DTTL (analiza Anova test *post hoc* Bonferoniego $p_{CC vs GG} = 0,040$)
- Ryc. 51. BMI, procentowa zawartość tkanki tłuszczowej i wskaźnik WHR w różnych genotypowo grupach mutacji promotora -512 C→T genu FOX-C2
- Ryc. 52. Stężenia triglicerydów, insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych i leptyny w przebiegu DTTL u kobiet różniących się genotypem -512C→T FOX-C2
- Ryc. 53. Trójwymiarowy obraz zależności pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a wiekiem, w którym ujawniła się otyłość w grupach różniących się genotypem -512 C→T FOX-C2
- Ryc. 54. Odsetkowa częstość alleliczna "alleli predysponujących do wystąpienia otyłości" badanych genów w grupie z rodzinną otyłością
- Ryc. 55. Względna procentowa różnica wskaźnika masy ciała (BMI) pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów (* we wzorze użyto genotypu heterozygotycznego)
- Ryc. 56. Względna procentowa różnica indeksu WHR pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów (* we wzorze użyto genotypu heterozygotycznego), $n = 265$. Wartości ujemne wskazują, że podgrupa o genotypie predysponującym do wyższych BMI nie predysponowała do podwyższenia wskaźnika WHR
- Ryc. 57. Względna procentowa różnica w zawartości tkanki tłuszczowej ocenianej za pomocą aparatu Maltron pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów (* we wzorze użyto genotypu heterozygotycznego), $n = 265$. Wartości ujemne wskazują, że podgrupa o genotypie predysponującym do wyższych BMI nie predysponowała do podwyższenia średniej zawartości tkanki tłuszczowej
- Ryc. 58. Korelacja pomiędzy wskaźnikiem masy ciała (BMI) a poziomem leptyny w grupie rodzin otyłych (stężenie leptyny przedstawiono jako log leptyny), $n = 265$
- Ryc. 59. Względna procentowa różnica w stężeniu leptyny na czczo pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów (* we wzorze użyto genotypu heterozygotycznego), $n = 265$. Wartości ujemne wskazują, że podgrupa o genotypie predysponującym do wyższych BMI nie predysponowała do podwyższenia średniego stężenia leptyny
- Ryc. 60. Względna procentowa różnica we wskaźniku insulinooporności HOMA-IR pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów (* we wzorze użyto genotypu heterozygotycznego) $n = 265$. Wartości ujemne wskazują, że podgrupa o genotypie predysponującym do wyższych BMI nie predysponowała do podwyższenia wskaźnika HOMA-IR
- Ryc. 61. Względna procentowa różnica w stężeniu cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i cholesterolu HDL pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów, $n = 265$

- Ryc. 62. Względna procentowa różnica w wartości pola powierzchni pod krzywą triglicerydową i wolnych kwasów tłuszczowych w przebiegu DTTL pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów, n = 265
- Ryc. 63. Procentowa różnica w stężeniu insuliny podczas testu lipemii poposiłkowej i testu obciążenia glukozą (wyrażona jako pole powierzchni pod krzywą insulinową) pomiędzy nosicielami przeciwstawnych genotypów badanych genów
- Ryc. 64. Względna różnica w wartości współczynnika WWI pomiędzy grupami homozygot i heterozygot “predisponującymi” do rozwoju otyłości a grupami homozygot o niższym średnim BMI, n = 265
- Ryc. 65. Interakcje polimorfizmu genu *PPAR-γ2* i polimorfizmów lipazy lipoproteinowej LPL-H (górnny wykres) i LPL-P (dolny wykres)
- Ryc. 66. Interakcje polimorfizmu genu *TNF-α* i polimorfizmu β_3 -AR. Interakcja genotypu AA (polimorfizm *TNF-α*) i genotypu heterozygotycznego TG (polimorfizm receptora adrenergicznego β_3)
- Ryc. 67. Interakcje polimorfizmu genu *PPAR-γ* i czynnika transkrypcyjnego FOX-C2. Interakcja nosicieli allelu T (polimorfizm *FOX-C2*) i allelu G (polimorfizm *PPAR-γ2*)
- Ryc. 68. Interakcje polimorfizmu genu *PPAR-γ* i receptora *SR-BI* w kształtowaniu stężenia LDL. Interakcja genotypu CC (polimorfizm *SR-BI*) u nosicieli allelu C (polimorfizm *PPAR-γ2*)
- Ryc. 69. Interakcje polimorfizmu genu *FOX-C2* i *LPL-H* a pole powierzchni pod krzywą triglicerydową w przebiegu DTTL. Interakcja genotypu GG (polimorfizm *LPL-H*) i nosicieli allelu G (polimorfizm *FOX-C2*)
- Ryc. 70. Interakcje odmian polimorficznych genu *TNF-α* i genu *apoCIII*. Silna negatywna interakcja pomiędzy nosicielami allelu C (polimorfizm *apoCIII*) i genotypem AA (polimorfizm *TNF-α*)
- Ryc. 71. Graficzny wynik analizy składowych głównych n = 265
- Ryc. 72. Diagram drzewa – graficzny wynik analizy skupień
- Ryc. 73. Analiza składowych głównych klastra 1 genów
- Ryc. 74. Analiza składowych głównych klastra 2
- Ryc. 75. Przebieg krzywych wydzielania insuliny w trakcie doustnego testu tolerancji glukozy (DTTG) oraz doustnego testu tolerancji lipidów (DTTL). Krzywe przedstawiają wydzielanie insuliny w grupie osób otyłych (linia ciągła) (o BMI ≥ 30 kg/m²) n = 176 i wydzielanie insuliny w grupie osób szczupłych (linia przerywana) (o BMI < 30 kg/m²) n = 66. Po lewej stronie wykresy dotyczą całej grupy, pośrodku kobiet (n = 146), a mężczyzn (n = 96) po prawej stronie
- Ryc. 76a. W stanie równowagi kalorycznej: ilość dostarczanych i zużytych kwasów tłuszczowych przez komórkę są sobie równe
- Ryc. 76b. W skompensowanym dodatnim bilansie energetycznym: ilość dostarczanych do komórki kwasów tłuszczowych jest większa od zużytych przez komórkę w procesach metabolicznych. Kompensacja nadmiaru WKT polega na dodatkowej aktywacji czynników transkrypcyjnych dla enzymów włączonych w szlaki β -oksydacji WKT (translokacja kwasów tłuszczowych do mitochondriów – CPT-1 i acylokoenzym A – ACO) oraz aktywację UCP-2 (białko rozprzegające łańcuch oddechowy) i uruchomienie dodatkowego szlaku rozpraszania energii w postaci ciepła. Ten mechanizm kompensacyjny działa tylko w przypadku czynnego przekazywania na drodze leptyna–receptor leptyny
- Ryc. 76c. W nieskompensowanym dodatnim bilansie energetycznym: ilość dostarczanych do komórki kwasów tłuszczowych jest większa od zużytych przez komórkę

w procesach metabolicznych. Brak kompensacji w wyniku nieczynnego szlaku leptyna–receptor leptyny (w wyniku mutacji lub leptynooporności). Magazynowanie WKT zachodzi w komórkach adipocytów, wywołując otyłość, a w innych komórkach wywołuje lipotoksyczność. Dodatkowo obniżona ekspresja PPAR- α powoduje, że nadwyżka WKT wiąże się z PPAR- γ , powodując na tej drodze nadekspresję enzymów lipogenezy: karboksylazy acylokoenzymu A (ACC) i syntazy wolnych kwasów tłuszczowych (FAS). Jest to przyczyna ektopowej akumulacji triglicerydów, wzrostu nieoksydatywnego metabolizmu triglicerydów, wywołująca powstawanie nadtlenków lipidowych i lipoapoptozę

9. SPIS TABEL

- Tabela 1. Przyczyny genetyczne zaburzeń w obrębie chromosomu 15 (q11–q13) w zespole Pradera-Willego i Angelmana
- Tabela 2. Obraz kliniczny ciężkich wad genetycznych współwystępujących z otyłością
- Tabela 3. Naturalnie występujące mutacje u myszy i ich odpowiedniki u ludzi [wg 40]
- Tabela 4. Wybrane cechy kliniczne otyłości o podłożu jednogenowym. Przygotowano na podstawie Human Obesity Gene Map wydanej w 2005 roku [40]
- Tabela 5. Polimorfizmy genetyczne, dla których wykazano związek z cechami otyłości. Polimorfizmy będące przedmiotem badania w tej pracy zaznaczono tłustym drukiem (zmodyfikowane wg The Obesity Gene Map [38–40])
- Tabela 6. Zestawienie badań polimorfizmu –3826 A→G UCP i jego znaczenia
- Tabela 7. Analiza opublikowanych badań w różnych grupach etnicznych dotyczących związku polimorfizmu LPL-H i LPL-P z rozwojem otyłości i jej konsekwencji
- Tabela 8. Analiza wpływu polimorfizmu 12Pro→Ala na rozwój otyłości i jej konsekwencje
- Tabela 9. Mutacje “genów kandydatów” wybrane do badania. Tłustym drukiem zaznaczono rzadkie mutacje, jednogenowe przyczyny otyłości
- Tabela 10. Częstość genotypów badanych polimorfizmów w analizowanej populacji rodzin z otyłością. Wartość χ^2 względem częstości przewidzianych prawem Hardy’ego-Weinberga oraz wartości p przedstawiono w oddzielnych kolumnach
- Tabela 10a. Sprzężenie z płcią i otyłością badanych polimorfizmów genetycznych. Wartości p wyznaczono za pomocą krostabulacji i testów χ^2 Pearsona wyliczonych za pomocą pakietu statystycznego Statistica 6.0 (różnice istotne statystycznie oznaczono tłustą czcionką)
- Tabela 11. Analiza haplotypów lipazy lipoproteinowej
- Tabela 12. Wzajemny wpływ 2 polimorfizmów na wskaźnik masy ciała (BMI) (komórki zabarwione oznaczają istotne statystycznie różnice w teście wariancji Anova)
- Tabela 13. Analiza nakładania się 2 genotypów na cechy fenotypowe: BMI, HOMA i aucTg. Do testowania tej hipotezy przeprowadzono wielowymiarową analizę wariancji (MANOVA) z pakietu statystycznego Statistica 6.0. W tabeli podano istotności w teście MANOVA

Tabele zawarte w suplemencie

- Tabela 7.1. Charakterystyka antropometryczna grupy badanej z podziałem na stopień otyłości i płeć. Różnice istotne statystycznie pomiędzy kobietami i mężczyznami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01; ***p ≤ 0,005
- Tabela 7.2. Wyniki badań biochemicznych całej badanej grupy i z podziałem na płeć. Różnice istotne statystycznie pomiędzy kobietami i mężczyznami w teście *post hoc* Bonferoniego: *p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01; ***p ≤ 0,005; liczebności w podgrupach podano w tabeli 7.1

Tabela 7.3. Wyniki badań biochemicznych w grupie badanych kobiet z podziałem na stopień otyłości. Różnice istotne statystycznie względem grupy osób szczupłych w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,005$; liczebności w podgrupach podano w tabeli 7.1

Tabela 7.4. Wyniki badań biochemicznych w grupie badanych mężczyzn z podziałem na stopień otyłości. Różnice istotne statystycznie względem grupy osób szczupłych w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,005$; liczebności w podgrupach podano w tabeli 7.1

Tabela 7.5. Wyniki badań biochemicznych w grupie badanych rodzin z podziałem na grupy wiekowe. Różnice istotne statystycznie względem grupy osób najmłodszych (< 40 lat) w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,005$

Tabela 7.6. Genotyp C→T w regionie regulatorowym od 3' końca w genie receptora -2-dopaminergicznego (DRD2) a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,005$

Tabela 7.7. Genotyp C→T w regionie regulatorowym od 3' końca w genie receptora -2-dopaminergicznego (DRD2) a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.8. Genotyp C→T w regionie regulatorowym od 3' końca w genie receptora -2-dopaminergicznego (DRD2) a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.9. Genotyp C→T w regionie regulatorowym od 3' końca w genie receptora -2-dopaminergicznego (DRD2) a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.10. Genotyp C→T w regionie regulatorowym od 3' końca w genie receptora -2-dopaminergicznego (DRD2) a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.11. Genotyp MCR-3 a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.12. Genotyp Trp→Arg (T→G) w kodonie 64 genu β_3 -AR a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.13. Genotyp Trp→Arg w kodonie 64 genu β_3 -AR a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.14. Genotyp Trp→Arg w kodonie 64 genu β_3 -AR a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.15. Genotyp Trp→Arg w kodonie 64 genu β_3 -AR a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

- Tabela 7.16. Genotyp Trp→Arg w kodonie 64 genu β_3 -AR a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.17. Genotyp Gln→Glu (C→G) w kodonie 27 genu β_2 -AR a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.18. Genotyp Gln→Glu w kodonie 27 genu β_2 -AR a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.19. Genotyp Gln→Glu w kodonie 27 genu β_2 -AR a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.20. Genotyp Gln→Glu w kodonie 27 genu β_2 -AR a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.21. Genotyp Gln→Glu w kodonie 27 genu β_2 -AR a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.22. Genotyp A→G w -3826 sekwencji promotorowej genu UCP-1 a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.23. Genotyp A→G w -3826 sekwencji promotorowej genu UCP-1 a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.24. Genotyp A→G w -3826 sekwencji promotorowej genu UCP-1 a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.25. Genotyp A→G w -3826 sekwencji promotorowej genu UCP-1 a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.26. Genotyp A→G w -3826 sekwencji promotorowej genu UCP-1 a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.27. Genotyp T→G LPL-H a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.28. Genotyp T→G LPL-H a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.29. Genotyp T→G LPL-H a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.30. Genotyp T→G LPL-H a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.31. Genotyp T→G LPL-H a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.32. Genotyp C→T LPL-P a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.33. Genotyp C→T LPL-P a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.34. Genotyp C→T LPL-P a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.35. Genotyp C→T LPL-P a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.36. Genotyp C→T LPL-P a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.37. Genotyp C→G apoCIII a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.38. Genotyp C→G apoCIII a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.39. Genotyp C→G apoCIII a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.40. Genotyp C→G apoCIII a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.41. Genotyp C→G apoCIII a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.42. Genotyp FABP-1 a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.43. Genotyp FABP-1 a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.44. Genotyp FABP-1 a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.45. Genotyp FABP-1 a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

- Tabela 7.46. Genotyp FABP-1 a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.47. Genotyp C→T w eksonie 8 genu SR-BI a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.48. Genotyp C→T w eksonie 8 genu SR-BI a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.49. Genotyp C→T w eksonie 8 genu SR-BI a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.50. Genotyp C→T w eksonie 8 genu SR-BI a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.51. Genotyp C→T w eksonie 8 genu SR-BI a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.52. Genotyp G→A w intronie 1 genu CETP a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.53. Genotyp G→A w intronie 1 genu CETP a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.54. Genotyp G→A w intronie 1 genu CETP a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.55. Genotyp G→A w intronie 1 genu CETP a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.56. Genotyp G→A w intronie 1 genu CETP a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.57. Genotyp w pozycji -308 G→A promotora genu TNF- α a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.58. Genotyp w pozycji -308 G→A promotora genu TNF- α a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.59. Genotyp w pozycji -308 G→A promotora genu TNF- α a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$
- Tabela 7.60. Genotyp w pozycji -308 G→A promotora genu TNF- α a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.61. Genotyp w pozycji -308 G→A promotora genu TNF- α a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.62. Genotyp A→G w kodonie 351 genu HSP-70-2 a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.63. Genotyp A→G w kodonie 351 genu HSP-70-2 a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.64. Genotyp A→G w kodonie 351 genu HSP-70-2 a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.65. Genotyp A→G w kodonie 351 genu HSP-70-2 a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.66. Genotyp A→G w kodonie 351 genu HSP-70-2 a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.67. Genotyp Met493Thr (T→C) genu HSP-70-hom a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.68. Genotyp Met493Thr (T→C) genu HSP-70-hom a badane parametry w grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.69. Genotyp Met493Thr (T→C) genu HSP-70-hom a badane parametry w grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.70. Genotyp Met493Thr (T→C) genu HSP-70-hom a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.71. Genotyp Met493Thr (T→C) genu HSP-70-hom a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.72. Genotyp Pro12Ala PPAR- γ 2 (C→G) a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.73. Genotyp Pro12Ala PPAR- γ 2 (C→G) a parametry biochemiczne i antropometryczne w badanej grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.74. Genotyp Pro12Ala PPAR- γ 2 (C→G) a badane parametry w badanej grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.75. Genotyp Pro12Ala PPAR- γ 2 (C→G) a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.76. Genotyp Pro12Ala PPAR- γ 2 (C→G) a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.77. Genotyp -512 FOX-C2 a badane parametry w grupie rodzin otyłych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.78. Genotyp -512 FOX-C2 a parametry biochemiczne i antropometryczne w badanej grupie kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.79. Genotyp -512 FOX-C2 a badane parametry w badanej grupie mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.80. Genotyp -512 FOX-C2 a badane parametry w grupie otyłych kobiet. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

Tabela 7.81. Genotyp -512 FOX-C2 a badane parametry w grupie otyłych mężczyzn. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi genotypami w teście *post hoc* Bonferoniego: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$

10. STRESZCZENIE

W pracy pokazano różnorodne aspekty współczesnej wiedzy dotyczące genetycznych przyczyn otyłości. Opisano najczęściej występujące aberracje chromosomowe, choroby jednogenowe prowadzące do rozwoju rzadkich postaci otyłości. Najwięcej uwagi poświęcono polimorfizmom genetycznym, które – jak się współcześnie uważa – są główną przyczyną genetyczną światowej epidemii otyłości i powikłań z nią związanych, wywołanej przez radykalne zmiany stylu życia.

Przeprowadzono analizę 18 mutacji w wybranych 15 genach u 265 członków rodzin z rodzinną otyłością, mieszkańców Małopolski. W pracy przedstawiono szczegółową analizę wpływu pojedynczych polimorfizmów na fenotyp związany z otyłością, częstości ich występowania, zależność od płci i od stopnia otyłości. Przedstawiono również skutki interakcji dwu nakładających się genotypów. W ostatnim rozdziale podjęto próbę globalnej oceny wybranych cech polimorficznych, oryginalnie budując model matematyczny na podstawie metod analizy wielowymiarowej.

Mutacje jednogenowe w genie *Lep* i *PPAR-γ2* nie występowały w przebadanej grupie z rodzinną otyłością.

W analizie asocjacji i ryzyka względnego polimorfizm genu *DRD2* wskazuje na dominującą rolę w populacji Polski południowej. Genotyp TT receptora *DRD2* ma istotne znaczenie w obniżonym wskaźniku masy ciała (BMI) w rodzinach (analiza Anova $p = 0,028$). Genotyp homozygotyczny CC i heterozygotyczny CT charakteryzują istotnie wyższe BMI w rodzinach w porównaniu z grupami o genotypie TT ($p_{CT \text{ vs } TT} = 0,0281$; $p_{CC \text{ vs } TT} = 0,0230$, test *post hoc* Bonferoniego). Wyraźnie niższe jest również stężenie leptyny w grupie o genotypie TT. Zmienność w regionie regulatorowym receptora dopaminergicznego wpływa również na zmianę kształtu krzywej stężeń insuliny podczas doustnego testu tolerancji glukozy. Genotyp TT charakteryzuje wyższe wydzielanie insuliny podczas testu i szybszy powrót stężeń glukozy do normy po doustnym obciążeniu. Wyraźnie obserwuje się opóźnienie maksimum wydzielania insuliny, szczególnie w trakcie testu lipemii poposiłkowej u kobiet.

Badania dotyczące polimorfizmu genu receptora β_3 -adrenergicznego potwierdzają wyniki otrzymane w badaniach populacji francuskiej. Rzadki dla naszego terenu polimorfizm tego receptora (8,5% grupy badanej jest nosicielem allelu Arg) wyraźnie predysponuje do powstawania otyłości oraz jej powikłań, szczególnie po piątej dekadzie życia. Obniżony wyrzut insuliny podczas DTTG świadczy o podatności do rozwoju cukrzycy typu 2 nosicieli allelu Ala.

Polimorfizm białka UCP-1 w badanej grupie nie wywiera istotnego statystycznie wpływu na oceniane parametry. O istnieniu podatności do rozwoju otyłości świadczy jedynie wcześniejsze ujawnienie się otyłości u osób o genotypie GG.

Powszechnie występujące na naszym terenie polimorfizmy lipazy lipoproteinowej wpływają na rozwój otyłości. Genotyp GG LPL-H różni się istotnie częstością występowania u kobiet i u mężczyzn. W grupie o tym genotypie obserwuje się istotnie wyższe

BMI i otyłość ujawnia się we wcześniejszym wieku. Genotyp TT lipazy LPL-P również predysponuje do wcześniejszego ujawnienia się otyłości. Najbardziej niekorzystne haplotypy lipazy lipoproteinowej ze względu na wzmożoną predyspozycję do powstawania otyłości (najwyższe BMI i zawartość procentowa tkanki tłuszczowej) to haplotypy TG/TT, TG/CT oraz GG/TT. Haplotyp homozygotyczny GG/TT dodatkowo wiąże się z najwyższym wskaźnikiem WHR, który świadczy o niekorzystnej, brzusznej dystrybucji tkanki tłuszczowej.

Badany genotyp apolipoproteiny CIII nie wywiera wpływu na większość badanych parametrów z wyjątkiem dającej się zaznaczyć istotnie statystycznie różnicy w stężeniu triglicerydów w odpowiedzi na doustny test lipemii poposiłkowej, co najbardziej widoczne było u otyłych kobiet. Pomimo braku istotnych różnic w średnim BMI w badanych grupach podzielonych ze względu na genotyp apoCIII zauważa się tendencję do wolniejszego przybierania na wadze z wiekiem u nosicieli rzadszego allelu G.

O znaczeniu w rozwoju otyłości polimorfizmu FABP-1 świadczy osiągnięcie wyższych BMI w młodszym wieku w grupie nosicieli allelu G.

Polimorfizm genu receptora typu "scavenger" SR-BI występuje powszechnie na naszym terenie. Allel T występuje u 49% członków rodzin otyłych. Zauważa się znaczną dysproporcję w dystrybucji pomiędzy kobietami (51%) a mężczyznami (45%). U kobiet rozkład alleli nie zależy od stopnia otyłości, natomiast u otyłych mężczyzn allel T występuje znacznie rzadziej (41%). Zauważyć można tendencję występującą prawie we wszystkich analizowanych podgrupach do występowania nieznacznie niższych średnich wartości HDL i wyższych wartości LDL w grupie o genotypie TT. Nie koreluje to ze zmianami cholesterolu całkowitego. Nosiciele allelu T szybciej przybierają na wadze w młodszym wieku; potwierdza to wcześniejsze obserwacje w innych populacjach.

Polimorfizm intronowy genu CETP występuje bardzo powszechnie w badanej grupie. U 50% badanych występuje allel A, a u 50% allel G. Zaznacza się duża dysproporcja w rozmieszczeniu allelu A wśród kobiet (allel A u 55%) i wśród mężczyzn (allel A u 42%). Różnica ta jest istotna statystycznie w teście χ^2 ($p = 0,0181$). Częstsze występowanie allelu A polimorfizmu intronowego genu *CETP* może częściowo tłumaczyć obserwowane u kobiet wyższe średnie stężenie cholesterolu HDL. Na rozmieszczenie allelu nie wpływa stopień otyłości. W badanej grupie rodzin otyłych z terenu Małopolski zaznaczał się wpływ polimorfizmu intronowego CETP na średnie stężenie cholesterolu HDL ($p = 0,046$, analiza Anova), a u kobiet na stężenie cholesterolu LDL i wolnych kwasów tłuszczowych na czczo ($p = 0,028$, analiza Anova).

Rzadki allel A polimorfizmu $-308\text{ G}\rightarrow\text{A}$ promotora genu *TNF- α* występował w grupie rodzin otyłych z terenu Małopolski u 19% badanych, w tym u 18% kobiet i u 20% mężczyzn. Nieznacznie częściej występował on u otyłych mężczyzn (23%). W całej grupie badanej brak jest istotnych statystycznie różnic, choć zaznacza się wyraźny trend do zwiększonych wartości BMI i WHR u osób z genotypem homozygotycznym AA. U nosicieli allelu A i genotypie AA wyraźnie widać wcześniejszy rozwój otyłości. Zwiększa się też procentowa zawartość tkanki tłuszczowej u tych osób. Zagrożenie rozwojem insulinooporności widać wyraźnie u otyłych kobiet, u których istotnie statystycznie już w grupie heterozygotycznej wzrasta średnie stężenie insuliny oraz wskaźników HOMA i DELTA. Wyniki te są zgodne z naszymi badaniami opublikowanymi wcześniej, które wykazały na mniejszej grupie badanych istotną zależność pomiędzy rozwojem insulinooporności u kobiet a polimorfizmem $-308\text{ G}\rightarrow\text{A}$ promotora genu *TNF- α* .

Polimorfizm HSP-70-2 występował z częstością alleliczną dla allelu A wynoszącą 37,9%. Istotnie różnili się pacjenci o genotypie homozygotycznym GG w teście lipemii poposiłkowej. Pacjenci ci mieli wyższe wartości wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi po spożyciu posiłku niż pacjenci homozygotyczni AA i heterozygotyczni AG. Drugim często występującym polimorfizmem białka szoku cieplnego HSP-70 jest mutacja wywołująca zmianę metioniny na tyrozynę w kodonie 493 genu *HSP-70-hom*. Allel Thr występował u 22% osób. W całej grupie badanej genotyp homozygotyczny Thr/Thr charakteryzował się znamienne wyższym poziomem triglicerydów, niższym poziomem HDL i wyższym średnim stężeniem glukozy w doustnym teście tolerancji glukozy. Obserwowano również wyższe średnie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych po posiłku, wyższe średnie stężenia insuliny i pole powierzchni pod krzywą wydzielania insuliny w przebiegu testu. Genotyp rzadki Thr/Thr nieznacznie predysponował do wcześniejszego rozwoju otyłości.

Polimorfizm (Pro12→Ala) genu *PPAR-γ2*, którego przyczyną jest punktowa mutacja C→G w kodonie 12, występuje z częstością dla genotypu homozygotycznego Pro/Pro 65,8%, heterozygotycznego Pro/Ala z częstością 30,7%, a najrzadszego homozygotycznego Ala/Ala z częstością 3,5%. Pomimo braku wpływu na otyłość mierzoną BMI w całej grupie w genotypie homozygotycznym Ala/Ala obserwowano zwiększenie procentowej zawartości tkanki tłuszczowej. Obserwowano również niższy poziom triglicerydów we krwi, wyższy poziom cholesterolu i cholesterolu LDL. Różnice te mogą być spowodowane zwiększoną zdolnością do magazynowania triglicerydów w tkance tłuszczowej wywołaną przez zmianę aktywności *PPAR-γ2* w wyniku mutacji. Analiza wariacji przeprowadzona po przekształceniu danych wyjściowych poprzez logarytmowanie w celu dopasowania rozkładów wartości do rozkładów normalnych w analizie *post hoc* (metoda Bonferoniego) wykazała, że w grupie mężczyzn po 2 i po 4 godzinach po posiłku stężenie insuliny jest wyższe u nosicieli allelu Ala (Ala/Ala+Pro/Ala) ($p = 0,042$, $p = 0,027$, odpowiednio). W grupie osób szczupłych i z nadwagą (BMI < 30 kg/m²) obserwowano niższe stężenie wolnych kwasów tłuszczowych po 2 godzinach po posiłku ($p = 0,031$). Dane te potwierdzają wcześniejsze badania wykazujące wyższą insulinowrażliwość niezależnie od masy ciała u osób posiadających allel Ala (G). Polimorfizm ten może mieć znaczenie prognostyczne w prewencji cukrzycy typu 2 i zyskać zastosowanie do wykorzystania terapeutycznego. Zwiększona zdolność akumulacji triglicerydów w tkance tłuszczowej działa protekcyjnie przed rozwojem insulinooporności u tych osób. Interesujący i wart podkreślenia jest fakt, że najsilniej predysponuje do rozwoju otyłości allel Ala.

Polimorfizm -512 C→T czynnika transkrypcyjnego FOX-C2 związany był z występowaniem wyższych wskaźników otyłości w grupie o rzadkim genotypie TT. W badanej grupie rzadki genotyp TT występował u 16% badanych. Genotyp heterozygotyczny CT występował u 56%, a CC u 28%. Częściej genotyp rzadki TT występował u kobiet (17%) niż u mężczyzn (13%) (test χ^2 $p = 0,049$). Wyższe BMI obserwowano również u młodszych przedstawicieli grupy badanej.

Najwyższe wskaźniki masy ciała w rodzinach otyłych z terenu Małopolski posiadały podgrupy:

- genotypie CC w sekwencji niekodującej od 3' końca receptora dopaminergicznego DRD2 (C→T), dodatkowo allel C sprzyjający otyłości był allelem dominującym w tej grupie i występował u 80% badanych;

- genotypie AA w promotorze genu *TNF- α* , allel A sprzyjający otyłości występował u 20% badanych;
- genotypie GG w kodonie 64 Trp64→Arg receptora β_3 -adrenergicznego, allel G występował u 9% badanych.

Te same genotypy miały największe znaczenie w kształtowaniu wysokiego wskaźnika WHR w badanej grupie. Dodatkowo, **wyższe wskaźniki WHR** obserwowano dla genotypu TT (intron 6) i GG (intron 8) lipazy lipoproteinowej.

Najwyższą procentową zawartość tkanki tłuszczowej obserwowano dla genotypu GG genu receptora jądrowego PPAR- γ 2 (Ala/Ala) i genotypu CC DRD2, AA TNF- α , TT LPL-P i TT FOX-C2.

Na tej podstawie można wnioskować, że na rozwój otyłości w badanej grupie miały największy wpływ: genotyp CC receptora DRD2, AA TNF- α , TT LPL-P, GG LPL-H GG PPAR- γ 2 i TT FOX-C2.

Najwyższe stężenia leptyny obserwowano dla genotypu TT LPL-P; TT FOX-C2, AA MCR-3. Najniższe stężenia leptyny obserwowano dla genotypu GG LPL-H; GG FABP-1 i AA TNF- α .

Składność do **rozwoju insulinooporności** związanej z otyłością obserwowano dla genotypu AA TNF- α , CC HSP-70-hom, TT SR-BI, TT FOX-C2 i GG HSP-70-2.

Zaburzenia lipidowe, skłonność do wysokich stężeń cholesterolu, cholesterolu LDL i HDL towarzyszyły genotypowi GG PPAR- γ 2, CC DRD2 i AA MCR-3. Niskie stężenia cholesterolu HDL towarzyszyły genotypom CC HSP-70-hom, GG LPL-H, GG UCP-1 i AA TNF- α .

Wysokie stężenia triglicerydów w przebiegu DTTL charakteryzowały genotypy AA TNF- α , CC HSP-hom, GG HPL-H. Niższe stężenia triglicerydów z kolei były charakterystyczne dla genotypów AA MCR-3, CC DRD2.

Oryginalnie opracowano wskaźnik względnego wydzielania insuliny WWI, charakteryzujący wydzielanie insuliny po posiłku zawierającym 40% tłuszczu w porównaniu z wypiciem 75 g glukozy w doustnym teście tolerancji glukozy. Użycie tego wskaźnika umożliwia wyróżnienie osób odpowiadających względnie wyższym wyrzutem insuliny na posiłek zawierający tłuszcz w porównaniu z czystą glukozą. Na podstawie wskaźnika WWI określono genotypy, które równocześnie z predyspozycją do rozwoju otyłości reagują wyższym wyrzutem insuliny na DTTL niż DTTG. Należą do nich genotypy TT i CT LPL-P, AA HSP-70-2, GG receptora β_2 -AR, TT receptora dopaminergicznego DRD2, GG i CG PPAR- γ 2, AA i AG UCP-1 oraz TT i CT FOX-C2. Wykazano również, że genotypy AA MCR-3, GG FABP-1, GG i TG receptora β_3 -AR, AA i GA TNF- α , i AA HSP-70-hom miały wyższy wyrzut insuliny po DTTG.

Wykazano 8 istotnych statystycznie interakcji genowych wpływających na kształtowanie BMI, 5 interakcji wpływających na kształtowanie wskaźnika insulinooporności HOMA-IR i 10 interakcji wpływających na wartość lipemii poposiłkowej (pole powierzchni pod krzywą triglicerydową).

Wielowymiarowa analiza składowych głównych zastosowana do pokazania podobieństw w działaniu badanych polimorfizmów wykazała istnienie trzech głównych grup genów: geny regulujące gospodarkę lipidową, geny odpowiedzialne za termogenezę i geny odpowiedzialne za gospodarkę węglowodanową. Na podstawie klasyfikacji przeprowadzonej metodą analizy skupień wyodrębniono 2 klasterzy zmiennych genetycznych; każdy z wyodrębnionych klasterów genów złożony jest z 8 polimorficznych cech. Analizując odległości pomiędzy poszczególnymi zmiennymi polimorficznymi

w obrębie klasterów, można zauważyć podobieństwa w badaniach oddziaływań pomiędzy pojedynczymi genotypami wykazane w poprzednich rozdziałach. Niektóre z nich wskazują na nowe powiązania genetyczne, które ujawniają się w obserwacji całościowej i wymagają dalszych badań. Analiza korespondencji posłużyła do określenia cech polimorficznych indukujących największą zmienność fenotypową, na którą najsilniej wpływają polimorfizmy TNF- α (AA), β_3 -AR (GG), DRD2 (TT), FOX-C2 (CC) i LPL-H (GG). Podsumowując, użycie wielowymiarowych technik eksploracyjnych wyznacza ciekawą drogą na przyszłość w ocenie znaczenia badanej zmienności genetycznej w określaniu wzajemnych interakcji genetycznych w chorobach o skomplikowanym podłożu wielogenowym.