

STRESZCZENIE

Otyłość jest jednym z największych światowych problemów z zakresu zdrowia publicznego, w tym także w Polsce. Nadmierne gromadzenie tkanki tłuszczowej powoduje liczne zaburzenia metaboliczne, co sprzyja rozwojowi miażdżycy i zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Wiadomo, że otyłość jest przede wszystkim konsekwencją dodatniego bilansu energetycznego wynikającego ze współczesnego stylu życia. W ostatnich latach podkreśla się jednak istotną rolę czynników genetycznych w rozwoju otyłości. W badaniach GWAS (Genome-Wide Association Study) wykazano, że polimorfizm genu *FTO* (fat mass and obesity associated gene) jest najsilniejszym jak dotąd poznanym genetycznym predyktorem rozwoju otyłości. Jego wpływ różni się jednak w zależności od badanej populacji, a dokładny mechanizm działania wciąż pozostaje niejasny. W Polsce prowadzono w tym zakresie niewiele prac, głównie na niewielkich grupach z określonymi schorzeniami.

Celem niniejszej pracy było:

1. ocena częstości występowania allelu ryzyka A polimorfizmu rs9939609 genu *FTO* w populacji dolnośląskiej
2. określenie czy istnieje związek między obecnością allelu ryzyka A polimorfizmu rs9939609 genu *FTO* a występowaniem: otyłości i jej typem, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej, powikłań sercowo-naczyniowych takich jak: ostry zespół wieńcowy, udar mózgu, paleniem tytoniu i konsumpcją alkoholu.

Material i metody: Badaniem objęto 1104 osoby (686 kobiety i 418 mężczyzn) w wieku od 30 do 80 lat, zamieszkujące Wrocław lub okolice, które wzięły udział w międzynarodowym projekcie PURE w latach 2007-2010. U uczestników zebrano wywiad lekarski i środowiskowy, oceniono parametry antropometryczne (wzrost, waga, obwód talii i bioder, BMI, WHR) i zmierzono ciśnienie tętnicze. Pobrano krew na badania glukozy i lipidogramu, wyliczono wskaźniki aterogenne (Castelli I i II, AIP). Z krwi obwodowej wyizolowano genomowe DNA. Przy użyciu techniki PCR i techniki minisekwencjonowania zbadano polimorfizm rs9939609 genu *FTO*. Badane osoby podzielono na trzy grupy, w zależności od obecności przynajmniej jednego allelu ryzyka (A) lub samych alleli ochronnych (T) polimorfizmu rs9939609 genu *FTO*, tj.: grupa AA, grupa AA+AT, grupa TT. Porównywano między sobą grupy AA vs. TT oraz AA+AT vs. TT pod względem występowania otyłości i innych zaburzeń metabolicznych.

Wyniki: Otyłość dotyczyła około 30% badanych, częściej występowała otyłość centralna. Ponad połowa uczestników miała nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe, a 10% cukrzycę. Zespół metaboliczny występował u 37% badanych. Około 70% osób przyznawało się do

regularnego spożywania alkoholu, a 20% do nikotynizmu. Grupa posiadająca przynajmniej jeden allel ryzyka A (AA+AT) polimorfizmu rs9939609 genu *FTO* stanowiła 67,55% badanych, 20,24% było homozygotami AA, a 32,45% homozygotami TT. Osoby z genotypem AA w porównaniu do grupy TT miały wyższą średnią masę ciała (77,6 vs 75,7 kg), obwody talii (92,8 vs 91,1 cm) i bioder (104,5 vs 103,3 cm) oraz wskaźniki BMI (28,4 vs 27,8 kg/m²) i WHR (0,89 vs 0,88), lecz różnice te były istotne statystycznie jedynie w grupie mężczyzn. Nie stwierdzono związku między polimorfizmem genu *FTO* a występowaniem nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, incydentów sercowo-naczyniowych czy stosowaniem używek. Nosiciele allelu ryzyka nieco częściej spełniali kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego i wykazywali cechy dyslipidemii, jednakże różnice te nie spełniały warunków istotności statystycznej.

Wnioski:

1. Częstość występowania allelu ryzyka A polimorfizmu rs9939609 genu *FTO* w populacji dolnośląskiej wynosi 0,44 i jest porównywalna do częstości w innych populacjach europejskich.
2. Istnieje związek pomiędzy nosicielstwem allelu ryzyka genu *FTO* a występowaniem otyłości, w tym także otyłości centralnej, szczególnie u mężczyzn.
3. Nosicielstwo allelu ryzyka A polimorfizmu rs9939609 genu *FTO* wiąże się z częstszym występowaniem niekorzystnego profilu metabolicznego – skłonnością do aterogennej dyslipidemii, występowania zespołu metabolicznego. Związek ten jest dość słaby i wydaje się, że inne czynniki, szczególnie środowiskowe, mają dominujące znaczenie dla rozwoju miażdżycy i jej powikłań.
4. Nie ma związku pomiędzy polimorfizmem genu *FTO* a stosowaniem używek.

Podsumowanie: Polimorfizm genu *FTO* jest jednym z czynników, które kształtują ryzyko chorób sercowo-naczyniowych populacji Dolnego Śląska. Nosicielstwo allelu ryzyka wydaje się mieć niekorzystny wpływ na profil metaboliczny, szczególnie poprzez zwiększenie ryzyka otyłości. Związek z innymi czynnikami ryzyka takimi jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej czy lipidowej, jest mniej wyraźny i zapewne wtórne do nadmiernego gromadzenia tkanki tłuszczowej. Wykazane w niniejszej pracy zróżnicowanie wpływu polimorfizmu genu *FTO* w zależności od płci jest nowym, ciekawym znaleziskiem, które wymaga dalszych analiz.

SUMMARY

Obesity is one of the biggest concern of public health worldwide, as well as in Poland. Excessive fat accumulation causes a broad range of metabolic complications, leading to atherosclerosis and increasing cardiovascular risk. It is well known, that obesity is mainly a consequence of a positive energy balance due to modern lifestyle. Recently, the role of genetic factors has been emphasized. Genome-Wide Association Studies showed, that *FTO* (fat mass and obesity associated gene) polymorphism causes the strongest predisposition to obesity of all genetic factors known so far. However, the influence of *FTO* gene polymorphism differs according to ethnicity, also the exact mechanism of its effect remains unclear. In Poland only few studies have been conducted in this area, mainly in small groups with specific disorders.

The objectives of the study were:

1. To examine the frequency of risk allele A of *FTO* gene polymorphism rs9939609 in population of Lower Silesia
2. To evaluate the association between presence of risk allele A of *FTO* gene polymorphism rs9939609 and occurrence of: obesity and its type, hypertension, lipid disturbances, carbohydrate disturbances, cardiovascular complications like acute coronary heart disease and stroke, smoking, alcohol consumption.

Subjects and methods: The study group consisted of 1104 inhabitants of Wrocław and neighbouring rural area (686 women and 418 men, aged 30-80), who took part in PURE project in years 2007-2010. Medical and background interview was conducted, anthropometrical parameters (body weight, height, waist and hip circumference, BMI, WHR) and blood pressure were measured. Lipid profile and blood glucose were examined. Atherogenic indicators (Castelli I and II, AIP) were calculated. Genomic DNA was isolated and *FTO* gene polymorphism rs9939609 was assessed with use of PCR and minisequencing methods. According to the presence of at least one A risk allele, patients were divided into 3 groups: AA, AA+AT and TT. Incidence of obesity and other metabolic disturbances was compared between groups AA vs. TT and AA+AT vs. TT.

Results: Obesity was found in about 30% of the study group, the incidence of central obesity was higher. More than half of the group had hypertension and lipid disorders, around 10% had diabetes. Incidence of metabolic syndrome was 37%. About 70% of the participants admitted regular alcohol consumption and 20% admitted current smoking. The group with at least one A allele (AA+AT) constituted 67,55% of the participants, 20,24% were AA homozygotes and

32,45% were TT homozygotes. The AA risk group in comparison to TT group had higher body weight (77,6 vs 75,7 kg), waist circumference (92,8 vs 91,1 cm), hip circumference (104,5 vs 103,3 cm), BMI (28,4 vs 27,8 kg/m²) and WHR (0,89 vs 0,88), but the differences were significant only in men. There was no significant association between *FTO* rs9939609 polymorphism and hypertension, diabetes, cardiovascular complications, smoking or alcohol consumption. A allele carriers more often presented lipid disorders and fulfilled the criteria of metabolic syndrome, but the differences were statistically insignificant.

Conclusions:

1. Minor allele frequency (A risk allele) *FTO* rs9939609 is 0,44 in Lower Silesia, which is comparable to results in other European populations.
2. There is an association between presence of *FTO* risk allele and obesity, also with central obesity and this relation is particularly strong in men.
3. The presence of *FTO* rs9939609 risk allele polymorphism is related to unfavorable lipid profile – atherogenic dyslipidemia and metabolic syndrome. Those associations are rather weak and other environmental factors seem to have greater impact on atherosclerosis development.
4. There is no association between *FTO* polymorphism and smoking or alcohol consumption.

Resume: *FTO* gene polymorphism is one of the factors affecting cardiovascular risk in population of Lower Silesia. The presence of risk allele seems to have disadvantageous influence on metabolic profile, particularly due to increased risk of obesity. The association between *FTO* polymorphism and other cardiovascular risk factors like hypertension, carbohydrate or lipid disturbances is less clear and probably secondary to excessive fat accumulation. Different influence of *FTO* gene on metabolic profile in men and women is a new discovery, which needs further analyses.