

©Borgis

Marta Danikiewicz, Łukasz Urbaniec, Magdalena Włodarska, Joanna Burzyńska, Joanna Stompór, Mateusz Gola, Mirosław Śnit, *Władysław Grzeszczak

Rola rs1260780 FKBP51 oraz rs6688832 H6PD w patogenezie rozwoju nadwagi i otyłości

The role of rs1260780 FKBP51 and rs6688832 H6PD in the pathogenesis of the development of overweight and obesity

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Władysław Grzeszczak

Słowa kluczowe

nadwaga, otyłość, polimorfizm genów, FKBP51, H6PD

Keywords

overweight, obesity, gene polymorphism, FKBP51, H6PD

Streszczenie

Wstęp. Otyłość w obecnych czasach jest zjawiskiem powszechnym, w istotnym stopniu wpływającym na długość i jakość życia. W patogenezie otyłości istotną rolę odgrywa czynność układu hormonalnego, w tym czynność kory nadnerczy. W dobrym funkcjonowaniu kory nadnerczy udział biorą z kolei m.in. dwa białka: FKBP51 (ang. *FK-binding protein 51*) oraz H6PD. Białka te kodowane są przez geny FKBP51 oraz H6PD. Szacuje się, że predyspozycja genetyczna może być odpowiedzialna za 25-45% przypadków otyłości.

Cel pracy. Celem pracy było zanalizowanie, czy polimorfizmy dwóch wspomnianych genów – FKBP51 (rs1260780) oraz H6PD (rs6688832) – występują znamienne częściej u osób z nadwagą/otyłością niż u osób zdrowych.

Materiał i metody. Badana grupa liczyła 507 osób, w tym 285 kobiet i 215 mężczyzn. Grupa kontrolna składała się z 44 kobiet oraz 82 mężczyzn. Grupa osób z nadwagą liczyła 67 kobiet i 48 mężczyzn. Grupa osób otyłych zaś liczyła 174 kobiety i 63 mężczyzn.

Wyniki. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w rozkładach genotypów rs1360780 genu FKBP51 oraz rs6688832 genu H6PD u osób zdrowych, z nadwagą i z otyłością zarówno w całej grupie, jak również w przypadku kobiet i mężczyzn.

Wnioski. Znaczenie obecności polimorfizmów rs1360760 FKBP51 oraz rs6688832 H6PD w patogenezie nadwagi i/lub otyłości jest niewielkie, zaś stwierdzone powiązanie pomiędzy polimorfizmem rs1360780 FKBP51 z poziomem cholesterolu i triglicerydów wymaga dalszych badań.

Summary

Introduction. Obesity at the present time is a common phenomenon, significantly influencing the length and quality of life. The pathogenesis of obesity activity plays an important role of the endocrine system including adrenal. The good functioning of the adrenal attended by, among others, in turn, two protein: FK-binding protein 51 (FKBP51) and H6PD. These proteins are encoded by a gene FKBP51 and H6PD. It is estimated that genetic predisposition may be responsible for 25-45% of cases of obesity.

Aim. The aim of the study was to analyze whether two polymorphisms analyzed, discussed above FKBP51 gene (rs1260780) and H6PD (rs6688832) occur significantly more often in overweight/obese than in healthy subjects.

Material and methods. The study group consisted of 507 people, including 285 women and 215 men. In the control group were 44 women and 82 men. Group consisted of 67 overweight women and 48 men. A group of obese patients and consisted of 174 women and 63 men.

Results. There were no significant differences in genotype distributions FKBP51 gene rs 1360780 and rs6688832 H6PD gene in healthy, overweight and obesity, both in the entire group, as well as for women and men.

Conclusions. The importance of the presence of polymorphisms rs1360760 and rs6688832 H6PD FKBP51 in the pathogenesis of overweight and/or obesity is a small and determined the association between rs1360780 polymorphism of FKBP51 levels of cholesterol and triglycerides requires further study.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Władysław Grzeszczak
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
Diabetologii i Nefrologii
ul. 3-go Maja 13/15, 41-800 Zabrze
tel. +48 (32) 370-44-88
wgrzeszczak@sum.edu.pl

WSTĘP

Otyłość w obecnych czasach jest zjawiskiem powszechnym, w istotnym stopniu wpływającym na długość i jakość życia (1-3). Według danych z 2014 roku Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) około 1,9 miliarda dorosłych cierpiało na nadwagę (co stanowiło aż 39% osób dorosłych na świecie), a 600 milionów ludzi było otyłych (13% osób dorosłych na świecie). Liczba osób otyłych od 1980 roku podwoiła się (1-4).

U osób z otyłością znamienne wzrasta ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgowy, nadciśnienie tętnicze), rozwoju cukrzycy, powikłań ze strony układu kostno-stawowego oraz niektórych nowotworów (rak endometrium, jelita grubego, piersi, wątroby, żołądka) (5-8).

W patogenezie otyłości istotną rolę odgrywa czynność układu hormonalnego, w tym czynność kory nadnerczy, co może prowadzić do istotnego wzrostu masy ciała. W dobrym funkcjonowaniu kory nadnerczy udział biorą z kolei m.in. dwa białka – FKBP51 (ang. *FK-binding protein 51*) oraz H6PD. Białka te kodowane są przez geny FKBP51 i H6PD.

Gen FKBP51 jest zlokalizowany na chromosomie 6. To duży gen liczący aż 154 999 par zasad. Białko syntetyzowane na bazie tego genu to FKBP51. Należy ono do rodziny immunofilin. Badania naukowe dowiodły znaczenia tego białka jako regulatora odpowiedzi immunologicznej w regulacji gospodarki hormonalnej ustroju oraz w wielu innych procesach biologicznych (9). Balsevich i wsp. (10) wykazali, że wyższe stężenie FKBP51 jest związane z lepszym apetytem oraz ze wzrostem masy ciała myszy. Z kolei Stechschulte i wsp. (11) wykazali, że FKBP51 jest ważnym regulatorem adipogenezy. Jest on niezbędny w transformacji predypocytów do adipocytów. W tych samych badaniach udowodniono, że FKBP51 zmniejsza aktywność receptorów glikokortykoidowych i poprzez to zmniejsza pobudzaną przez glikokortykoidy utratę lipidów z adipocytów. Można zatem zasugerować, iż FKBP51 bierze udział w regulacji adipogenezy drogą aktywacji Akt-p38. FKBP51 może zatem odgrywać istotną rolę w leczeniu otyłości i schorzeń z nią związanych.

Gen H6PD jest z kolei zlokalizowany na chromosomie 1. Gen tej liczy 248 956 422 pary zasad. Białko syntetyzowane na bazie tego genu to dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa (forma G i forma H) (12). Dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa to enzym mikrosomalny katalizujący dwie reakcje w cyklu pentozowym. H6PD przekształca glukozy-6-fosforan do fosfoglukonatu, tworząc jednocześnie z NADP NADPH, co w dalszej kolejności pozwala na przekształcenie przez HSD11B1 kortyzonu do kortyzolu (13). Insulina powoduje w komórkach mięśniowych i tłuszczowych translokację GLUT4 do błony komórkowej i zwiększa absorpcję glukozy dokomórkowo. To z kolei powoduje wzrost glukozy-6-fosforanu w komórkach. Wysoki poziom wolnych kwasów tłuszczowych (cykl Randla) zmniejsza katabolizm glukozy. Z tego powodu wzrasta zawartość glukozy-6-fosforanu w komórkach. Ku-

mulacja glukozy-6-fosforanu pobudza przekształcenie w/w przez H6PD i HSD11B1, co prowadzi do przedreceptorowej aktywacji glukokortykosteroidów (13). Aktywacja tego układu może brać udział w patogenezie otyłości.

Szacuje się, że predyspozycja genetyczna może być odpowiedzialna za 25-45% przypadków otyłości (14-16). Dotychczas przeprowadzono wiele badań, celem których było znalezienie polimorfizmów genów odpowiedzialnych za rozwój otyłości (16, 17). Przeprowadzone badania nie zakończyły się jednak sukcesem. W genach FKBP51 i H6PD znajdują się miejsca polimorficzne. Obecność ich może wpływać na aktywność obu białek i przyczyniać się do rozwoju nadwagi bądź otyłości.

CEL PRACY

Celem pracy było przeanalizowanie, czy polimorfizmy dwóch omawianych genów – FKBP51 (rs1260780) i H6PD (rs6688832) – występują znamienne częściej u osób z nadwagą/otyłością niż u osób zdrowych.

Przedstawiona praca jest kontynuacją badań nad znaczeniem czynników genetycznych w patogenezie cukrzycy prowadzonych w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (18, 19).

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 507 kolejnych pacjentów z rejonu Górnego Śląska, którzy zgłosili się do Poradni Ogólnej Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej „GMIN-MED” w Dobieszowicach celem uzyskania porady lekarskiej. Wszystkie pełnoletnie osoby, które wyraziły chęć udziału w badaniu klinicznym, w trakcie wizyty odpowiadały na pytania zawarte w ankiecie dotyczącej następujących schorzeń: występowania choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, czasu trwania cukrzycy, palenia tytoniu, współistnienia innych chorób metabolicznych i endokrynologicznych. Z badania zostali wykluczeni pacjenci z chorobami endokrynologicznymi, zaburzeniami odżywiania, będący podczas terapii sterydami oraz z chorobą nowotworową. Otrzymane dane zostały poddane weryfikacji na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej. Dodatkowo każdego pacjenta poddano badaniu lekarskiemu, włącznie z pomiarem ciśnienia tętniczego, wzrostu, masy ciała i obwodu pasa.

Do scharakteryzowania otyłości i nadwagi zastosowano parametr obwodu pasa w talii (na wysokości pępka). Za osoby z nadwagą uznano pacjentów, u których obwód pasa wynosił ≥ 94 cm i < 102 cm (mężczyźni) oraz ≥ 80 cm i < 88 cm (kobiety), natomiast otyłość stwierdzano przy obwodzie pasa ≥ 102 cm (mężczyźni) oraz ≥ 88 cm (kobiety). Grupę kontrolną stanowiło 141 osób z prawidłowym obwodem pasa, u których nie stwierdzono nadwagi, otyłości ani innych przewlekłych schorzeń metabolicznych i endokrynologicznych, mogących predysponować do rozwoju nadwagi i otyłości. Po wyrażeniu świadomej zgody w formie pisemnej na

udział w badaniu klinicznym, w miejscowym laboratorium poradni pobrano krew żylną (20 ml) do badań biochemicznych (cholesterol całkowity, LDL, trójglicerydy, kreatynina, glukoza przy użyciu spektrofotometru Epoll 20 BIO) i genetycznych (w laboratorium należącym do Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii SUM). Na prowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Śląskiej Izby Lekarskiej w Katowicach (Uchwała nr 20/2010).

Badana grupa liczyła 507 osób, w tym 285 kobiet i 215 mężczyzn. Grupa kontrolna składała się z 44 kobiet oraz 82 mężczyzn. Grupa osób z nadwagą liczyła 67 kobiet i 48 mężczyzn. Grupa osób otyłych zaś liczyła 174 kobiety i 63 mężczyzn.

Badanie polimorfizmu genów FKBP51 i H6PD

Izolację genomowego DNA przeprowadzono z leukocytów krwi obwodowej zestawem do izolacji DNA firmy Epicentre Technologies w pracowni biologii molekularnej Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii SUM. Optymalizację stężeń wyizolowanego DNA do wartości 15 ng/ul wykonano w oparciu o pomiar spektrofotometrem NanoDrop firmy Thermo Scientific. Do genotypowania polimorfizmów rs13600780 oraz rs6688832 wykorzystano znakowane fluorescencyjnie sondy, komplementarne do każdego z alleli, używając gotowych zestawów – TaqMan Pre-designed SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems). Reakcję łańcuchowej reakcji polimerazy i identyfikację alleli przeprowadzano w aparacie 7300 Real Time PCR System (Applied Biosystems).

Podstawowe wyniki badań biochemicznych określono przy użyciu metod laboratoryjnych stosowanych w laboratoriach szpitalnych.

Oznaczanie wybranych wskaźników klinicznych:

a) współczynnik przesączania kłębuszkowego eGFR wyliczono, korzystając ze wzoru według MDRD:

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

b) do oceny insulinooporności wykorzystano wskaźnik HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina (mJ/l)} \times \text{glikemia (mmol/l)}] / 22,5.$$

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną wyników uzyskanych w pracy przeprowadzono za pomocą programu Statistica 8.0 PL dla systemu Windows. W bazie danych programu Microsoft Excel zgromadzono parametry kliniczne pacjentów, częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli badanych polimorfizmów. Dla wszystkich badanych wartości zostały obliczone takie parametry, jak: średnia, odchylenie standardowe, minimum i maksimum rozkładu normalnego. Dane jakościowe przedstawiono w tabelach 1-3. Ocenę normalności rozkładu otrzymanych wyników dokonano na podstawie testu Shapiro-Wilka. Do badania wpływu czynników (zmiennych niezależnych) na zmienną zależną zastosowano wieloczynnikową analizę wariancji ANOVA (dla danych o rozkładzie normalnym i spełniających założenia analizy). Jako kolejny krok analizy wariancji wykonano porównania post-hoc testem Scheffe. Znamienność statystyczną między badanymi allelami oceniono na podstawie testu chi-kwadrat Pearsona oraz testu chi-kwadrat NW. Za parametry istotne statystycznie uznawano zmienne, dla których poziom istotności p był mniejszy niż 0,05.

WYNIKI

Podstawowe wyniki badań biochemicznych i ciśnienia tętniczego krwi w badanych grupach przedstawiono w tabeli 1.

W tabelach 2 i 3 przedstawiono rozkład polimorfizmów rs1360780 genu FKBP51 oraz rs6688832 genu H6PD w poszczególnych grupach (w %).

Nie wykazano znamiennych statystycznie różnic w rozkładach genotypów rs 1360780 genu FKBP51 u osób zdrowych, z nadwagą i z otyłością zarówno w całej grupie, jak również w przypadku kobiet i mężczyzn.

Nie wykazano znamiennych statystycznie różnic w rozkładach genotypów rs6688832 genu H6PD u osób zdrowych, z nadwagą i z otyłością zarówno w całej grupie, jak również w przypadku kobiet i mężczyzn.

Tab. 1. Podstawowe wyniki badań biochemicznych i ciśnienia tętniczego krwi w badanych grupach

Parametry \ Grupa badana	Osoby zdrowe	Osoby z nadwagą	Osoby z otyłością	Znamienność statystyczna różnic
Glukoza (mg%)	76,14 ± 11,27	79,07 ± 14,34	87,55 ± 23,15	< 0,000001
Insulina (μIU/ml)	10,41 ± 7,34	12,49 ± 5,80	15,35 ± 10,04	< 0,000001
HOMA-IR	1,98 ± 1,55	2,43 ± 1,28	3,36 ± 2,48	< 0,000001
Cukrzyca t. 2 (%)	2,13	4,13	13,06	0,0001
SBP (mmHg)	127,41 ± 11,39	131,03 ± 12,98	138,22 ± 14,42	< 0,000001
DBP (mmHg)	78,44 ± 6,79	79,71 ± 9,24	81,33 ± 9,81	0,0082
Cholesterol (mmol/l)	5,94 ± 1,50	6,19 ± 1,26	6,39 ± 1,25	0,0061
Triglicerydy (mmol/l)	1,13 ± 1,01	1,47 ± 1,27	1,58 ± 1,23	0,002
LDL-cholesterol (mmol/l)	4,12 ± 1,28	4,29 ± 1,13	4,43 ± 1,11	0,049
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,33 ± 0,38	1,30 ± 0,35	1,28 ± 0,41	NS
GFR MDRD (ml/min/1,73 m ²)	92,32 ± 20,67	81,58 ± 19,67	75,49 ± 20,02	< 0,000001

Tab. 2. Rozkład genotypów polimorfizmu rs 1360780 genu FKBP51 w poszczególnych grupach badanych (w %)

Grupa badana \ Polimorfizm	CT	TT	CC
Cała grupa	36,48	9,2	54,25
Cała grupa osoby zdrowe	37,58	7,09	56,73
Cała grupa osoby z nadwagą	37,19	11,57	51,23
Cała grupa osoby z otyłością	36,32	9,38	54,28
Grupa kobiet – cała	34,38	10,87	54,73
Kobiety zdrowe	40,90	11,36	47,72
Kobiety z nadwagą	38,80	13,43	47,76
Kobiety z otyłością	31,03	9,77	59,19
Grupa mężczyzn – cała	39,18	7,20	53,60
Mężczyźni grupa kontrolna	34,02	5,15	60,82
Mężczyźni z nadwagą	35,18	9,29	55,55
Mężczyźni z otyłością	49,29	8,45	42,25

Tab. 3. Rozkład genotypów polimorfizmu rs6688832 genu H6PD w poszczególnych grupach (w %)

Grupa badana \ Polimorfizm	GG	AG	AA
Cała grupa	62,67	31,23	6,09
Cała grupa osoby zdrowe	68,79	24,82	6,38
Cała grupa osoby z nadwagą	64,46	30,57	4,95
Cała grupa osoby z otyłością	59,85	36,61	5,63
Grupa kobiet – cała	62,80	31,22	5,96
Kobiety zdrowe	65,90	27,27	6,81
Kobiety z nadwagą	70,14	26,86	2,98
Kobiety z otyłością	59,19	33,90	6,89
Grupa mężczyzn – cała	63,06	30,63	6,30
Mężczyźni grupa kontrolna	70,10	23,71	6,18
Mężczyźni z nadwagą	57,40	35,18	7,40
Mężczyźni z otyłością	57,74	36,61	5,63

Tab. 4. Rozkład alleli C i T polimorfizmu rs 1360780 genu FKBP51 u osób zdrowych oraz u osób z nadwagą lub otyłością (w %)

Grupa badana \ Allele	C	T
Osoby zdrowe	74,82	25,18
Osoby z nadwagą	69,03	30,17
Osoby z otyłością	72,44	27,56

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rozkładzie badanych alleli pomiędzy osobami zdrowymi a osobami z nadwagą lub otyłością oraz pomiędzy osobami z nadwagą a osobami z otyłością (tab. 4).

Tab. 5. Rozkład alleli G i A polimorfizmu rs6688832 genu H6PD u osób zdrowych i u osób z nadwagą oraz z otyłością (w %)

Grupa badana \ Allele	G	A
Osoby zdrowe	81,21	18,79
Osoby z nadwagą	79,76	20,24
Osoby z otyłością	76,12	23,88

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w rozkładzie badanych alleli pomiędzy osobami zdrowymi a osobami z nadwagą lub otyłością oraz pomiędzy osobami z nadwagą a osobami z otyłością (tab. 5).

Badania korelacyjne

W przeprowadzonych badaniach korelacyjnych wykazano istotnie wyższy poziom cholesterolu całkowitego i triglicerydów u osób z genotypami CC i TT rs 1360780 genu FKBP51 w porównaniu do genotypu CT rs 1360780 genu FKBP51 i to zarówno w całej grupie, jak również w grupie kobiet i mężczyzn, a także w trzech grupach: osób zdrowych, osób z nadwagą i osób z otyłością.

DYSKUSJA

Celem pracy było określenie znaczenia badanych polimorfizmów rs 1360780 genu FKBP51 oraz rs6688832 genu H6PD w patogenezie rozwoju nadwagi i otyłości. Celowość przeprowadzenia takich badań została zaprezentowana we wstępie pracy. Dwa białka kodowane przez powyższe geny biorą znaczący udział w regulacji procesów adipogenezy.

Aby uzyskać odpowiedź na powyższe pytanie zebrano kohortę liczącą 507 osób. Osoby te podzielono na 3 podgrupy: grupę osób bez nadwagi i otyłości (grupa osób zdrowych) – 126 osób (44 kobiety i 82 mężczyzn), grupę osób z nadwagą – 115 osób (67 kobiet i 48 mężczyzn) oraz grupę osób z otyłością – 237 osób (174 kobiety i 63 mężczyzn). Były to osoby kolejno zgłaszające się do lekarza POZ. Dowodzi to powszechności występowania nadwagi i otyłości u pacjentów poradni POZ. Osoby z nadwagą i otyłością stanowiły aż ponad 72,18% wszystkich zgłaszających się do poradni, co zwraca uwagę na znamienne większą chorobowość w tej grupie pacjentów.

Badania biochemiczne wykazały, iż osoby zdrowe różniły się od osób z nadwagą i/lub otyłością znamienne niższym poziomem glukozy, mniejszą insuliniemią, mniejszą insulinoopornością, niższym poziomem cholesterolu, triglicerydów, LDL-cholesterolu oraz wyższymi wartościami cholesterolu HDL i eGFR. Osoby zdrowe miały ponadto niższe istotnie zarówno ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe. Wreszcie w grupie osób zdrowych rzadziej występowała cukrzyca typu 2 (tab. 1).

Po przeprowadzeniu wstępnej obserwacji należy stwierdzić, że osobom z nadwagą i/lub otyłością towarzyszą zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz podwyższone ciśnienie tętnicze krwi. Należy zatem stwierdzić, że ryzyko rozwoju powikłań w tej grupie chorych jest również istotnie większe.

Przeprowadzono wstępne badanie genetyczne dwóch wymienionych powyżej polimorfizmów genów FKBP51 i H6PD w poszczególnych podgrupach. Przeprowadzona analiza polimorfizmu rs 1360780 FKBP51 nie wykazała znamienych różnic w rozkładzie tego polimorfizmu pomiędzy osobami zdrowymi a osobami z nadwagą i z otyłością (tab. 2) i to zarówno w całej grupie, jak również w grupie kobiet i mężczyzn. Przeprowadzona wstępna analiza rozkładu alleli rs 1360780 genu FKBP51 w badanych grupach nie wykazała istotnych różnic również w rokowaniu (tab. 4).

Również analiza polimorfizmu rs6688832 genu H6PD nie wykazała znamiennych różnic w rozkładzie tego polimorfizmu pomiędzy osobami zdrowymi a osobami z nadwagą i z otyłością (tab. 3) i to zarówno w całej grupie, jak również w grupie kobiet i mężczyzn. Przeprowadzona wstępna analiza rozkładu alleli rs6688832 genu H6PD w badanych grupach nie wykazała istotnych różnic także w rokowaniu (tab. 5).

Przeprowadzone badania korelacyjne wykazały istotnie wyższy poziom cholesterolu całkowitego i triglicerydów u osób z genotypem CC i TT rs 1360780 genu FKBP51 (zarówno w całej grupie, u osób zdrowych, osób z nadwagą lub osób z otyłością, a także u kobiet i mężczyzn).

Reasumując, w przeprowadzonych badaniach nie udało się wykazać różnic w układzie polimorfizmów rs 1360780 genu FKBP51 oraz rs6688832 genu H6PD pomiędzy osobami zdrowymi a osobami z nadwagą i/lub otyłością. Podobnej zależności nie wykazano także w przypadku kobiet i mężczyzn.

Badania nie dowiodły również zależności i istotnego udziału dwóch wskazanych genów w patogenezie rozwoju nadwagi i otyłości. Dlaczego? Być może dlatego, że powiązanie tego typu w ogóle nie

istnieje. Powodem mogła być również zbyt mała liczebna grupa, która uniemożliwiła wykazanie powyższej hipotetycznej zależności, co skłania do rozważenia dalszych badań na poszerzonej kohorcie. W dalszych badaniach należy również wziąć pod uwagę inny dobór osób.

Należy zatem stwierdzić, że dalsze badania w powyższym względzie wydają się niezbędne.

U badanych stwierdzono znamienne korelacje pomiędzy obecnością polimorfizmów CC i TT rs1360780 FKBP51 a poziomem cholesterolu i triglicerydów, zarówno w całej grupie, jak i u kobiet i mężczyzn, u osób zdrowych, u osób z nadwagą i z otyłością. To bardzo ciekawa zależność. Niestety w chwili obecnej trudno znaleźć odpowiedź, dlaczego tak się dzieje. Wymaga to dalszych badań.

WNIOSKI

1. Znaczenie obecności polimorfizmów rs1360760 FKBP51 oraz rs6688832 H6PD w patogenezie nadwagi i/lub otyłości jest niewielkie.
2. Stwierdzone powiązanie pomiędzy polimorfizmem rs1360780 FKBP51 z poziomem cholesterolu i triglicerydów wymaga dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Hofbauer KG, Nicholson JR, Boss O: The obesity epidemic: current and future pharmacological treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47: 565-592.
2. Decaria JE, Sharp C, Petrella RJ: Scoping review report: obesity in older adults. *Int J Obes (Lond)* 2012 Sep; 36(9): 1141-1150.
3. World Health Organization: Obesity and overweight. Fact sheet. June 2016.
4. Orio F, Tafuri D, Ascione A et al.: Lifestyle changes in the management of adulthood and childhood obesity. *Minerva Endocrinol* 2016; 41: 509-515.
5. Seidell JC, Halberstadt J: The global burden of obesity and the challenges of prevention. *Ann Nutr Metab* 2015; 66 (suppl. 2): 7-12.
6. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638.
7. Morimoto LM, White E, Chen Z et al.: Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *CCC* 2002; 13: 741-751.
8. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM et al.: Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation* 2008; 117: 1658-1667.
9. Storer CL, Dickey CA, Galigniana MD et al.: FKBP51 and FKBP52 in signaling and disease. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22: 481-490.
10. Balsevich G, Uribe A, Wagner KV et al.: Interplay between diet-induced obesity and chronic stress in mice: potential role of FKBP51. *J Endocrinol* 2014 Jul; 222(1): 15-26.
11. Stechschulte LA, Hinds TD Jr, Khuder SS et al.: FKBP51 controls cellular adipogenesis through p38 kinase-mediated phosphorylation of GR α and PPAR γ . *Mol Endocrinol* 2014; 28(8): 1265-1275.
12. Hewitt KN, Walker EA, Stewart PM: Minireview: hexose-6-phosphate dehydrogenase and redox control of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *Endocrinology* 2005; 146: 2539-2543.
13. Bánhegyi G, Csala M, Benedetti A: Hexose-6-phosphate dehydrogenase: linking endocrinology and metabolism in the endoplasmic reticulum. *J Mol Endocrinol* 2009; 42: 283-289.
14. Han TS, Lean ME: A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis* 2016 Feb 25; 5: 2048004016633371. DOI: 10.1177/2048004016633371.
15. Srivastava A, Srivastava N, Mittal B: Genetics of obesity. *Indian J Clin Biochem* 2016; 31(4): 361-371.
16. Comuzzie AG, Allison DB: The search for human obesity genes. *Science* 1998; 280: 1374-1377.
17. Livingstone KM, Celis-Morales C, Papandonatos GD et al.: FTO genotype and weight loss: systematic review and meta-analysis of 9563 individual participant data from eight randomised controlled trials. *BMJ* 2016 Sep 20; 354: i4707. DOI: 10.1136/bmj.i4707.
18. Woźny Ł, Wojtas E, Chuchmacz G et al.: Wpływ polimorfizmu rs1421085 genu FTO na rozwój nadciśnienia tętniczego u osób z nadwagą i otyłością. *Ann Acad Med Siles (online)* 2016; 70: 51-55.
19. Woźny Ł, Wojtas E, Chuchmacz G et al.: Polimorfizm rs9930506 genu FTO a zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie u osób zgłaszających się do poradni ogólnej podstawowej opieki zdrowotnej. *Ann Acad Med Siles (online)* 2015; 69: 60-66.

otrzymano/received: 04.01.2016
zaakceptowano/accepted: 25.01.2016