

POLIMORFIZM TAQIB GENU CETP A STĘŻENIE LIPIDÓW U PACJENTÓW Z NADWAGĄ I OTYŁOŚCIĄ

CETP GENE TAQIB POLYMORPHISM AND PLASMA LIPIDS IN PATIENTS WITH OVERWEIGHT AND OBESITY

Lucyna Małgorzata Pachocka^{1,2}, Marta Włodarczyk¹, Grażyna Nowicka¹, Longina Kłosiewicz-Latoszek^{1,2}, Diana Wolańska¹, Irena Stolarska¹

¹ Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie

² Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Słowa kluczowe: otyłość, polimorfizm, gen CETP, lipidy

Key words: obesity, polymorphism, gene CETP, lipids

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Obecnie prowadzone badania wskazują na wzrost zgonów u osób z niskim stężeniem cholesterolu w surowicy, które spowodowane jest zmniejszaniem frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-C) i lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C).

Cel. Celem pracy była ocena związku pomiędzy polimorfizmem TaqIB genu CETP, a stężeniami wybranych parametrów gospodarki lipidowej u pacjentów z nadwagą i otyłością.

Material i metoda. Badaniami objęto 73 osoby w wieku 24-68 lat. Otyłość androidalną stwierdzono u 90,4% kobiet, w tym u 66,7% ze stężeniem HDL-C powyżej 50 mg/dL.

Wyniki. Najwięcej z otyłością brzuszna było heterozygot B1B2 (38,1%). Otyłość brzuszna występowała u 48,4% mężczyzn, w tym u 25,8% heterozygot B1B2 oraz u 67,7% z HDL>40mg/dl. Stwierdzono, większe nieistotnie statystycznie stężenie TG, TC, LDL-C, procentowej zawartości masy tkanki tłuszczowej (%FM) u pacjentów z genotypem B2B2 w porównaniu do osób z genotypem B1B1 i B1B2. U kobiet wyższe stężenie TC, LDL-C oraz HDL-C stwierdzono w przypadku obecności genotypu B1B2, natomiast większe stężenie wszystkich badanych frakcji lipidowych wykazali mężczyźni z genotypem B2B2, u których stwierdzono także największą zawartość %FM.

Wnioski. Uzyskane wyniki wskazują, że u otyłych mężczyzn polimorfizm TagIB może być niezależnym czynnikiem wpływającym na stężenie HDL-cholesterolu.

ABSTRACT

Background. Ongoing research shows an increase in mortality in patients with low levels of serum cholesterol, which is caused by decreasing the fraction of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein (LDL-C).

Objective. The aim of our study was to assess the relationship between the CETP gene TaqI polymorphism and concentrations of selected parameters of lipid metabolism in patients with overweight and obesity.

Materials and method. The study involved 73 people aged 24-68 years. Android obesity was found in 90.4% of women, including 66.7% in the HDL-C levels above 50 mg / dL.

Results. Most of abdominal obesity was the B1B2 heterozygotes (38.1%). Abdominal obesity was present in 48.4% of men, including 25.8% in B1B2 heterozygotes and in 67.7% of HDL> 40mg/dl. It was found statistically insignificant higher levels of TG, TC, LDL-C, the percentage of fat mass (% FM) in patients with genotype B2B2 compared to those with genotype B1B1 and B1B2. In women, higher levels of TC, LDL-C and HDL-C were found in the presence of B1B2 genotype, whereas a higher concentration of all lipid fractions studied showed the men with the B2B2 genotype, who also had the highest % FM.

Conclusions. The results indicate that in obese men TagIB polymorphism may be an independent factor influencing HDL-cholesterol.

Adres do korespondencji: Lucyna Pachocka, Zakład Profilaktyki Chorób Żywieniowo zależnych z Poradnią Chorób Metabolicznych, Instytut Żywności i Żywienia, 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 61/62, tel. +48 22 5509775, e-mail: lpachocka@izz.waw.pl

WSTĘP

Nadmierna kumulacja tkanki tłuszczowej zwłaszcza w okolicy brzusznej jest uznawana za ważny i niezależny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca (ChNS) [3]. Wiąże się ona z rozwojem zaburzeń metabolicznych, w tym zaburzeń produkcji i katabolizmu lipoprotein. U pacjentów z otyłością zazwyczaj dochodzi do wzrostu stężenia triglicerydów i cholesterolu oraz obniżenia stężenia HDL-cholesterolu. Obserwuje się również zmiany w strukturze lipoprotein sprzyjające rozwojowi zmian miażdżycowych.

Obok czynników metabolicznych na poziom i strukturę lipoprotein, w tym lipoprotein o wysokiej gęstości istotny wpływ mają czynniki genetyczne. Dotychczasowe badania sugerują, że polimorfizm TagIB w obrębie genu kodującego białko transportujące estry cholesterolu (CETP), wpływa na poziom cholesterolu w lipoproteinach o wysokiej gęstości, a w efekcie na ryzyko ChNS. Ilość i aktywność CETP zależy w określonym stopniu od struktury genu CETP, determinuje bowiem przenoszenie estrów cholesterolu i triglicerydów między cząsteczkami HDL, a cząsteczkami lipoprotein zawierających apoB, a tym samym stopień akumulacji cholesterolu w cząsteczkach HDL.

Redukcja poziomu frakcji LDL cholesterolu (LDL-C) jest jednym z głównych celów zarówno pierwotnej jak i wtórnej prewencji choroby wieńcowej. Niestety pomimo często skutecznej walki z frakcją LDL-C śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych pozostaje nadal istotna. W poszukiwaniu kolejnych celów terapeutycznych naukowcy coraz więcej uwagi poświęcają frakcji HDL-C. W badaniach epidemiologicznych wykazano odwrotną zależność pomiędzy poziomem HDL cholesterolu, a ryzykiem sercowo-naczyniowym [10].

Obecnie przedmiotem zainteresowania badaczy jest poznanie genów regulujących metabolizm lipidów [14]. W naszym badaniu zainteresowaliśmy się białkiem transportującym estry cholesterolu CETP, który pośredniczy zarówno w transporcie estrów cholesterolu z cząsteczek HDL na pozostałe lipoproteiny, jak i w zwrotnym transporcie triglicerydów z lipoprotein zawierających apo B na HDL-C [4]. W związku z powyższym, celem niniejszych badań była ocena wybranych parametrów gospodarki lipidowej w zależności od wariantu polimorficznego genu CETP u pacjentów z nadwagą i otyłością.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 73 osoby (42 kobiety i 31 mężczyzn) w wieku 24-68 lat z nadwagą i otyłością. Projekt badań został pozytywnie zaopiniowany przez Komisję

Bioetyczną przy Instytucie Żywności i Żywienia w Warszawie. Dobór pacjentów odbywał się na podstawie badania kwalifikacyjnego z uwzględnieniem ogólnego stanu zdrowia. Badana grupa obejmowała pacjentów z wykluczeniem osób z chorobami nerek i wątroby przebiegającymi ze zmianami w stanie uwodnienia organizmu, osób przyjmujących leki odwadniające oraz z cukrzycą typu 1.

U każdego z badanych wykonano zgodnie z zaleceniami [7] pomiary antropometryczne (wysokości i masy ciała, obwodów talii i bioder), badanie składu ciała metodą bioelektrycznej impedancji aparatem firmy Akern wykorzystującym prąd o częstotliwości 50 kHz. Typ otyłości oceniano na podstawie wskaźnika WHR (*waist hip ratio*) - obwód talii/obwód bioder [7, 16].

U wszystkich badanych pobrano ok. 10 ml krwi z żyły łokciowej na czczo. W surowicy krwi oznaczono stężenie triglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (TC) oraz cholesterolu w lipoproteinach o wysokiej gęstości (HDL-C) stosując metody enzymatyczne z wykorzystaniem zestawów odczynników firm Johnson & Johnson. Zawartość cholesterolu w lipoproteinach o niskiej gęstości (LDL) została obliczona według wzoru *Friedewalda* [9].

Do analiz DNA wykorzystano krew obwodową pobraną na EDTA. Genomowe DNA izolowano za pomocą zestawu kolumnkowego DNA blood mini (A&A Biotechnology, Gdynia, Polska). Polimorfizm TagIB genu CETP analizowano za pomocą techniki PCR-RFLP (*Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism*- Polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych), z użyciem starterów: 5'-CAC ACC ACT GCC TGA TAA CC-3' oraz 5-'GTG ACC CCC AAC ACC AAA TA-3' [15]. Produkt reakcji PCR poddano trawieniu enzymem restrykcyjnym Taq I (Roche Diagnostics, Germany) przez 1 godzinę w temperaturze 65°C, a następnie rozdzielano na 2% żelu agarozowym barwionym bromkiem etydyny. Genotyp B1B1 rozpoznawano gdy w obrazie elektroforetycznym stwierdzono obecność dwóch prążków o wielkości 415 i 90 pz, genotyp B2B2 stwierdzano przy obecności prążka o wielkości 505 pz, zaś genotyp B1B2 przy obecności trzech prążków o wielkości 505, 415 i 90 pz. Wyniki badań poddano analizie statystycznej przy użyciu programu *Statistica*.

WYNIKI

Charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli 1. Badane kobiety charakteryzowały się niskim stężeniem triglicerydów (77% wykazywało stężenie poniżej 1,7 mmol/dL). W grupie mężczyzn niskie stężenie triglicerydów posiadało 57% badanych. Niskie stężenie HDL cholesterolu tzn. poniżej 40 mg/dL stwierdzono

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy
Characteristics of the study group

	Ogółem n=73		Kobiety n=42		Mężczyźni n=31		P (K – M)
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	
Wiek [lata]	50,6	11,35	51,5	12,21	49,5	10,16	NS
TG [mmol/dl]	1,6	0,89	1,4	0,63	1,9	1,08	0,0096
TC [mg/dl]	196,9	41,21	206,1	33,48	184,8	47,50	0,0282
HDL-C [mg/dl]	53,8	15,99	61,1	16,27	44,1	9,05	0,0000
LDL-C [mg/dl]	116,0	34,44	121,0	27,94	109,1	41,26	NS
Masa ciała [kg]	102,5	20,61	92,2	15,42	116,3	18,67	0,0000
BMI [kg/m ²]	35,9	5,72	34,8	5,60	37,3	5,64	NS
Talia [cm]	111,0	15,75	104,0	12,66	120,4	14,74	0,0000
WHR	0,93	0,08	0,88	0,06	0,99	0,06	0,0000

WHR- wskaźnik talia/biodra

u 32,2% badanych mężczyzn, natomiast w grupie kobiet niskie tzn. poniżej 50 mg/dL stężenie HDL zaobserwowano u 26,2% badanych. Wartość wskaźnika BMI w grupie kobiet była nieco niższa niż w grupie mężczyzn (34,8 vs. 37,3). Otyłość androidalną stwierdzono u 90,4% kobiet oraz 48,4% mężczyzn (Tab. 1).

W badanej grupie dominowały heterozygoty B1B2 względem polimorfizmu TagIB genu CETP. Częstość tego genotypu wynosiła ogółem 45,2% (Tab. 2). Homozygoty B2B2 stanowiły zaś 20,6% badanych.

Tabela 2. Rozkład genotypów w obrębie polimorfizmu TagIB genu CETP u badanych pacjentów.
The distribution of genotypes within the CETP gene polymorphism in TagIB patients.

Genotyp	B1B1	B1B2	B2B2
Ogółem (n=73)	25	33	15
(%)	34,2	45,2	20,6
Kobiety (n=42)	14	18	10
(%)	33,3	42,9	23,8
Mężczyźni (n= 31)	11	15	5
(%)	35,5	48,4	16,1

Porównanie stężeń lipidów w zależności od genotypu w obrębie polimorfizmu TagIB genu CETP (tab. 3) wykazano, iż średnie stężenie cholesterolu i triglicerydów były nieco wyższe u pacjentów z genotypem B2B2 niż u pacjentów z pozostałymi genotypami. Ponadto obecność alleli B2 wiązała się ze wzrostem stężenia cholesterolu. U heterozygot B1B2 stężenie HDL-cholesterolu było o 10,5% wyższe niż u homozygot B1B1.

Nie zaobserwowano natomiast różnic w wartościach badanych wskaźników antropometrycznych i zawartości tkanki tłuszczowej między nosicielami różnych genotypów (Tab. 4).

Powyższe zależności analizowano także oddzielnie w grupie kobiet i mężczyzn (Tab. 5 i 6). Wśród mężczyzn obecność allela B2 wiązała się ze wzrostem cholesterolu w surowicy, LDL-cholesterolu oraz HDL-cholesterolu, a najwyższe stężenie tych parametrów obserwowano u homozygot B2B2. Podobnej tendencji nie zaobserwowano natomiast w badanej grupie kobiet. Wśród kobiet analogicznie stężenie omawianych parametrów stwierdzono u homozygot B1B1 i homozygot B2B2.

DYSKUSJA

Ocena poziomu HDL w oparciu o oznaczenie stężenia HDL-cholesterolu jest ważnym elementem oceny ryzyka choroby niedokrwiennej serca (ChNS). Dobrze udokumentowano bowiem istnienie odwrotnej zależności między stężeniem HDL-cholesterolu a częstością niedokrwiennej choroby serca. Wzrost ryzyka ChNS związany z niskim HDL-cholesterolem jest niezależny od stężenia cholesterolu całkowitego i obecności innych czynników ryzyka [17]. Ponadto wzrost poziomu HDL-cholesterolu w istotny sposób modyfikuje ryzyko wystąpienia incydentu klinicznego. Badania PROCAM wykazały, że ocena ryzyka wień-

Tabela 3. Stężenie lipidów u pacjentów z określonymi genotypami w obrębie polimorfizmu TagIB genu CETP
Lipid levels in patients with certain genotypes within the CETP gene polymorphism TagIB

	B1B1 n=25	SD	B1B2 n=33	SD	B2B2 n=15	SD	P
Wiek [lata]	51,4	10,58	51,5	11,99	47,3	11,28	NS
TG [mmol/dl]	1,6	0,74	1,5	0,77	1,8	1,29	NS
TC [mg/dl]	190,3	40,59	199,5	40,62	202,1	44,87	NS
HDL-C [mg/dl]	50,3	13,73	56,2	18,92	54,1	11,53	NS
LDL-C [mg/dl]	113,3	37,36	116,7	33,55	119,1	33,51	NS

Tabela 4. Wybrane parametry antropometryczne oraz %FM i %TBW u pacjentów w zależności od genotypu TaqIB.
Selected anthropometric parameters and % FM and % TBW in studied subjects in relation to genotype TaqIB

	B1B1 n=25	SD	B1B2 n=33	SD	B2B2 n=15	SD	P
masa ciała [kg]	101,6	19,16	104,0	23,51	100,5	16,73	NS
BMI [kg/m ²]	36,0	5,79	36,3	6,34	34,7	4,10	NS
Talia [cm]	110,2	16,30	112,0	17,69	109,8	10,00	NS
WHR	0,92	0,08	0,93	0,08	0,92	0,09	NS
%FM	36,3	10,62	35,6	9,35	38,3	7,06	NS
%TBW	47,2	7,26	48,3	6,25	45,4	4,85	NS

Tabela 5. Zależność w stężeniach lipidów, parametrach antropometrycznych i składzie ciała w odniesieniu do genotypu TaqIB w grupie kobiet
Dependence on lipid concentrations, anthropometric parameters and body composition according to genotype TaqIB in females

	B1B1 n=14	SD	B1B2 n=18	SD	B2B2 n=10	SD	P
Wiek [lata]	51,5	11,7	52,4	12,83	49,7	12,80	NS
TG [mmol/dl]	1,3	0,4	1,4	0,79	1,4	0,57	NS
TC [mg/dl]	200,5	29,2	215,4	36,39	196,8	32,13	NS
HDL [mg/dl]	57,6	11,3	65,9	20,21	57,0	12,30	NS
LDL [mg/dl]	119,8	31,1	125,0	29,44	115,5	21,76	NS
masa ciała [kg]	91,5	17,1	93,1	16,52	91,7	11,95	NS
BMI [kg/m ²]	34,8	5,9	35,0	6,30	34,5	4,26	NS
Talia [cm]	102,5	13,5	104,6	14,43	105,1	8,35	NS
WHR	0,88	0,1	0,87	0,06	0,89	0,08	NS
%FM	42,8	6,8	41,2	7,89	42,3	4,75	NS
%TBW	42,9	4,6	44,5	5,38	42,6	3,04	NS

Tabela 6. Zależność w stężeniach lipidów, parametrach antropometrycznych i składzie ciała w odniesieniu do genotypu TaqIB u mężczyzn
Dependence on lipid concentrations, anthropometric parameters and body composition according to genotype TaqIB in males

	B1B1 n=11	SD	B1B2 n=15	SD	B2B2 n=5	SD	P
Wiek [lata]	51,3	9,47	50,5	11,25	42,4	5,68	NS
TG [mmol/dl]	1,9	0,90	1,6	0,75	2,5	1,99	NS
TC [mg/dl]	178,1	49,68	180,3	38,02	212,8	67,17	NS
HDL [mg/dl]	41,6	11,31	44,6	7,49	48,2	7,76	NS
LDL [mg/dl]	105,5	43,8	106,7	36,41	128,0	57,43	NS
masa ciała [kg]	114,5	13,21	117,1	24,41	118,1	8,75	NS
BMI [kg/m ²]	37,6	5,52	37,8	6,25	35,0	4,22	NS
Talia [cm]	120,0	14,2	121,0	17,43	119,2	5,26	NS
WHR	0,98	0,08	1,00	0,04	1,00	0,05	NS
%FM	27,2	7,95	28,8	5,84	30,2	1,85	NS
%TBW	53,3	5,82	53,0	3,41	51,1	1,34	NS

cowego wymaga uwzględnienia HDL-cholesterolu [2]. Powszechnie uznaje się, że niskie stężenie HDL-cholesterolu to czynnik zwiększający, a wysokie stężenie HDL-cholesterolu to czynnik zmniejszający ryzyko rozwoju miażdżycy i powstających na jej tle chorób układu krążenia. Poznanie czynników modyfikujących metabolizm, a w efekcie poziom HDL-cholesterolu jest ważnym elementem w podejmowaniu efektywnych działań zmierzających do wzrostu antyaterogennego działania tych lipoprotein, co w obrazie lipoprotein osocza winno wiązać się ze wzrostem lub co najmniej

zahamowaniem spadku stężenia HDL-cholesterolu. Do czynników, które w istotny sposób mogą determinować efektywność podejmowanych działań terapeutycznych i profilaktycznych zmierzających do wzrostu stężenia HDL-cholesterolu i obniżenia ryzyka ChNS należą czynniki środowiskowe, metaboliczne i genetyczne. Niektórzy badacze uzależniają wręcz ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego od nadwagi i otyłości – twierdząc, że już po 25 roku życia każdy kilogram przyrostu masy ciała powyżej wagi należy powoduje konkretny stopień wzrostu ryzyka zawału

mięśnia sercowego, czy udaru mózgu [5, 6, 13]. Badanie IDEA przedstawiło relację pomiędzy występowaniem schorzeń sercowo-naczyniowych a otyłością brzuszną i BMI. Analiza wykazała, że otyłość brzuszna i BMI niezależnie od siebie wiążą się z chorobą sercowo-naczyniową (CVD). Istnieją także dowody, że otyłość brzuszna sama w sobie łączy się z ryzykiem CVD bez względu na wpływ wskaźnika BMI czy wiek osoby badanej [17]. Enzymem warunkującym przenoszenie estrów cholesterolu, triglicerydów oraz fosfolipidów jest białko CETP. Jego rola w aterogenezie jest dyskusyjna. Stwierdzono, że brak lub zaburzona funkcja CETP zaburza wydalanie nadmiaru cholesterolu i tą drogą przyczynia się do rozwoju miażdżycy [12].

Dotychczasowe obserwacje wykazały, że polimorfizm TagIB genu kodującego białka przenoszące estry cholesterolu (CETP) może wpływać na poziom HDL, efektywność zwrotnego transportu cholesterolu, jak i ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Nosiciele allele B2 charakteryzują się zazwyczaj wyższym stężeniem HDL-cholesterolu niż homozygoty B1B1. Zaobserwowano również, iż genotyp B1B1 może wiązać się ze wzrostem ryzyka ChNS [11, 18]. Jednak wyniki dotychczasowych badań nie są jednoznaczne. W jednym z badań obejmującym osoby rasy białej allele B2 związany był z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym pomimo wyższego poziomu HDL [8]. Siła wpływu obecności określonych wariantów genetycznych może jednak zależeć od obecności innych zarówno genetycznych jak i metabolicznych czynników ryzyka. Otyłość i nadmierna kumulacja brzusznej tkanki tłuszczowej wiąże się z zaburzeniem struktury i metabolizmu HDL. Brak jest jednak dostatecznej liczby danych określających relacje między obecnością specyficznych wariantów genetycznych, a stężeniem HDL-cholesterolu u pacjentów z otyłością.

W niniejszym badaniu zaobserwowano, iż w grupie otyłych mężczyzn obecność allele B2 wiąże się ze wzrostem stężenia HDL-cholesterolu. Toteż najwyższe stężenie HDL-cholesterolu obserwowano u homozygot B2B2, a najniższe u homozygot B1B1. Zależności takiej nie stwierdzono natomiast w badanej grupie otyłych kobiet. Jednocześnie nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie ocenianych parametrów antropometrycznych między nosicielami określonych wariantów genetycznych. Uzyskane wyniki wskazują, że u otyłych mężczyzn polimorfizm TagIB może być niezależnym czynnikiem wpływającym na stężenie HDL-cholesterolu. Niezbędne są jednak dalsze badania dokumentujące siłę tej zależności i jej potencjalny wpływ na ryzyko choroby niedokrwiennej serca u otyłych mężczyzn.

PIŚMIENNICTWO

1. *Arai Y., Hirose N., Yamamura K., Nakazawa S., Shimizu K., Takayama M., Ebihara Y., Homma S., Gondo Y., Masui Y., Inagaki H.*: Deficiency of cholesteryl ester transfer protein and gene polymorphisms of lipoprotein. *J Mol Med* 2003, 81, 102–109.
2. *Assmann G., Cullen P., Schulte H.*: Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002, 105, 22, 310-315.
3. *Balkau B., Deanfield J. E., Després J.P., Bassan J.P., Fox K.A.A., Smith S. C., Barter P., Tan Ch. E., Van Gaal L., Wittchen H. U., Massien C., Haffner S.M.*: International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation*. 2007, 116(17), 1942–1951.
4. *Barter P. J., Brewer H. B. Jr, Chapman M. J., Hennekens C. H., Rader D. J., Tall A. R.*: Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003, 23 (2), 160-167.
5. *Braszkiewicz M.*: Dysfunkcyjna tkanka tłuszczowa w chorobach serca i nerek; *Kardiologia na co dzień* 2009, 4 (1), 43–45.
6. *Chrostowska M., Szyndler A.*: Kardiologia Farmakologiczne leczenie otyłości. *Kardiologia na co dzień* 2007, 3 (2), 89–9.
7. *De Groot L. C., Sette S., Zajkás G., Carbajal A., Amorim J. A.*: Nutritional status: anthropometry. *Euronut SENECA investigators. Eur. J. Clin. Nutr.* 1991, 45, 3, 31.
8. *Dullaart RP, Sluiter WJ.*: Common variation in the CETP gene and the implications for cardiovascular disease and its treatment: an updated analysis. *Pharmacogenomics*. 2008 Jun 9(6), 747-763.
9. *Friedewald W.T., Levy R. I. & Fredrickson D. S.*: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972, 18, 499–502.
10. *Hachem H., Faure G., Ghalim N., Puchas P., Fruchart J. C., Soula G.*: Quantitative abnormalities of lipoprotein particles in multiple myeloma. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1987, 25, 675-679.
11. *Hsieh M. C., Chen C. C., Wang J. Y., Chong I. W., Yhe C. J., Shin S. J., Lin S. R.*: Cholesteryl Ester Transfer Protein B1B1 Genotype Is Associated with a Parental History of Cardiovascular Diseases in Taiwanese People *Med Princ Pract* 2008,17, 143–148
12. *Iso H., Folsom A.R., Wu K. K., Finch A., Munger R. G., Sato S., Shimamoto T., Terao A., Komachi Y.*: Hemostatic variables in Japanese and Caucasian men: Plasma fibrinogen, factor VIIc, factor VIIIc, and Von Willebrand factor and their relations to cardiovascular disease risk factors. *Am. J. of Epidemiology* 1989, 130, 925-934.
13. *Kocięcki M.*: Zespół metaboliczny w roku 2006. *Przegl Kardiodiabetolog.* 2006, 1, 55–60.
14. *Lira M. E., Lloyd D. B., Hallowell S., Milos P. M., Thompson J. F.*: Highly polymorphic repeat region

- in the CEPT promoter induces unusual DNA structure. *Biochim. Biophys. Acta*, 2004, 1-3, 38-45.
15. *Mohrschladt M. F., van der Sman-de Beer F., Hofman M. K., van der Krabben M., Westendorp R. G., Smelt A. H.*: TaqIB polymorphism in CETP gene: the influence on incidence of cardiovascular disease in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Eur. J. of Human Genetics* 2005, 13, 877–882.
16. *Mueller W. H., Meininger J. C., Liehr P. et al.*: Conicity: a new index of body fat distribution – what does it tell us? *Am. J. Human Biol.* 1996, 8, 489.
17. *Nofer J.R.*: Rola lipoprotein wysokiej gęstości (HDL) w miażdżycy. *Kardiologia zapobiegawcza II* pod red. *Naruszewicz M.*, Medical Education, Warszawa 2007, wyd. 2, 101-102.
18. *Sy R. G., Cutiongco E. M., Punzalan F. E., Santos R. S., Geronimo F. R., Tangco R. V.*: Human cholesteryl ester transfer protein (TaqIB) polymorphism among Filipinos with cardiovascular risk factors. *J Atheroscler Thromb.* 2007 Jun 14(3), 116-121.

Otrzymano: 12.10.2011

Zaakceptowano do druku: 06.03.2012