



**GENY  
A REAKCJA  
NA UTRATĘ  
TKANKI  
TŁUSZCZOWEJ  
SPOWODOWANĄ  
ĆWICZENIAMI  
AEROBOWYMI  
WŚRÓD SPORTOWCÓW  
I OSÓB NIETRENUJĄCYCH**

ALEKSANDRA BOJARCZUK  
PAWEŁ GOZDOWSKI

ARCHAEGRAPH  
*Wydawnictwo Naukowe*

GENY A REAKCJA  
NA UTRATĘ TKANKI TŁUSZCZOWEJ  
SPOWODOWANĄ ĆWICZENIAMI  
AEROBOWYMI WŚRÓD SPORTOWCÓW  
I OSÓB NIETRENUJĄCYCH

ALEKSANDRA BOJARCZUK  
PAWEŁ GOZDOWSKI



**GENY  
A REAKCJA  
NA UTRATĘ  
TKANKI  
TŁUSZCZOWEJ  
SPOWODOWANĄ  
ĆWICZENIAMI  
AEROBOWYMI  
WŚRÓD SPORTOWCÓW  
I OSÓB NIETRENUJĄCYCH**

ALEKSANDRA BOJARCZUK  
PAWEŁ GOZDOWSKI

ARCHAEGRAPH  
*Wydawnictwo Naukowe*

AUTORZY:

ALEKSANDRA BOJARCZUK

FACULTY OF PHYSICAL EDUCATION, GDANSK UNIVERSITY OF PHYSICAL EDUCATION AND SPORT,  
GDANSK 80-336, POLAND

PAWEŁ GOZDOWSKI

INSTITUTE OF SPORT SCIENCES, THE JERZY KUKUCZKA ACADEMY OF PHYSICAL EDUCATION,  
KATOWICE 40-065, POLAND

RECENZJA

PROF. DR HAB. ADAM MASZCZYK

SKŁAD I PROJEKT OKŁADKI

KAROL ŁUKOMIAK

© COPYRIGHT BY AUTHORS & ARCHAEGRAPH

ISBN: 978-83-67959-25-4

WERSJA ELEKTRONICZNA DOSTĘPNA NA STRONIE INTERNETOWEJ WYDAWCY:

[www.archaeograph.pl](http://www.archaeograph.pl)

ARCHAEGRAPH  
*Wydawnictwo Naukowe*

ŁÓDŹ, LISTOPAD 2023

# SPIS TREŚCI

<b>Wstęp</b> .....	7
<b>Genom człowieka</b> .....	8
<b>Ekspresja genów</b> .....	10
<b>Zróźnicowanie genetyczne populacji</b> .....	13
<b>Znaczenie biologiczne SNP</b> .....	15
Nomenklatura polimorfizmów genetycznych.....	17
Wpływ SNP na fenotyp.....	17
<b>Otyłość i Bilans Energetyczny</b> .....	19
Związek między składem ciała a aktywnością fizyczną.....	19
Skład ciała a genetyka.....	23
<b>Wprowadzenie do genetyki sportowej i genetyki otyłości</b> .....	25
Podejścia eksperymentalne w genetyce sportowej i otyłości.....	28
Badania skojarzeniowe genów kandydujących.....	29
Trening aerobowy.....	34
<b>Geny a odpowiedź na trening aerobowy</b> .....	37
Warianty genów: Związek z odpowiedzią na ćwiczenia aerobowe.....	40
<i>ACE</i> Alu I/D.....	41
<i>ACSL1</i> rs6552828.....	42
<i>AMPD1</i> rs17602729.....	42
<i>APOE</i> rs7412 i rs429358.....	43
<i>CAMTA1</i> rs884736.....	43
<i>CD44</i> rs353625.....	43
<i>CKM</i> rs8111989.....	44

<i>DAAMI</i> rs1956197.....	45
<i>NDN</i> rs824205.....	45
<i>BIRC7</i> rs6090314.....	45
<i>RGS18</i> rs10921078.....	46
<i>RYR2</i> rs7531957.....	46
<i>ZIC4</i> rs11715829.....	46
Geny a indywidualna reakcja na utratę tkanki tłuszczowej spowodowaną ćwiczeniami.....	46
Warianty genetyczne i utrata tkanki tłuszczowej indukowana aktywnością fizyczną.....	50
Gen <i>FTO</i> .....	50
Gen <i>MC4R</i> .....	51
Geny <i>PPARG</i> , <i>PPARD</i> i <i>PPARGCIA</i> .....	52
Geny <i>LEP</i> i <i>LEPR</i> .....	55
Gen <i>ADIPOQ</i> .....	56
Geny <i>ADRB2</i> i <i>ADRB3</i> .....	57
Gen <i>INSIG2</i> .....	59
Gen <i>ACSL1</i> .....	60
Gen <i>FABP2</i> .....	60
Wpływ czynników genetycznych na różnice międzypersoniczne w procesie utraty tkanki tłuszczowej indukowanym wysiłkiem fizycznym.....	61
Warianty genetyczne i ich związki z odpowiedzią na ćwiczenia aerobowe.....	63
Badanie asocjacyjne całego genomu (GWAS) i efektywność utraty tkanki tłuszczowej indukowanym wysiłkiem fizycznym.....	64
<b>Wnioski końcowe</b> .....	70
<b>Bibliografia</b> .....	72

## WSTĘP

Ćwiczenia aerobowe to dobrze znana i skuteczna metoda utraty tkanki tłuszczowej oraz poprawy funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego. Jednak różne osoby często reagują różnie na ten sam program ćwiczeń. Niektórzy mogą doświadczyć znacznej utraty tkanki tłuszczowej, podczas gdy inni widzą ograniczone efekty. Ta zróżnicowana reakcja doprowadziła naukowców do zainteresowania rolą genetyki w określaniu, jak nasz organizm reaguje na ćwiczenia aerobowe. W ostatnich latach badania ujawniły złożoną interakcję między genami a reakcją na utratę tkanki tłuszczowej wywołaną ćwiczeniami aerobowymi. Niniejsza monografia ma na uwadze przybliżyć związek między genami a skutecznością ćwiczeń aerobowych i efektywnością utraty tkanki tłuszczowej. Czynniki genetyczne wpływają na reakcje organizmu, w tym u rekreacyjnych i zawodowych sportowców, na utratę tkanki tłuszczowej w wyniku ćwiczeń aerobowych. Zmienne genetyczne mogą wpływać na efektywność spalania tłuszczu podczas ćwiczeń, co może przekładać się na skład ciała i poziom sprawności fizycznej.



# GENOM CZŁOWIEKA

Genom to kompletna informacja genetyczna żywego organizmu, przecho-  
wywana w jądrze komórkowym. W przypadku większości eukariontów, w tym  
ludzi, zakodowana jest ona w sekwencji DNA. Sekwencja ta składa się z czterech  
różnych nukleotydów. Każdy z nich zbudowany jest z podjednostki cukrowej-  
2'-deoksyrybozy, grupy fosforanowej oraz jednej z czterech zasad azotowych:  
adeniny (A), tyminy (T), cytozyny (C) i guaniny (G). Nukleotydy połączone  
wiązaniami fosfodiesterowymi tworzą pojedynczą nić DNA (np. AAGGCT). Każ-  
da zasada azotowa łączy się wiązaniami wodorowymi z odpowiadającą jej zasadą  
komplementarną- A zawsze łączy się z T, podczas gdy C zawsze łączy się z G.  
Dzięki temu pojedynczy łańcuch DNA jest połączony z komplementarnym łań-  
cuchem DNA tworząc podwójną helisę DNA. Nawinięty na histony DNA two-  
rzy nukleosomy. Każdy nukleosom zawiera osiem białek histonowych, na które  
dwukrotnie nawinięty jest DNA. Kolejny poziom organizacji DNA stanowi  
solenoid, natomiast najbardziej zwarta forma upakowania to chromosom metafa-  
zowy. Jest to wysoce skondensowana struktura, która formuje się podczas podzia-  
łu jądra komórki. Kariotyp człowieka, czyli kompletny zestaw chromosomów,  
zawiera 22 pary autosomów i dwa chromosomy płci (allosomy). Każdy zdrowy  
człowiek dziedziczy połowę genomu od ojca (22 autosomy i jeden chromosom  
płci – X lub Y) oraz połowę od matki (22 autosomy i jeden z dwóch chromoso-  
mów X). Chromosom Y jest dużo mniejszy niż chromosom X, a kodowane w nim  
geny odpowiadają głównie za determinację płci męskiej. Wyrównanie poziomu  
produktów genów położonych w chromosomach X i Y u kobiet i mężczyzn jest  
możliwe dzięki zjawisku kompensacji dawki. Polega ono na wyciszeniu ekspresji  
genów znajdujących się w jednym z dwóch chromosomów X u zdrowych kobiet,  
a proces ten nazywany jest inaktywacją chromosomu X [1]. Poza genomem ją-  
drowym, materiał genetyczny człowieka obejmuje także genom mitochondrialny  
(mtDNA). Są to dwuniciowe, kolisty cząsteczki DNA o długości 16 569 par

zasad, znajdujące się w mitochondriach w wielu kopiach. Genom mitochondrialny zawiera 13 regionów kodujących białka, 22 geny kodujące transportujące RNA, czyli tRNA oraz 2 geny rybosomalnego RNA, czyli rRNA [2]. mtDNA dziedziczony jest w większości przypadków wyłącznie w linii matki, z wyjątkiem sytuacji, w których dochodzi do tzw. przecieku ojcowskiego [3].

Jednym z kluczowych etapów badań genomu człowieka było powstanie konsorcjum projektu poznania ludzkiego genomu. Human Genome Project realizowany w latach 1990-2003 opierał się na międzynarodowej współpracy, która miała na celu dostarczenie badaczom podstawowych informacji na temat sekwencji genomu ludzkiego [4,5]. Od tamtej pory, naukowcy zgodzili się używać jednej "referencyjnej" sekwencji genomu ludzkiego wygenerowanej podczas realizacji Projektu. Dostępność wersji roboczych sekwencji, które po raz pierwszy przedstawiły ogólny obraz genomu ludzkiego w 2001 roku [4,5], a następnie dostępność prawie kompletnej sekwencji genomu ludzkiego (dzięki działalności Międzynarodowego Konsorcjum Sekwencjonowania Genomu Człowieka, 2004) [6], umożliwiły badanie odchyleń od sekwencji referencyjnej i zgłębianie różnic międzyosobniczych na poziomie DNA [7]. Od tego czasu wykazano, że genomy ludzkie różnią się od siebie na wiele sposobów, np. zmianą pojedynczej zasady lub zmianą fragmentu DNA składającego się z tysięcy zasad. Obecnie badania nad różnicami międzyosobniczymi na poziomie DNA zostały znacznie ułatwione dzięki innym ważnym projektom, które nastąpiły po Human Genome Project, takim jak Międzynarodowy Projekt HapMap, Projekt 1000 Genomów i podobne konsorcja. Celem tych badań jest mapowanie wzorców różnorodności genetycznej w genomie ludzkim i tym samym stworzenie odniesienia do badań związanych z genetycznymi skojarzeniami. Na przykład Projekt 1000 Genomów, realizowany od 2008 do 2015 roku, pozwolił na wygenerowanie zbioru danych zawierających informacje o 2504 osobach z 26 populacji. Tym samym utworzono największy publicznie dostępny katalog ludzkiej różnorodności genetycznej i danych genotypowych [8]. Sekwencjonowanie genomu ludzkiego ujawniło, że sekwencja DNA jest w ponad 99% identyczna u różnych osób. Z tego względu niewielki ułamek genomu ludzkiego (ok. 0.1%) może być odpowiedzialny za szeroką różnorodność fenotypową obserwowaną w populacji [6,9].

## EKSPRESJA GENÓW

Ludzki genom zawiera ponad 3 miliardy par zasad azotowych, natomiast tylko około 5% stanowią regiony kodujące. Gen to określony odcinek DNA kodujący informację biologiczną w postaci RNA i/lub białka. Ekspresja genów to proces, podczas którego, w odpowiedzi na odpowiedni sygnał, dochodzi do przekształcenia określonych sekwencji DNA (genów) w cząsteczki informacyjnego RNA, czyli mRNA (transkrypcja), a następnie syntezy sekwencji aminokwasów na matrycy mRNA w celu produkcji funkcjonalnego białka (translacja). Innymi słowy, ekspresja genów to „odkodowanie” informacji genetycznej z jądra komórkowego w celu utworzenia funkcjonalnych produktów genów [10].

Każda komórka reguluje, kiedy i które geny ulegną ekspresji, ile białek zostanie wytworzonych, oraz kiedy należy zakończyć produkcję białek, jeśli przestają być potrzebne. Mechanizm regulacji ekspresji genów jądrowych u organizmów eukariotycznych jest kontrolowany na różnych etapach, począwszy od dostępności DNA, poprzez syntezę mRNA, aż po translację i modyfikacje potranslacyjne białek [11].

Pierwszym etapem kontroli ekspresji genów jest kontrola epigenetyczna. Modyfikacje epigenetyczne kontrolują ekspresję genów, różnicowanie i rozwój komórek, a wyrazem tych modyfikacji są indywidualne różnice międzyosobnicze dotyczące nawet par bliźniąt jednojajowych. Modyfikacje epigenetyczne polegają na dodaniu specyficznych znaczników bez konieczności zmiany sekwencji nukleotydowej. Zmiany przekształcają strukturę chromatyny tak, że geny mogą zostać aktywowane lub dezaktywowane poprzez modyfikacje potranslacyjne histonów wpływające na dostępność/remodelowanie chromatyny- transkrypcja może zajść tylko w rozluźnionych regionach chromatyny. Oprócz zmian w strukturze chromatyny, przykładem modyfikacji epigenetycznej są metylacje DNA. Wykazano, że trening aerobowy prowadzi do przebudowy białek w mięśniach szkieletowych i stymuluje wiele kroków molekularnych, w tym metylację DNA [12]. Transkrypcja

z kolei jest kluczowym punktem kontroli wielu genów. Z kolei zmiana stopnia upakowania chromatyny ułatwia przyłączenie się kompleksów transkrypcyjnych, umożliwiając ekspresję genów. Skondensowana chromatyna stanowi przeszkodę dla czynników transkrypcyjnych, jak również dla polimeraz DNA i RNA, co prowadzi do ograniczenia aktywności transkrypcji [13]. Ćwiczenia fizyczne prowadzą do zwiększonej szybkości transkrypcji genów kodujących białka strukturalne, białka transportowe i enzymy [14]. Wynika to głównie z większych stężeń czynników transkrypcyjnych w jądrze lub ze zmian strukturalnych w obrębie czynników transkrypcyjnych [15]. Kolejny, trzeci etap, to obróbka RNA. Podczas transkrypcji prekursor mRNA uzyskuje specyficzną strukturę-kap. W przeciwieństwie do mRNA i niektórych małych jądrowych RNA (snRNA, ang. small nucleus RNA), tRNA oraz rRNA nie otrzymują kapów. Kapy wpływają na stabilność cząsteczek mRNA i dodatkowo, stymulują translację mRNA prowadzoną przez eukariotyczne systemy syntezy białek [16]. Kontrola ekspresji genów polega również na dodaniu ogona poli-A chroniącego przed degradacją, np. wynikającą z działania enzymów. Obróbka RNA obejmuje też splicing RNA. Umożliwia on produkcję wielu izoform białek z jednego genu poprzez usunięcie intronów (sekwencji niekodujących) z pre-mRNA i łączenie różnych eksonów (sekwencji kodujących). W czwartym etapie regulacji ekspresji genów dochodzi do przemieszczenia RNA z jądra do cytoplazmy. RNA, które zostało przetworzone, opuszcza jądro komórkowe przez otwory w otoczce jądrowej. Piąty etap koncentruje się na degradacji RNA. Długość życia cząsteczki mRNA w cytoplazmie wpływa na ilość wytworzonego z niej białka. RNA ma stosunkowo krótki okres półtrwania i ulega degradacji pod wpływem rybonukleaz lub jest regulowane przez małe cząsteczki RNA (miRNA), które prowadzą do jej rozkładu. Produkty degradacji RNA mogą być używane ponownie do tworzenia nowych cząsteczek kwasów nukleinowych [11]. Szósty etap kontroli ekspresji genów wiąże się z translacją. Podczas translacji, która stanowi ważny krok w ekspresji genów, mRNA jest "czytane" zgodnie z kodem genetycznym, który przekształca sekwencję DNA na sekwencję aminokwasów w białkach. W sekwencjach kodujących białka, każda trójka nukleotydów- tzw. kodon - koduje 1 konkretny aminokwas, który będzie tworzył łańcuch peptydowy. Sekwencja mRNA jest zatem używana jako matryca do złożenia, w odpowiedniej kolejności, łańcucha aminokwasów, które tworzą białko. Translacja mRNA na białko odbywa się w cytoplazmie lub retikulum endoplazmatycznym z udziałem rRNA i tRNA. Wiele stanów chorobowych wynika z nieprawidłowej regulacji syntezy białek. Regulacja ekspresji ma miejsce na różnych etapach translacji. Kontrola translacyjna zarządza efektywnością mRNA

i odgrywa istotną rolę w modyfikowaniu ekspresji wielu genów, które reagują na endogenne lub egzogenne sygnały, takie jak dostępność składników odżywczych, hormony lub stres [17]. Zmiany w tempie translacji są też istotnym punktem kontrolnym ekspresji genów również w wyniku ćwiczeń. Ilość wielu białek mięśniowych wzrasta w wyniku ćwiczeń, bez odpowiedniego wzrostu ilości cząsteczek mRNA, co wskazuje na zwiększenie tempa translacji lub zmniejszenie tempa degradacji białek [15]. Wykazano, że regulacja adaptacji organizmu do ćwiczeń jest ściśle związana z translacją białek oraz mechanizmami translacyjnymi [18].

Elementem kontrolnym jest też proteoliza, czyli rozkład białek. Wysiłek fizyczny pobudza proteolizę wskutek przyspieszonych przemian katabolicznych [19].

Na ekspresję genów wpływają też regiony regulatorowe genów [20]. Przykładowo, region 3'UTR (ang. 3' untranslated region) to odcinek genu, który jest transkrybowany do formy mRNA, ale nie podlega translacji, znajduje się w kierunku 3' (czyli "downstream" lub "w prawo") od końca sekwencji kodującej, po kodonie STOP. Ten fragment zawiera regiony regulatorowe, które wpływają na proces poliadenylacji, efektywność translacji i stabilność mRNA [21]. Innymi regionami wpływającymi na ekspresję genów są promotory, enhancery (wzmacniacz transkrypcji), sekwencje wyciszające (silencery), czy izolatory. Wzmacniacze zwiększają aktywność promotora, co prowadzi do zwiększenia ekspresji genów. Z kolei izolatory ograniczają działanie wzmacniaczy. Zmiany w sekwencjach wzmacniaczy, promotorów i izolatorów są związane z ewolucją poziomu aktywności genów [22]. Pojawienie się mutacji w regionie regulacyjnym może doprowadzić do zmiany ramki odczytu, co prowadzi do powstania zupełnie nowego produktu [23].

## ZRÓŻNICOWANIE GENETYCZNE POPULACJI

Cechy fenotypowe odnoszą się do widocznych cech, które są kontrolowane przez geny. Oznacza to, że konkretny zestaw genów ma pewien wpływ na wygląd i cechy danego organizmu. Szacuje się, że tylko 0,1% genomu różni się między poszczególnymi osobami. Jednakże ta niewielka część genomu odpowiada za ogromne zróżnicowanie fenotypowe występujące między ludźmi. Ze względu na ogromny rozmiar ludzkiego genomu, ten niewielki ułamek może zawierać miliony par zasad, które różnią się sekwencją DNA u poszczególnych osób. Choć w przypadku większości tych wariantów DNA nie poznano jeszcze ich funkcjonalnego znaczenia, pewne pojedyncze mutacje mogą stanowić przyczynę zróżnicowania fenotypowego obserwowanego u ludzi. Różnice te mogą dotyczyć m.in. cech morfologicznych, fizjologicznych, cech osobowości, a także predyspozycji sportowych [24]. Dlatego też celem badań jednego z działów genetyki człowieka jest zidentyfikowanie konkretnych różnic w DNA, które wpływają na określony fenotyp. Fenotypy wydajnościowe, takie jak maksymalna siła, sprint, efektywność ruchu i maksymalny pobór tlenu, są bardzo złożonymi cechami. Predyspozycje te są wynikiem ekspresji wielu genów w różnych tkankach oraz wpływu wielu czynników środowiskowych, nie mających podłoża genetycznego [24]. Z perspektywy genetyki na fenotypy mogą wpływać małoskalowe zmiany sekwencji zarówno w regionie regulacyjnym genu, jak i w obrębie sekwencji kodującej. Najprostszy i najczęściej występujący rodzaj zmian genetycznych w ludzkim genomie polega na zmianie pojedynczej pary zasad. Ten rodzaj zmiany może być pojedynczym polimorfizmem nukleotydowym (SNP) (ang. single nucleotide polymorphism) lub mutacją punktową (częstość występowania w populacji < 1%) [25]. Polimorfizm oznacza wariant występujący w populacji częściej niż w 1% przypadków.

Przyjmuje się, że około jeden na 200-300 nukleotydów w sekwencji DNA jest polimorficznych, tzn. że w populacji występuje więcej niż jeden wariant [25].

SNP-y to najbardziej przydatne oraz powszechnie stosowane markery w badaniach genetycznych człowieka [25]. Na przykład, jeśli w hipotetycznej sekwencji "AACGCT" u niektórych ludzi zidentyfikowano nukleotyd A zamiast G, oznacza to, że nukleotyd G jest nukleotydem polimorficznym. Wówczas, alternatywna sekwencja u części populacji to "AACACT." Różne warianty sekwencji, jakie może przyjąć określony polimorfizm nazywane są allelami. Jeżeli osobnik posiada dwa identyczne allele genu, jest homozygotą pod względem cechy warunkowanej przez ten gen. Gdy zaś są to dwa różne allele tego samego genu, mówimy, że jest on heterozygotą pod względem tej cechy. Ze względu na bardzo dużą liczbę SNP-ów, warianty te są oznaczane numerami rozpoczynającymi się od "rs" (np. rs1815739) i katalogowane w publicznej bazie danych dbSNP (baza danych Narodowego Centrum Informacji Biotechnologicznej NCBI). SNP-y, które występują w regionach kodujących mogą wpływać na sekwencję aminokwasów w białku. Może to skutkować zmianą struktury białka lub jego nieprawidłowym fałdowaniem i w konsekwencji prowadzić do całkowitego braku lub znacznego ograniczenia jego aktywności biologicznej. SNP-y występujące w regionach niekodujących mogą mieć fundamentalne znaczenie dla fizjologii organizmu, szczególnie poprzez wpływ na regulację ekspresji genów.

## ZNACZENIE BIOLOGICZNE SNP

Wiadomo, że kiedy wariant występuje u mniej niż 1% populacji, uważa się go za mutację, natomiast kiedy częstość jego występowania przekracza 1%, uważa się go za polimorfizm [26]. Zazwyczaj mutacja ma większy wpływ na funkcje fizjologiczne niż polimorfizm [27]. Niemniej jednak, niektóre SNP-y mają wpływ na metabolizm leków, podczas gdy inne determinują podatność na czynniki środowiskowe, takie jak toksyny, czy ryzyko rozwoju niektórych chorób [28]. SNP-y są uważane za najbardziej przydatne markery do diagnozowania lub prognozowania chorób ze względu na powszechność ich występowania, łatwość analizy, niskie koszty genotypowania oraz możliwość przeprowadzania badań skojarzeń opartych na narzędziach statystycznych i bioinformatycznych [29]. Przykładem korelacji między SNP-em a ryzykiem rozwoju choroby może być wariant rs3024505 w obrębie genu *IL10*, który zasocjowano z podwyższonym indeksem masy ciała (BMI, ang. body mass index) oraz procentową zawartością tkanki tłuszczowej u młodych, zdrowych i aktywnych fizycznie mężczyzn pochodzących z Polski [30]. To, czy ten wariant powinien być uważany za mutację czy polimorfizm, pozostaje kwestią debaty i nie jest przedmiotem niniejszego opracowania. Przykładem korzystnej zmiany tego typu jest SNP rs334. Jest to mutacja w genie kodującym łańcuch  $\beta$ -hemoglobiny, stanowiąca przyczynę anemii sierpowatej [31]. Jednakże rs334 jest klasyfikowany jako SNP, ponieważ częstość występowania jego allelu w populacji wynosi  $>1\%$ . Anemia sierpowata rozwija się u osób, które odziedziczyły dwie kopie tego zmutowanego wariantu (genotyp rs334(TT)) [32].

Fenotypowo choroba objawia się zmianą morfologii erytrocytów, które w obrazie mikroskopowym mają kształt sierpa. Mutacja utrwaliła się w populacjach zamieszkujących m.in. Afrykę i Indie, w których powszechnie dochodziło do zachorowań na malarię, ponieważ zmieniony kształt erytrocytów uniemożliwia zaatakowanie ich przez zarodźca malarii [31]. W przypadku populacji



rozwiniętych krajów, anemia sierpowata jest zazwyczaj rzadko spotykana (mniej niż 1%) [33]. Jest to przykład sytuacji, w której rzadki wariant, powoduje w jednej populacji (kraje rozwinięte) poważną chorobę, kiedy występuje w układzie homozygotycznym, podczas gdy w innej populacji utrwała się jako korzystny polimorfizm w układzie heterozygotycznym [31].

Do niekorzystnych zmian może dochodzić, jeśli SNP występuje w sekwencjach kodujących DNA. Wówczas zmiany wpływające na końcowy produkt genu mogą mieć charakter synonimiczny, typu missens lub typu nonsens. SNP-y synonimiczne, t.j. ciche nie zmieniają aminokwasu w końcowym produkcie genu. Z kolei SNP-y niesynonimiczne prowadzą do zmiany w obrębie kodonu, który definiuje albo inny aminokwas (wariant missens), albo kodon terminacji translacji (wariant nonsense) [34]. Wariant missens może powodować zarówno zachowawczą, jak i niezachowawczą substytucję aminokwasu. Wariant missens o charakterze zachowawczym w rzeczywistości nie prowadzi do zmiany aminokwasu w sekwencji białka. Natomiast wariant missens o charakterze niezachowawczym powoduje umieszczenie innego aminokwasu w danej pozycji, co może wpływać na aktywność biologiczną białka [34]. Zmiana typu nonsens (inaczej zmiana sensu, występowanie przedwczesnego kodonu STOP) oznacza, że w konkretnej sekwencji DNA, gdzie normalnie znajdowałby się kodon kodujący aminokwas pojawia się kodon terminacji translacji, określane mianem kodonu STOP. W przypadku wystąpienia przedwczesnego kodonu STOP (kodon terminacji, ang. premature termination codon, PTC), nie dochodzi do powstania w pełni funkcjonalnego białka. W większości przypadków nie tworzy się nawet jego skrócona forma. Dzieje się tak dlatego, że mRNA zawierający PTC jest rozpoznawany przez komórkowy mechanizm kontroli jakości mRNA i ulega degradacji (NMD, zanik mRNA mediowany przez kodon zakończenia). W rezultacie brak funkcjonalnego produktu genu ma poważne konsekwencje dla organizmu [35]. Klasycznym przykładem wariantu typu nonsense jest wspomniany wcześniej polimorfizm *ACTN3* R577X.

Drugim najczęstszym rodzajem polimorfizmów występujących w ludzkim genomie są indela, czyli insercje lub delecje jednego lub kilku nukleotydów. Warianty te mogą wprowadzać przesunięcia ramki odczytu, co prowadzi do zastąpienia właściwej sekwencji aminokwasów przez inną sekwencję wprowadzaną od miejsca wystąpienia mutacji [36]. Polimorfizmy były kiedyś uważane za istotne funkcjonalnie tylko wtedy, gdy wpływały na białkowe produkty genów, jednak zmiany w sekwencjach niekodujących mogą również mieć istotny wpływ na regulację genów [34]. Choć ponad 99,9% zmian stanowią SNP-y i krótkie

indele, inne rodzaje zmian, w tym zmiany liczby kopii, duże indele i znaczniki epigenetyczne, mogą również mieć znaczenie dla zróżnicowania fenotypowego [37]. Polimorfizmy genetyczne typu SNP i/lub indel, które znajdują się poza sekwencją kodującą genu, chociaż nie mają bezpośredniego wpływu na produkt genu, mogą istotnie wpłynąć na regulację jego ekspresji. Zmiany genetyczne umieszczone na przykład w obszarach UTR, intronach lub promotorach genów mogą skutkować zwiększoną lub zmniejszoną produkcją danego RNA i/lub białka (mimo, że ich struktura jest prawidłowa), niż to jest potrzebne organizmowi do prawidłowego funkcjonowania [35].

## NOMENKLATURA POLIMORFIZMÓW GENETYCZNYCH

Nazwy SNP-ów zazwyczaj zawierają oba allele obecne w danym miejscu, razem z numerem wskazującym konkretną pozycję nukleotydu (np. 57A>T, co oznacza wariant polimorficzny w pozycji nukleotydowej 57 z zastąpieniem A (adeniny) przez T (tyminę). W przypadku polimorfizmów typu insercja/delecja, stosuje się oznaczenia I i D, aby wskazać allele, np. polimorfizm I/D genu ACE. Jeśli SNP-y prowadzą do zmiany aminokwasów w białkach, to używa się skrótów, które reprezentują te zmiany, zarówno jedno- jak i trójliterowe, przy czym numer oznaczenia wskazuje dokładną pozycję aminokwasu (np. Arg158Cys lub R577X) [38]. W przypadku polimorfizmu *ACTN3* R577X, jest to przekształcenie kodonu zawierającego aminokwas argininy (R) w pozycji 577 w kodon stop (X) w wyniku zmiany C→T [38].

## WPŁYW SNP NA FENOTYP

Występowanie polimorfizmów, które mają wpływ na zmianę ekspresji genów lub funkcjonalność białek prowadzi do zmian w fizjologii komórek [39]. W przypadku cech monogenowych, gdzie jedna cecha jest kontrolowana przez jeden gen, stosunkowo łatwo jest ustalić związek między genotypem a fenotypem (wyglądem lub cechami). Takie cechy podlegają logice dziedziczenia Mendla. Jednak w przypadku cech poligenowych sytuacja jest znacznie bardziej skomplikowana, ponieważ wpływa na nie wiele genów. Związek przyczynowo skutkowy jeszcze trudniej ustalić, gdy badana cecha ma charakter wieloczynnikowy, co oznacza, że poza czynnikami genetycznymi determinują ją również czynniki środowiskowe. Dlatego też związki między polimorfizmami genetycznymi

a osiągnięciami w sporcie zwykle są słabe i często nie są potwierdzane w badaniach replikacyjnych [24].

Co istotne, warianty genów nie działają w izolacji. Raczej, każdy region genu prawdopodobnie zawiera wiele wariantów genów, które często będą działać wspólnie (tj. jako haplotyp), wpływając ogólnie na ten region genu. Haplotyp to zestaw polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP-ów), które znajdują się na jednej chromatydzie i dziedziczone są jako spójne zestawy alleli. Odległość między tymi polimorfizmami tworzącymi haplotyp może wynosić około 100 000 par zasad. W badaniach związków coraz częściej bada się wpływ haplotypów, ponieważ genom ludzki może być rozumiany jako seria obszarów o znaczących nierównowagach sprzężeń zawierających konkretne kombinacje haplotypów [40]. Analiza takich konkretnych połączeń sąsiednich alleli pochodzących z różnych polimorfizmów, które mają tendencję do dziedziczenia razem jest jednym z typowych podejść do badania większej części zmienności genetycznej w obrębie regionu genu. Haplotypy reprezentują konkretne zestawy alleli w pobliskich polimorfizmach w regionie genu, które zazwyczaj przenoszą się razem podczas rekombinacji chromosomów. Istnieją też interakcje międzygenowe. Allele, które są ze sobą związane w ten sposób, znajdują się w nierównowadze sprzężeń (ang. linkage disequilibrium, LD). Następnie można badać konkretne haplotypy w kontekście chorób, co umożliwia bardziej wszechstronną analizę zmienności genetycznej w obrębie regionu genu. Przykładem tego jest haplotyp w genie *APOE*, w którym dwa bliskie polimorfizmy missensowe, Arg112Cys i Arg158Cys, są w nierównowadze sprzężeń, a więc nie są losowo dziedziczone. Określone kombinacje alleli w tych polimorfizmach często występują w populacji. Haplotyp zawierający Cys112 i Cys158 na tej samej nici DNA jest nazywany  $\epsilon 2$ , natomiast haplotyp zawierający Arg112 i Arg158 na tej samej nici DNA nosi nazwę  $\epsilon 4$ . Haplotyp  $\epsilon 4$  jest powszechnie uważany za istotny czynnik ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera [41], natomiast ćwiczenia fizyczne wydają się być skuteczne w opóźnianiu początku choroby Alzheimera [42].

# OTYŁOŚĆ I BILANS ENERGETYCZNY

Otyłość jest wynikiem wielu czynników, w tym wpływów środowiskowych, biologicznych, społecznych, żywieniowych, psychologicznych i genetycznych. Bez względu na dokładny mechanizm, otyłość jest przede wszystkim wynikiem nierównowagi między przyjmowaniem energii a jej wydatkowaniem. Pierwsza zasada termodynamiki głosi, że energia nie jest ani tworzona, ani niszczone, lecz przekształcana z jednej formy w drugą. Ta zasada ma zastosowanie również w organizmach żywych. Równanie bilansu energetycznego mówi, że masa ciała pozostaje stała, gdy ilość kalorii dostarczanych równa się ilości kalorii spalanych. Jakakolwiek chroniczna nierównowaga (nadmiar energii lub deficyt) może prowadzić do zmiany masy ciała. Jeśli wartość kaloryczna spożywanej żywności przewyższa utratę energii w postaci ciepła i pracy, przekształcana jest w energię zgromadzoną w wewnętrznych zapasach organizmu, takich jak glikogen i tłuszcz. Jeśli ilość kalorii dostarczanej z pożywieniem jest mniejsza niż ilość energii wydatkowanej na pracę i ciepło, te wewnętrzne zapasy zostaną zużyte, co skutkuje utratą masy ciała. Główną przyczyną takiego braku równowagi energetycznej w stanach otyłości jest połączenie niskiego poziomu aktywności fizycznej i/lub nadmiernego spożycia kalorii [43].

## ZWIĄZEK MIĘDZY SKŁADEM CIAŁA A AKTYWNOŚCIĄ FIZYCZNĄ

Związek między składem ciała a aktywnością fizyczną jest złożony i dobrze udokumentowany. Pojęcie składu ciała odnosi się do proporcji między tkanką tłuszczową a beztłuszczową w organizmach ludzkich, uwzględniając mięśnie, kości i narządy wewnętrzne. Aktywność fizyczna natomiast obejmuje wszelkie ruchy ciała, które absorbują energię, w tym treningi, uprawianie sportów i codzienne czynności. Opis procesu metabolizmu tlenowego podczas aktywności fizycznej zwraca uwagę na problem redukcji nadmiaru tkanki tłuszczowej. Proces utraty

wagi nie jest łatwy, co przyciąga uwagę wielu naukowców i skutkowało powstaniem wielu publikacji na ten temat.

Z analizy bilansu energetycznego wynika, że ilość dostarczanego ATP z tłuszczu jest znacząca. Przyjmuje się, że w wyniku przemian tlenowych, kosztem jednej cząsteczki glukozy, powstaje około 30-38 cząsteczek ATP, a w wyniku przemian beztlenowych tylko dwie. Tłuszcze dostarczają energii w postaci ATP tylko w przemianach tlenowych. Tempo produkcji energii z przemian tłuszczu jest około 2 razy wolniejsze niż w przypadku tlenowych przemian glikogenu, za to utlenienie tłuszczu daje dwa razy więcej energii, niż utlenienie glukozy. Utlenienie kwasów tłuszczowych daje zatem dużą ilość energii. Dla przykładu, utlenienie jednej cząsteczki kwasu palmitynowego prowadzi do powstania około 106 cząsteczek ATP [44].

Pierwszy etap trawienia tłuszczów zachodzi w jamie ustnej na skutek żucia i działania lipazy językowej. Dalszy etap przebiega w żołądku, gdzie działa lipaza żołądkowa. Zasadnicze trawienie odbywa się w dwunastnicy. Wydzielanie żółci do dwunastnicy sprzyja działaniu lipazy trzustkowej. Ludzki organizm oszczędza energię przechowywaną w postaci tłuszczu i, z tego powodu, działanie lipazy, enzymu odpowiedzialnego za rozkład tłuszczu, jest kontrolowane przez hormony. Lipaza jest aktywowana przez hormony takie jak adrenalina, glukagon, noradrenalina i somatotropina, podczas gdy insulina działa jako hamulec lipolizy. Cząsteczki wolnych kwasów tłuszczowych w czasie wysiłku fizycznego są utleniane w mięśniach w procesie  $\beta$ -oksydacji. Na proces lipolizy wpływają także niektóre leki, np.  $\beta$ -blokery (propranolol) hamują go, a kofeina go przyspiesza [44]. Komórki ludzkie wytwarzają dokładnie tyle ATP, ile jest im potrzebne. W przypadku niewielkiego zapotrzebowania na energię, produkcja ATP zostaje dostosowana do tych potrzeb. Tempo produkcji ATP zależy od procesu jego odtwarzania. Energia, która powstaje podczas hydrolizy ATP, jest wykorzystywana do wykonywania pracy mechanicznej oraz kontrolowania procesu skurczu mięśniowego i utrzymania pobudliwości włókna mięśniowego. ATP, którego rozpad umożliwia wspieranie wszystkich procesów związanych ze skurczem mięśni, musi być ciągle i natychmiastowo odtwarzane w pracującym włóknie mięśniowym, ponieważ nie istnieje możliwość przenoszenia ATP między komórkami [44,45]. Nasze komórki są zatem wyjątkowo efektywne w gospodarowaniu energią.

Niestety, nie ma również możliwości szybkiego pozbycia się nadmiaru tkanki tłuszczowej [46]. Głównym wskaźnikiem definiującym obciążenie i tym samym czas trwania jest maksymalny pułap tlenowy,  $VO_{2max}$ . Jest to maksymalna ilość tlenu, która może być pobrana podczas wysiłku maksymalnego z powietrza

atmosferycznego i przetransportowana z pęcherzyków płucnych do tkanek [47]. Wykorzystanie różnych substratów energetycznych w trakcie aktywności fizycznej zależy od stopnia intensywności tego wysiłku. Przy  $VO_{2max} < 40\%$  dominującym źródłem energii są tłuszcze. Gdy zaś intensywność treningu wzrasta, wzrasta również wykorzystanie węglowodanów, a maleje tłuszczów. Największe wykorzystanie tłuszczów rośnie aż do osiągnięcia intensywności ćwiczeń na poziomie około 45–65%  $VO_{2max}$ , co jest równoznaczne z około 75%  $HR_{max}$  (maksymalnej częstości skurczów serca) [48].

Mimo, że równanie bilansu energetycznego może wydawać się wyjątkowo proste, w rzeczywistości jest ono niezmiernie złożone. Uwzględnia wszystkie skomplikowane mechanizmy związane z wpływami biologicznymi, społecznymi, żywieniowymi, psychologicznymi i genetycznymi, które mogą wpływać na obie strony równania bilansu energetycznego, a także na złożone wzajemne powiązania między tymi czynnikami. Dwie zmienne monitorowane przez człowieka każdego dnia to zużycie energii w trakcie aktywności fizycznej oraz ilość energii dostarczanej wraz z pożywieniem. Aktywność fizyczna jest zdefiniowana jako "dowolny ruch wykonywany przez mięśnie szkieletowe, który powoduje wydatkowanie energii". Wydatkowanie energii podczas aktywności fizycznej można wyrazić w jednostkach kilodżuli (kJ) lub kilokaloriach (kcal). Ćwiczenia stanowią podkategorię aktywności fizycznej i różnią się od ogólnego pojęcia aktywności fizycznej, ponieważ obejmują aktywność "planowaną, ustrukturyzowaną, powtarzalną i celową w sensie dążenia do poprawy lub utrzymania co najmniej jednego aspektu sprawności fizycznej".

Wysiłek fizyczny można opisać czterema parametrami:

1. Częstotliwość: Ten element określa liczbę sesji treningowych przeprowadzanych w określonym przedziale czasu. W zasadzie mówi o tym, jak często wykonuje się aktywność fizyczną.
2. Intensywność: Parametr ten odnosi się do poziomu wysiłku lub stopnia wysiłku fizycznego podczas ćwiczeń. Odzwierciedla to, jak energicznie wykonywane są ćwiczenia, czy są to ćwiczenia o niskiej, średniej, czy wysokiej intensywności.
3. Typ: Określa rodzaj ćwiczeń lub aktywności, które są podejmowane. Może obejmować wiele różnych aktywności, takich jak ćwiczenia cardio (aerobik), trening siłowy, ćwiczenia rozciągające lub ich kombinację.
4. Czas: W tym kontekście odnosi się do długości każdej sesji treningowej. Wskazuje, jak długo angażujesz się w aktywność fizyczną podczas każdego treningu.

Powyższe parametry są niezbędne do projektowania skutecznych programów ćwiczeń dostosowanych do indywidualnych celów i potrzeb fitness [43].

Osoby z nadwagą i otyłością powinny angażować się w ćwiczenia aerobowe, które obejmują większe grupy mięśni, co najmniej przez 5 dni w tygodniu. Rozpoczęcie treningu powinno opierać się na umiarkowanej intensywności, a następnie stopniowo zwiększać poziom trudności do zakresu między 50 a 70 procent maksymalnego zużycia tlenu (VO<sub>2</sub>max). Każda sesja ćwiczeń powinna trwać od 30 do 60 minut. Takie podejście przyniesie korzyści w zakresie aktywności fizycznej dla osób borykających się z nadwagą i otyłością, przyczyniając się do poprawy ogólnego stanu zdrowia i redukcji masy ciała. Ważne jest systematyczne wykonywanie tych ćwiczeń i stopniowe zwiększanie intensywności, przy czym zawsze warto konsultować się z lekarzem lub trenerem ds. fitness w celu dostosowania programu do własnych potrzeb i otrzymania niezbędnych wskazówek [43]. Donnelly i wsp. [49] przeprowadzili randomizowane badanie kontrolowane, aby zbadać wpływ ćwiczeń na przyrost masy ciała przez okres 16 miesięcy. Badacze ustalili, że protokół ćwiczeń obejmujący 45 minut dziennie, 5 razy w tygodniu, prowadził do utrzymania masy ciała lub jej redukcji. Mężczyźni, którzy spalili ponad 3300 kcal na tydzień, stracili około 5 kg masy ciała, podczas gdy kobiety, które spaliły ponad 2100 kcal na tydzień, utrzymały masę ciała przez cały okres badania trwający 16 miesięcy. Mężczyźni w grupie kontrolnej, którzy byli mało aktywni, utrzymali masę ciała, podczas gdy kobiety w grupie kontrolnej, które również były mało aktywne, przybrały na wadze, około 3 kg w ciągu 16 miesięcy badania [49]. W programach redukcji tkanki tłuszczowej stosuje się różne rodzaje ćwiczeń. Niemniej jednak przemiana tłuszczu zachodzi tylko wtedy, gdy zmiany zachodzą w organizmie w wolnym tempie i tylko w warunkach tlenowych [50,51]. Przeprowadzanie bardziej intensywnego wysiłku najczęściej prowadzi do ponownej syntezy ATP przez mięśnie kosztem beztlenowych przemian glikogenu [52]. Rozpoczęcie regularnych ćwiczeń fizycznych przynosi efekty dopiero po pewnym okresie czasu. Mięśnie osoby z nadwagą lub otyłością zazwyczaj nie są w stanie wydajnie pracować podczas intensywnego wysiłku. W przypadku bardziej intensywnej aktywności, mięśnie często zaczynają produkować ATP kosztem beztlenowych przemian glikogenu, co skutkuje szybkim zmęczeniem, ale niekoniecznie spalaniem tkanki tłuszczowej. Niemniej jednak, jedynym sposobem na osiągnięcie pożądaných efektów jest systematyczne podejście i wykonywanie kolejnych treningów. Poprawnie opracowany program ćwiczeń powinien z czasem zwiększyć aktywność enzymów odpowiedzialnych za metabolizm tłuszczu, powodując, że po kilku, a ostatecznie po kilkunastu

tygodniach regularnych ćwiczeń, głównym źródłem energii podczas nawet bardziej intensywnego wysiłku stanie się w dużej mierze tłuszcz [46].

Schmitz i wsp. [53] przeanalizowali dane z badania Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) w celu zbadania relacji między wzrostem masy ciała a poziomem aktywności fizycznej u ponad 5 000 mężczyzn i kobiet, o różnym pochodzeniu etnicznym, w wieku od 18 do 30 lat, w ciągu 10 lat. Ich badania wykazały, że zmiany w aktywności fizycznej korelowały odwrotnie z przyrostem masy ciała przez okres 10 lat. Ponadto zaznaczyli, że wzrost aktywności fizycznej w ciągu pierwszych 2-3 lat badania skutkowałam ograniczeniem przyrostu masy ciała, nawet jeśli po tym okresie aktywność fizyczna nie była na takim samym poziomie [14]. W podobny sposób, badania Haapanen i in. [54] wykazały, że osoby, które obniżyły poziom aktywności fizycznej lub były całkowicie nieaktywne przez 10 lat obserwacji, miały większą tendencję do przybierania na wadze w porównaniu z osobami, które były aktywne na zakończenie tego okresu [54].

Największym korzyściami płynącym z aktywności fizycznej u osób otyłych jest jej redukcja ryzyka wystąpienia problemów zdrowotnych. Blair i Brodney [55] przeprowadzili przegląd badań i zauważyli, że osoby z nadwagą lub otyłością, które utrzymywały aktywność fizyczną na odpowiednim poziomie i zachowały sprawność, zmniejszyły ryzyko wystąpienia chorób serca i cukrzycy w porównaniu z osobami, które prowadziły siedzący tryb życia. Te istotne wyniki sugerują, że otyłość nie jest aż tak groźna, o ile zachowujemy odpowiednią sprawność fizyczną. To z kolei podważa pytanie, czy sama otyłość jest bardziej niebezpieczna niż brak aktywności fizycznej [56].

## SKŁAD CIAŁA A GENETYKA

Skład ciała (tłuszcz, mięśnie szkieletowe i masa kostna) stanowi istotny czynnik determinujący ogólny stan zdrowia oraz ryzyko wystąpienia zaburzeń endokrynologicznych, takich jak cukrzyca typu 2 i osteoporoza. Choć dieta i aktywność fizyczna odgrywają istotną rolę, to skład ciała jest również determinowany genetycznie [57]. Otyłość i związane z masą ciała cechy fenotypowe od dawna są uważane za grupujące się w rodzinach. Aby precyzyjnie określić wkład genów w otyłość i inne cechy związane z masą ciała i składem ciała, konieczne jest rozdzielenie zmienności w miarach wielkości ciała, która wynika z genów, od zmienności w wielkości ciała przypisywanej zarówno wspólnym czynnikom środowiskowym w rodzinie, jak i czynnikom środowiskowym zewnętrznym. W ramach



badan rodzinnych, badan nad bliźniakami i badan adopcyjnych podjęto znaczące wysiłki w celu określenia wkładu genetycznego w masę ciała i skład ciała. Po uwzględnieniu wpływu wspólnego środowiska w badaniach rodzinnych, takich jak badania rodzic-dziecko, rodzeństwo, adoptowani członkowie rodziny i bliźniacy, oszacowano dziedziczność (czyli ilość zmienności w danej cesze, którą można przypisać zmienności w genach) wielu miar masy ciała, procentu tkanki tłuszczowej i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej na poziomie od 0,37 do 0,78 [58–62]. Badania genetyczne sugerują jeszcze wyższy stopień dziedziczności wśród osób z klinicznie ciężką otyłością (indeks masy ciała (BMI) > 40 kg/m<sup>2</sup>) w porównaniu z osobami o umiarkowanym stopniu otyłości. W badaniach obejmujących 1 841 krewnych pacjentów o ekstremalnie wysokim BMI (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) przystępujących do operacji bariatrycznej oraz 1 059 krewnych osób o prawidłowej wadze, stwierdzono, że pacjenci z otyłością mieli 24,5-krotnie większe ryzyko posiadania krewnego pierwszego stopnia z klinicznie ciężką lub nadmierną otyłością (BMI > 50 kg/m<sup>2</sup>) w porównaniu do kontrolnej grupy [38,63].

## WPROWADZENIE DO GENETYKI SPORTOWEJ I GENETYKI OTYŁOŚCI

Można założyć, że każda osoba, która jest wysoce zaangażowana i oddana treningowi fizycznemu, jest w stanie poprawić swoją wydajność, pod warunkiem, że bodziec jest wystarczający. Niemniej jednak niektóre jednostki wydają się być naturalnie obdarzone wyższymi cechami wyjściowymi lub lepiej reagują na trening niż inne [64]. W literaturze naukowej często zauważa się dużą zmienność międzypersonalną w odpowiedzi na trening w wielu fenotypach związanych z wydolnością fizyczną [65]. Nawet wśród elitarnych sportowców może występować znaczna różnorodność fenotypowa. Niewiele jednostek wydaje się być wyjątkowo obdarzonych i wykazuje nadzwyczajnie wysoki poziom wydajności. Do wyjaśnienia tej międzypersonalnej zmienności w odpowiedzi na trening może przyczynić się szereg zmiennych [66]. Ludzka wydolność fizyczna wyraża w danym punkcie czasowym złożony fenomen, który jest wynikiem interakcji licznych czynników wrodzonych i zewnętrznych [24]. W rzeczywistości, wydolność sportowa i fenotyp mistrza to złożone cechy, na które wpływają czynniki genetyczne i środowiskowe [64,67]. Relatywny udział komponentów genetycznych i środowiskowych w zmienności fenotypowej w licznych cechach behawioralnych i biologicznych od dawna stanowi temat zainteresowania. Stopień, w jakim wydolność jest uwarunkowana dziedzicznymi cechami w porównaniu z wpływem czynników środowiskowych (trening, żywienie, motywacja, możliwości rozwoju i ogólny stan zdrowia) jest tematem wielu debat pod tytułem "natura kontra wychowanie" [36,68]. Przez wiele dziesięcioleci wśród wielu specjalistów, w tym w dziedzinie nauk o kulturze fizycznej (nauk o sporcie), istniało przekonanie o istotnym wpływie komponenty genetycznej na rozwijanie pewnych cech ciała ludzkiego, które są kluczowe w kontekście kondycji fizycznej i osiągnięć

sportowych [69]. Niemniej jednak należy pamiętać, że istnieją także dowody na to, że czynniki środowiskowe mają znaczący wpływ na wyniki sportowe [70].

Szybko rosnąca częstość występowania otyłości w ostatnich dziesięcioleciach została przypisana środowisku "otyłemu", które oferuje łatwy dostęp do wysokokalorycznej żywności, ale ogranicza możliwości aktywności fizycznej. Epidemia otyłości może być uważana za zbiorową odpowiedź na takie czynniki środowiskowe. Ale nawet w środowisku „otyłym” nie każdy staje się otyły. Z kolei nawet wśród olimpijczyków pojawiają się otyli atleci. Tak jak sukces w sporcie zależy od czynników środowiskowych i genetycznych, tak i otyłość wynika z interakcji pomiędzy czynnikami środowiskowymi i predyspozycjami genetycznymi. Najważniejszymi elementami wśród czynników środowiskowych są żywienie, poziom aktywności fizycznej oraz sposób życia [71]. Wzrost masy ciała, który jest obserwowany w dzisiejszym społeczeństwie, jest częściowo spowodowany spożyciem wysokokalorycznej żywności, co prowadzi do nadmiernego spożycia kalorii [72,73]. Ponadto, obniżenie poziomu aktywności fizycznej u ludzi, która jest znacznie niższa niż aktywność naszych przodków, również przyczynia się do tego zjawiska [74]. Mimo, że zmiany w nawykach żywieniowych i poziomie aktywności fizycznej są główną przyczyną obecnego globalnego wzrostu otyłości, istnieją przekonujące dowody na istotny wpływ czynników genetycznych na kontrolę masy ciała [75–77]. To właśnie czynniki genetyczne, które leżą u podstaw dużej zmienności międzyosobniczej w masie ciała, wydają się determinować reakcję na to "otyłościowe" środowisko. Badania bliźniąt, badania rodzinne i adopcyjne szacują dziedziczność otyłości na poziomie od 40% do 70% [61]. Stąd też, do zrozumienia podstawowych mechanizmów fizjologicznych i molekularnych kontrolujących masę ciała można wykorzystać podejścia genetyczne. Większość przypadków otyłości ma charakter poligeniczny. Taka otyłość spowodowana obecnością polimorfizmów genetycznych w kilku genach lub kilkunastu (znana również jako otyłość pospolita lub wielogenowa). Są one wynikiem łącznego efektu wielu wariantów poligenicznych. Niemniej jednak, niektóre przypadki skrajnej otyłości mogą być spowodowane rzadkimi mutacjami (tzw. otyłość monogenowa). A zatem, genetyczny wpływ na występowanie otyłości można podzielić na trzy główne kategorie:

1. Otyłość monogenowa - wynikająca z nieprawidłowego działania jednego genu dziedziczona w sposób zgodny z zasadami dziedziczenia Mendla. Zazwyczaj jest to rzadka, występująca od wczesnego dzieciństwa, ciężka forma otyłości, która może być spowodowana małymi lub

dużymi delecjami chromosomów lub pojedynczymi mutacjami genów. Wpływ czynników środowiskowych jest tu żaden lub znikomy. W przypadku tych schorzeń, jedna mutacja w jednym genie jest wystarczająca do wywołania otyłości. Przykładem może być mutacja w genie *LEP*.

2. Otyłość związana z zespołami genetycznymi - w tych przypadkach nadmierna masa ciała jest jednym z wielu objawów wrodzonych zaburzeń genetycznych. Zaliczamy tu:
  - choroby jednogenowe (będące konsekwencją mutacji w pojedynczych genach), w których otyłość stanowi jeden z objawów, i które towarzyszą różnym innym wadom/cechom niezależnym od otyłości (na przykład Zespół Bardeta i Biedla, Zespół Cohena).
  - zespoły aberracji chromosomowych: zarówno zmiany w liczbie chromosomów (na przykład otyłość w zespole Downa), jak i zmiany strukturalne- zespoły zawierające delecje lub mikrodelecje/mikroduplikacje (na przykład zespół delecji 1p36).
  - choroby związane z rodzicielskim piętnowaniem genomowym (na przykład zespół Pradera-Willego – delecja 15q11-13 odziedziczona od ojca) [78]
3. Otyłość poligenowa - wynikająca z obecności polimorfizmów genetycznych w wielu genach lub nawet kilkunastu. Jest również znana jako otyłość wielogenowa lub otyłość pospolita lub powszechna. Jest ona uwarunkowana wieloczynnikowo i występuje najczęściej. Warto zaznaczyć, że pojedynczy polimorfizm nie jest wystarczający do jednoznacznego określenia ryzyka otyłości, ponieważ wtedy mówilibyśmy o chorobie jednogenowej. Dopiero współwystępowanie wielu niekorzystnych wariantów polimorficznych zwiększa podatność na chorobę. Podobnie jak w przypadku innych dziedzicznych chorób wieloczynnikowych, rozwój otyłości wymaga oddziaływania czynników środowiskowych. Przyjmuje się, że znane dotąd obszary genetyczne związane z regulacją masy ciała mogą wyjaśnić jedynie 20-30% zmienności w wskaźniku masy ciała (BMI). W związku z tym widoczna jest istotna rola terapii dietetycznej w przypadku tej grupy pacjentów. Geny związane z otyłością wpływają na wiele różnych cech fenotypowych, dotyczących różnych części ciała i narządów, co nazywane jest plejotropią. Te geny mają także wpływ na ryzyko rozwoju różnych chorób towarzyszących otyłości, takich jak cukrzyca typu 2 i zaburzenia lipidowe [78] .

Występowanie otyłości potrojiło się w ciągu ostatnich czterech dekad. Jeśli tempo nie spowolni, przewiduje się, że do 2025 roku będzie miało nadwagę 2,7 miliarda dorosłych, a ponad 1 miliarda będzie cierpiało na otyłość [79]. Ponieważ otyłość jako fenotyp w dłuższej perspektywie jest związana z większym ryzykiem wystąpienia wielu problemów zdrowotnych, takich jak choroby układu sercowo-naczyniowego, zaburzenia metaboliczne, cukrzyca typu 2, zaburzenia neuropsychiatryczne oraz niektóre rodzaje nowotworów, które często prowadzą do zwiększonego ryzyka przedwczesnej śmierci [80,81], jest uzasadnione badanie genetycznych determinant nadwagi i otyłości związanych z gromadzeniem tkanki tłuszczowej.

## PODEJŚCIA EKSPERYMENTALNE W GENETYCE SPORTOWEJ I OTYŁOŚCI

Pierwsze badania molekularne w sporcie rozpoczęły się w 1998 roku, kiedy po raz pierwszy opisano związek między genem *ACE* a predyspozycjami sportowymi [82,83]. Od tego czasu wiedza na temat roli genetyki w sporcie znacząco się rozszerzyła, zarówno pod względem zakresu badań, jak i potencjalnych zastosowań tej wiedzy. Mimo to, główny cel badań pozostał taki sam i jest nim identyfikacja czynników genetycznych wpływających na predyspozycje do uprawiania sportu.

Największa zmiana, która zaszła w badaniach genetycznych w sporcie, dotyczy sposobu przeprowadzania badań oraz dostępnych narzędzi technicznych. Większość dotychczasowych badań genetycznych w sporcie opierała się na tzw. badaniach przypadków i kontroli. Polegały one na wytypowaniu genów, które potencjalnie mogły mieć znaczenie dla danej dyscypliny sportowej (zwykle na podstawie literatury naukowej) i próbowano znaleźć związki między różnymi wariantami tych genów a cechami charakteryzującymi poziom sportowy, takimi jak osiągnięcia sportowe, parametry fizjologiczne i biochemiczne. Jednak takie badania były obarczone ryzykiem wynikającym z przypadkowości i nie były w stanie dostarczyć pełnego obrazu genetycznych podstaw predyspozycji sportowych. Sytuacja ta zmieniła się dopiero wraz z rozwojem technik umożliwiających sekwencjonowanie całych genomów.

## BADANIA SKOJARZENIOWE GENÓW KANDYDUJĄCYCH

Jednym z najpowszechniejszych eksperymentalnych podejść do badania związków między genotypem a cechami fenotypowymi jest badanie asocjacji genetycznych. W badaniach tego typu określony polimorfizm jest porównywany z cechą związaną z osiągnięciami sportowymi. Na przykład, analizuje się częstość występowania konkretnego polimorfizmu w dwóch bardzo różnych grupach: wybitnych sportowców i osób, które nie uprawiają sportu. Jeśli okazuje się, że dany polimorfizm jest znacznie częstszy w grupie sportowców, to przypuszcza się, że jest on związany ze statusem sportowym i przyczynia się do osiągnięć na poziomie wysoko kwalifikowanym. W praktyce, wybór polimorfizmu jako potencjalnego kandydata do badania opiera się na roli genetycznej danego genu oraz na wpływie różnic w sekwencji nukleotydów na funkcję lub ekspresję tego genu [24].

Badania genetyczne z wykorzystaniem genów kandydujących można podzielić na trzy główne kategorie:

1. Badania przypadków i kontroli (ang. case-control), w których porównuje się częstość występowania różnych genotypów wytypowanego markeru molekularnego między grupą kontrolną (osoby niebędące sportowcami) a grupą sportowców.
2. Badania przekrojowe (ang. cross-sectional), które porównują różne dane fizjologiczne lub osiągnięcia sportowe między różnymi grupami sportowców w kontekście ich genotypów.
3. Badania interwencyjne, w tym badania wieloletnie (ang. longitudinalne), w których analizuje się reakcję na interwencję, na przykład trening fizyczny lub dieta, wśród uczestników eksperymentu, biorąc pod uwagę ich genotypy markerów molekularnych [84].

Reasumując, badania genów kandydujących to podejście oparte na hipotezie mające na celu zbadanie wpływu danego genu (wybranego na podstawie obecnej wiedzy na temat jego biologii i patofizjologii) na określony fenotyp [85]. Badania skojarzeniowe są powszechnie stosowaną techniką w analizie genetycznej w sporcie, ale mają dwie istotne słabości - opierają się na badaniu określonych genów kandydujących (co może pomijać inne potencjalnie istotne markery niezwiązane bezpośrednio z badaną cechą) oraz skupiają się na analizie niewielkiej liczby wybranych miejsc polimorficznych (zazwyczaj tylko jednego lub kilku). Z kolei badania całego genomu (GWLS, ang. genome-wide linkage study)

były pierwszą próbą odejścia od tradycyjnego podejścia metodologicznego. Metoda ta umożliwia wykrywanie obszarów chromosomowych, które potencjalnie mogą zawierać geny wpływające na rozwinięcie cech ilościowych u osób z różnych pokoleń, jednak do tego celu konieczne jest zbieranie danych rodzinnych. Metoda ta bowiem polega na wykorzystaniu pokrewieństwa uczestników badania w celu sprawdzenia, czy określone regiony chromosomów współdziedziczą z chorobą lub cechą przez pokolenia.

Metoda GWLS stopniowo ustępuje miejsca metodom opartym na analizie mikromacierzy lub analizie sekwencji całych genomów. Tego rodzaju podejście metodologiczne znacząco zwiększa ilość danych gromadzonych w badaniach. Badania asocjacyjne całego genomu (GWAS, ang. genome-wide association study) pozwalają na ocenę setek tysięcy SNP-ów zamiast, jak w przypadku metody GWLS, jedynie locus genomowych, oraz umożliwiają analizę danych indywidualnych, które są porównywane między badanymi osobami [84]. Na przykład, dzięki GWAS można wykryć różnice w częstości występowania różnych wariantów genów (polimorfizmów) w dwóch grupach: u osób z otyłością i u zdrowych z prawidłowym BMI [78].

W przeciwieństwie do GWLS, które wymaga danych rodzinnych (podstawową jednostką obserwacji jest para rodziców, zazwyczaj bracia), badania GWAS analizują dane indywidualne. GWAS oznacza analizę danych mikromacierzy (całego genomu) w poszukiwaniu związków z fenotypami. Analiza GWAS obejmuje kilka etapów, w tym zbieranie DNA i informacji fenotypowych od grupy osób (np. stanu zdrowia i informacji demograficznych, takich jak wiek i płeć); genotypowanie każdej osoby za pomocą dostępnych mikromacierzy GWAS lub strategii sekwencjonowania; kontrolę jakości; imputację niezgenotypowanych wariantów przy użyciu haplotypów i populacji referencyjnych; przeprowadzenie testu statystycznego dla związku; przeprowadzenie metaanalizy (opcjonalnie); poszukiwanie niezależnej replikacji; i interpretacja wyników poprzez przeprowadzenie wielu analiz typu po-GWAS [86]. Podejście GWAS staje się coraz bardziej popularne w poszukiwaniu wariantów, które przyczyniają się do cech złożonych. Podczas gdy badania genów kandydujących kierują się teoretycznym wpływem, jaki wariant mógłby mieć na wydolność fizyczną, badania GWAS nie zakładają żadnych wcześniejszych założeń dotyczących genów i wariantów związanych z żadną cechą fenotypową. Podejście GWAS przesiewa całe genomy w poszukiwaniu związków między wariantami genetycznymi a badanym fenotypem z wyższą rozdzielczością niż to możliwe w badaniach sprzężeń całego genomu, co pozwala lepiej określić powiązane z daną cechą locus.

Podjęcie GWAS jest wolne od hipotez i ma na celu odkrycie nowych genów, które są zasocjowane z np. z nowymi szlakami metabolicznymi [85]. Badania GWAS, choć niewątpliwie korzystne, mają swoje ograniczenia. W większości przypadków wykorzystują powszechnie występujące w populacji panele SNP-ów, co oznacza, że pomijają rzadkie warianty genetyczne, które potencjalnie mogą mieć wpływ na funkcję i fenotyp. Ponadto, często nie uwzględniają innych form zmienności genetycznej obecnych u ludzi, takich jak zmienność w liczbie kopii (ang. copy number variation, CNV). Rozwiązaniem tych problemów metodologicznych może być wykorzystanie sekwencjonowania całych genomów (WGS, whole genome sequencing) do badania indywidualnej zmienności w sporcie [84]. Jednakże, w przypadku otyłości, dla ogromnej większości z ponad 1000 zlokalizowanych loci zidentyfikowanych w badaniach GWAS, nie wiemy, które geny są przyczynowe, w jakich komórkach, tkankach i narządach działają, aby wpływać na masę ciała, oraz nie rozumiemy mechanizmów leżących u ich podstaw. Przejście od wariantu do funkcji to dobrze znane wyzwanie.

Kluczowym aspektem badań genetycznych, bez względu na ich kontekst - czy są to badania sportowe, kliniczno-kontrolne, przekrojowe, interwencyjne, czy GWAS, istnieje potrzeba zweryfikowania wyników otrzymanych w jednej grupie badanych przez ich replikację w innych, niezależnych grupach, czy to sportowców, czy osób uczestniczących w programach treningowych. Kohorty replikacyjne muszą być całkowicie niezależne od kohorty odkrywczej, bez wspólnych osób ani pokrewieństwa genetycznego między jednostkami z tych kohort [86]. Jeśli badania replikacyjne potwierdzają wyniki badania pierwotnego, to znacząco wzmacnia to wiarygodność uzyskanych rezultatów. Sugeruje to rzeczywisty wpływ badanych polimorfizmów genetycznych na fenotyp (nazywane pozytywną replikacją). W wielu przypadkach badania replikacyjne nie potwierdzają jednak wyników początkowych badań lub wykazują odwrotny trend niż oczekiwano. Taka niezgodność wyników może wynikać z wielu czynników, w tym rozmiaru próby badanych uczestników. Jest to jednym z głównych ograniczeń badań genetycznych, szczególnie w przypadku badań nad sportowcami o najwyższym poziomie sportowym, ze względu na ich ograniczoną dostępność [84].

W przypadku otyłości, metody wykorzystywane do wykrywania genów powiązanych z otyłością zależą od rodzaju otyłości oraz dostępnych technologii genotypowania. W początkowych badaniach mających na celu odkrycie genów związanych z monogenowymi formami otyłości koncentrowano się na przypadkach, gdzie badani byli pacjentami cierpiącymi na ciężką otyłość, razem z ich dotkniętymi i niedotkniętymi otyłością członkami rodziny, w poszukiwaniu



potencjalnych mutacji genów odpowiedzialnych za zaburzenia przy użyciu techniki sekwencjonowania metodą Sanger [85]. Technika Sanger to sekwencjonowanie metodą terminacji łańcucha i bazuje na klasycznej technice PCR (ang. polymerase chain reaction). Natomiast zmienność genetyczna związana z powszechnymi formami otyłości została zidentyfikowana w badaniach populacyjnych o dużym zakresie, wykorzystujących albo badania kliniczno-kontrolne (case-control), albo cechy takie jak BMI. Początkowo odkrywanie genów dla obu rodzajów otyłości opierało się na hipotezach. Były one ograniczone do zestawu genów kandydujących. Jednakże przez ostatnie dwie dekady postęp w technologiach genotypowania i sekwencjonowania genomu o wysokiej przepustowości, połączone z szczegółową wiedzą o ludzkiej architekturze genetycznej, umożliwił badanie w zakresie całego genomu roli w regulacji masy ciała genów za pomocą podejścia generującego hipotezy. Wiele genów i szlaków, które są potencjalnie związane z regulacją masy ciała, początkowo zidentyfikowano u myszy, w tym myszy otyłej (*ob*) [87] i myszy z cukrzycą (*db*) [88], u których spontanicznie wystąpiła nadmierna konsumpcja pokarmu i otyłość. Przy użyciu genetyki odwrotnej (ang. reverse genetics) wykazano, że gen *ob* koduje leptynę, hormon produkowany z tłuszczu, i udowodniono, że niedobór leptyny wynikający z mutacji w genie *ob* jest przyczyną ciężkiej otyłości obserwowanej u myszy *ob/ob* [89]. Krótko po sklonowaniu genu *ob*, gen *db* został również sklonowany i zidentyfikowany jako gen kodujący receptor leptyny (*LEPR*). Za pomocą genetyki odwrotnej odkryto też geny receptorów melankortynowych 1 i 4 (*MC1R* i *MC4R*) związanych są z regulacją masy ciała [85]. Po zidentyfikowaniu genów leptyny i jej receptora stały się one kandydującymi genami dla otyłości u ludzi, a w 1997 roku zidentyfikowano pierwsze przypadki ludzi z wrodzonym niedoborem leptyny [90]. Większość mutacji związanych z otyłością monogenową została wykryta w badaniach wśród pacjentów, u których występowała ciężka otyłość manifestująca się we wczesnym wieku (przed 10. rokiem życia). Dodatkowo, ponieważ otyłość monogenowa często przejawia schemat dziedziczenia recesywnego [91], pokrewieństwo w populacjach dodatkowo zwiększyło prawdopodobieństwo identyfikacji mutacji, ze względu na większą częstość występowania homozygotycznych mutacji [92].

Identyfikacja genów, które wpływają na otyłość poligeniczną, występującą powszechnie w populacji ogólnej, miało początkowo ograniczone tempo i obejmowało badania nad genami kandydującymi oraz badania powiązań na poziomie całego genomu. Typowanie genów kandydujących zostało po raz pierwszy zastosowane w połowie lat 90-tych i miało na celu potwierdzenie roli genów zidentyfikowanych za pomocą modeli ludzkich i zwierzęcych dotyczących skrajnej

otyłości w przypadku otyłości powszechnej. Wspólne warianty w genach kandydujących były testowane pod kątem związku z ryzykiem otyłości, BMI lub innymi cechami składu ciała. Potem zaś badano setki genów jako potencjalnych kandydatów, ale warianty jedynie w sześciu z nich (*ADRB3* [93], *BDNF* [94], *CNR1* [95], *MC4R* [96], *PCSK1* [97] i *PPAR* [98]) wykazały powtarzalny związek z wynikami otyłości. Podejście oparte na badaniach sprzężeń całego genomu (GWLS) zadebiutowało pod koniec lat 90-tych. W badaniach tych, jak już wspomniano, badani to osoby, które są ze sobą spokrewnione, a sprzężenie występuje, gdy pewne fragmenty chromosomów są przekazywane łącznie z rodziców na potomstwo częściej niż jest to przewidywane przy niezależnym dziedziczeniu [99]. Pomimo, iż w wyniku ponad 80 badań na poziomie całego genomu zidentyfikowano ponad 300 chromosomowych loci skojarzonych z cechami otyłości, to jednak niewiele z tych loci zostało powtórnie potwierdzonych w badaniach replikacyjnych. Żaden z nich nie został też skutecznie dokładnie zmapowany, aby dokładnie określić gen lub geny odpowiedzialne za daną cechę. Ostatecznie, badania nad genami kandydującymi i badania asocjacyjne na poziomie całego genomu, choć cieszą się popularnością, mają niewielki wpływ na postęp w odkrywaniu genów związanych z otyłością [85]. Jednakże tempo odkrywania genów związanych z chorobami cywillizacyjnymi przyspieszyło wraz z nadejściem badań skojarzeniowych typu na poziomie całego genomu (GWAS). Wyniki pierwszych takich badań w kontekście otyłości zostały opublikowane w 2007 roku. Zidentyfikowano w nich grupę wariantów genetycznych w pierwszym intronie locus genu *FTO*, które powiązano z ryzykiem występowania wysokiego wskaźnika masy ciała (BMI) [100,101]. Do roku 2019 przeprowadzono niemal 60 badań typu GWAS, które to zidentyfikowały ponad 1000 niezależnych loci związanych z różnymi cechami związanymi z otyłością [102]. W przypadku genetycznego podłoża chorób złożonych, duże znaczenie przypisuje się zmienności w strukturze genetycznej, która jest wynikiem segmentalnych insercji, duplikacji i delecji fragmentów DNA. Kopie CNV stanowią około 12% genomu [103], a w 58% zidentyfikowanych CNV stwierdza się obecność genów. Większość GWAS nie uwzględnia takiej zmienności genetycznej występującej u człowieka, aczkolwiek niektóre z takich badań mają za zadanie zbadanie zmienności liczby kopii w otyłości. Do tej pory zidentyfikowano tylko kilka CNV, które są zasocjowane z BMI, np. delecja 21 kilobitów (kb) w lokalizacji 16p12.3 genu *GPRC5B* [104], co może modulować wydzielanie insuliny [105].

## TRENING AEROBOWY

Metabolizm tłuszczu jest możliwy tylko przy wolnym tempie zmiany i wyłącznie w warunkach aerobowych [50]. Utlenienie wolnych kwasów tłuszczowych ma miejsce podczas wysiłku o dłuższym czasie trwania, konkretnie od 15 do 60 minut po rozpoczęciu, a jego znaczenie stopniowo wzrasta w miarę kontynuowania aktywności. Stanowi ono około 30-40% źródła energii podczas tego procesu. Im niższa jest intensywność wysiłku, tym większy udział odgrywają wolne kwasy tłuszczowe (WKT) w pokrywaniu zapotrzebowania energetycznego. Jednak w trakcie długotrwałego wysiłku trwającego powyżej 60 minut, niemal całkowite zapotrzebowanie energetyczne jest zaspokajane za pomocą procesów tlenowych [47]. Trening aerobowy obejmuje różnorodne ćwiczenia trwające od kilku minut do kilku godzin, przy różnym poziomie intensywności, włączając w to powtarzalne aktywności o niskim oporze, takie jak jazda na rowerze, bieganie, chodzenie z kijkami (Nordic walking) czy pływanie. Wykazano, że trening aerobowy korzystnie wpływa na funkcjonowanie serca i układu krążenia, zwiększa zużycie energii i może przyjmować formę zarówno ćwiczeń ciągłych, jak i interwałowych. Stopień intensywności jest uzależniony od wartości  $VO_{2max}$  oraz tętna [106]. Z kolei odpowiedni czas trwania treningu, który prowadzi do wykorzystania zapasów tłuszczu jako źródła energii, zależy od poziomu intensywności [107]. W randomizowanym, kontrolowanym badaniu wykazano również, że wśród uczestników otyłych i z nadwagą, którzy podjęli się nadzorowanym przez okres 10 miesięcy (ćwiczenia pięć dni w tygodniu), i którzy zachowali swoją dotychczasową dietę, ćwiczenia aerobowe same w sobie doprowadziły do istotnej utraty wagi zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Przy tym, różnice w utracie wagi od momentu wyjściowego do 10 miesiąca między mężczyznami i kobietami w obrębie grup nie były istotne statystycznie, co sugeruje że płeć nie wpływa na redukcję wagi [108]. Dokładniej rzecz biorąc, utrata wagi od momentu wyjściowego do końca programu wyniosła 4,3% dla grupy, która ćwiczyła z intensywnością 400 kcal na sesję i 5,7% dla grupy, która ćwiczyła z intensywnością 600 kcal na sesję, w porównaniu do przyrostu masy ciała w grupie kontrolnej wynoszącego 0,5% [108]. Na przykład, Ross i wsp. zgłosili średnią utratę wagi wynoszącą 8% u 16 otyłych mężczyzn w średnim wieku (~45 lat), którzy ukończyli 12-tygodniowy program ćwiczeń na bieżni, spalając 700 kcal/dzień (70% maksymalnej przyswajalności tlenu). Ross i wsp. uzyskali podobne wyniki w próbie 17 otyłych kobiet po menopauzie (~43 lata), gdzie 14-tygodniowy program ćwiczeń aerobowych, w trakcie którego spalano 500 kcal/dzień (80% maksymalnej częstości

pracy serca), doprowadził do średniej utraty wagi wynoszącej 6,8% [109]. Z kolei King i wsp. zgłosili średnią utratę wagi wynoszącą 4,1% w próbie mężczyzn i kobiet w średnim wieku z nadwagą i otyłością (-30 lat), gdzie brało udział 10 mężczyzn i 25 kobiet w 12-tygodniowym nadzorowanym programie ćwiczeń o intensywności energetycznej wynoszącej 500 kcal na sesję, przez 5 dni w tygodniu [110]. Z kolei inni autorzy zwracają uwagę na czynnik kontroli uczestników. Po ukończeniu 12-miesięcznego programu ćwiczeń aerobowych, Stefanick i in. [111] zgłosili podobną i nieistotną utratę wagi zarówno u mężczyzn (-0,6 kg, 0,7%), jak i u kobiet (-0,4 kg, 0,6%). Jednak program ćwiczeń stosowany przez grupę Stefanick i in. [111] był tylko częściowo nadzorowany, przepisany na podstawie dystansu pokonywanego pieszo/bieganiem (16 km tygodniowo), a zgodność z protokołem ćwiczeń była niewystarczająco udokumentowana; dlatego wyniki te powinny być interpretowane ostrożnie. Uważa się, że zachęcanie i motywowanie uczestników to istotny element nadzoru. Utrzymanie zaangażowania i motywacji osób może być trudne, ale jest to niezbędne dla długoterminowego sukcesu. Co ciekawe, osoby, które wykazują samodyscyplinę, doświadczają większej efektywności w utracie tkanki tłuszczowej [112].

Ćwiczenia aerobowe poprawiają zdolność organizmu do wykorzystywania tłuszczu jako źródła energii i zwiększają całkowitą ilość spalanej tkanki tłuszczowej w trakcie aktywności fizycznej [113]. Trening aerobowy prowadzi do modyfikacji zawartości tkanki tłuszczowej. Po dwudziestotygodniowym programie ćwiczeń aerobowych u mężczyzn uzyskano istotne zmniejszenie masy tłuszczowej, sumy fałd skórnych i wielkości komórek tłuszczowych, pomimo że mężczyźni ci nie byli otyli wyjściowo, jako że mieli nieco ponad 15% tkanki tłuszczowej [114].

Niemniej jednak, literatura jest nie jest jednoznaczna w kontekście ćwiczeń aerobowych i spalania tłuszczu. Wydaje się, że zwiększona lipoliza w połączeniu z podwyższonym poziomem krążących kwasów tłuszczowych oraz zwiększonym zużyciem tlenu podczas ćwiczeń aerobowych sprzyja utracie tkanki tłuszczowej [115]. Wiele badań klinicznych ujawnia paradoks między procesem spalania tłuszczu a efektem utraty tkanki tłuszczowej. 15-tygodniowy trening sprintu, opierający się głównie na metabolizmie beztlenowym, skutecznie prowadzi do zmniejszenia tkanki tłuszczowej w okolicach brzucha, podczas gdy trening o umiarkowanej intensywności opierający się na metabolizmie tlenowym, z podobnym zużyciem energii (60% VO<sub>2</sub>max, około 200 kcal, trzy razy w tygodniu), nie prowadził do zmniejszenia tkanki tłuszczowej u młodych kobiet [116]. Podobnie, nie zaobserwowano efektu utraty tkanki tłuszczowej po 12 tygodniach

treningu aerobowego o niskiej (40% VO<sub>2</sub>max) i umiarkowanej (70% VO<sub>2</sub>max) intensywności u otyłych mężczyzn (około 350 kcal, trzy razy w tygodniu) [117]. Dlatego konieczne jest zbadanie alternatywnej teorii wyjaśniającej efekty utraty tkanki tłuszczowej w trakcie ćwiczeń, aby stworzyć solidne naukowe podstawy do projektowania skutecznych programów treningowych mających na celu redukcję tkanki tłuszczowej.

Największa aktywność utleniania tłuszczów osiągnana jest w zakresie około 60-65% maksymalnej przyswajalności tlenu (VO<sub>2</sub>max). Utlenianie glikogenu mięśniowego i kwasów tłuszczowych jest najwyższe na początkowych etapach ćwiczeń i maleje w miarę wydłużania się czasu trwania aktywności fizycznej, korelując z postępowym wzrostem pobierania i utleniania glukozy i kwasów tłuszczowych przez mięśnie. Wraz ze wzrostem pobierania glukozy przez mięśnie następuje zwiększenie produkcji glukozy przez wątrobę, wynikającej zarówno z glikogenolizy w wątrobie, jak i glukoneogenezy w wątrobie. W trakcie długotrwałego wysiłku, produkcja glukozy przez wątrobę może spaść poniżej poziomu pobierania glukozy przez mięśnie, co potencjalnie prowadzi do hipoglikemii, której można zapobiec, spożywając węglowodany [118]. Natomiast literatura sugeruje również, że to lipoliza jest bardziej istotna dla utraty tłuszczu niż utlenianie kwasów tłuszczowych [115]. W przypadku ćwiczeń o wysokich obciążeniach, ćwiczenia takie zwiększają poziomy adrenaliny we krwi [119]. Wykazano też, że ćwiczenia aerobowe przynoszą korzyści w postaci zwiększenia procesu lipolizy w tkance tłuszczowej podskórnej oraz poprawy efektywności wykorzystania lipidów u mężczyzn z nadwagą [120].

## GENY A ODPOWIEDŹ NA TRENING AEROBOWY

Mięsień szkieletowy jest jedną z najbardziej dynamicznych i plastycznych tkanek w ludzkim ciele, która ciągle adaptuje się do bodźców zarówno wewnętrznych, jak i zewnętrznych [121]. Podstawową funkcją mięśni jest skurcz, przekładający się na ruch. Mięśnie są również zaangażowane w regulację metabolizmu całego organizmu [122]. Regularna aktywność fizyczna przynosi korzyści, w tym zwiększenie wydolności mięśni i siły, poprawę elastyczności naczyń krwionośnych, utrzymanie prawidłowej masy ciała, obniżenie ryzyka wystąpienia chorób przewlekłych [122], ochronę przed insulinoopornością [124–127], regulację metabolizmu lipidów [128] oraz opóźnianie procesu starzenia się poprzez zachowanie aktywności enzymów i poziomu białka [129].

Przypuszcza się, że trwałe dostosowanie się mięśni szkieletowych do wysiłku wynika głównie z efektu skumulowanego treningu wielokrotnego, to pierwsze reakcje sygnalizacyjne, które wywołują trwałe adaptacje, prawdopodobnie występują po każdej sesji treningowej. Adaptacja treningowa jest bezpośrednio uzależniona od ilości wykonywanej pracy. Jednakże istnieje maksymalny punkt, po którym dodatkowe bodźce nie prowadzą już do dalszego wzrostu funkcjonalnej wydolności (na przykład gęstości mitochondriów i naczyń krwionośnych czy aktywności enzymów). To oznacza, że mechanizmy kontrolujące reakcje adaptacyjne ostatecznie osiągają swój limit w zależności od czasu trwania treningu [130]. Jednocześnie, proces adaptacji mięśni szkieletowych do ćwiczeń obejmuje różnorodne mechanizmy sygnalizacyjne, które rozpoczynają replikację określonych sekwencji DNA, umożliwiają dalsze tłumaczenie informacji genetycznej i w rezultacie prowadzą do powstania nowych białek z sekwencji aminokwasów. Funkcjonalne efekty tych przystosowań zależą od objętości, intensywności i częstotliwości treningu, a także od okresu półtrwania tych białek [131].

Warto zaznaczyć, że na poziomie molekularnym i komórkowym osoby o identycznym genotypie wykazują bardziej zbliżone reakcje na trening (o identycznych parametrach, takich jak czas trwania, charakter ćwiczeń i ich intensywność) niż te, które mają różny genotyp. Już dwie dekady temu Lortie i inni wykazali, że różnice między jednostkami w odpowiedzi na standaryzowany 20-tygodniowy trening aerobowy wynosiły od 5 do 88% [132], co sugerowało, że niektóre genotypy mogą być bardziej podatne na trening niż inne. Natomiast samo pojęcie heterogeniczności w następstwie standaryzowanych programów treningowych zostało wprowadzone po raz pierwszy na początku lat 80-tych. Mianowicie, seria starannie kontrolowanych i standaryzowanych badań nad treningiem przeprowadzonych z młodymi i zdrowymi ochotnikami dorosłymi dowiodła, że istnieją znaczące indywidualne różnice w treningu wywołujące zmiany w kilku fenotypach związanych z wydolnością fizyczną i zdrowiem [34].

W związku z tym uważa się, że czynniki genetyczne predysponujące do osiągnięcia wysokiego poziomu sportowego są jednym z kluczowych elementów wpływających na indywidualne różnice w wydolności mięśniowej. Badania bliźniaków jedno- i dwujajowych wykazały, że dziedziczność odgrywa istotną rolę w przypadku maksymalnego pobierania tlenu ( $VO_{2max}$ ) na poziomie 80-90% [133]. Wynik ten został potwierdzony cyklem badań rodzinnych w ramach konsorcjum HERITAGE, które określiło rolę genotypu w reakcjach sercowo-naczyniowych, metabolicznych i hormonalnych na trening wytrzymałościowy [134]. Badanie HERITAGE wykazało, że istnieje skrajna międzyosobnicza zmienność w reakcji na trening. Średni wzrost  $VO_{2max}$  wyniósł 19%, ale około 5% uczestników wykazywało niewielką lub żadną zmianę w  $VO_{2max}$ , a 5% miało znaczny wzrost (40%-50%). Różnice w poprawie  $VO_{2max}$  były większe między rodzinami niż wewnątrz rodzin, i nie zaobserwowano korelacji między początkowymi poziomami  $VO_{2max}$  a ich wzrostem. To sugeruje, że istnieją odrębne grupy genów kontrolujące  $VO_{2max}$  oraz jego reakcję na trening. Maksymalna oszacowana dziedziczność reakcji  $VO_{2max}$  na trening, uwzględniająca wiek i płeć, wynosiła 47% [135]. W badaniu przeprowadzonym w ramach wspomnianego badania rodzinnego HERITAGE, mającego na celu zrozumienie roli genotypu w reakcji na ćwiczenia aerobowe, stwierdzono, że osoby posiadające genotyp *AMPD1* TT miały zwiększoną maksymalną pobieralność tlenu ( $VO_{2max}$ ) i maksymalną moc mięśni (ang. maximal power output), a zdolność do wykonywania ćwiczeń w stanie spoczynku była zmniejszona [136]. Osoby o genotypach E2/E3 i E3/E4 wykazały znacząco wyższą odpowiedź treningową w zakresie  $VO_{2max}$

w porównaniu do innych genotypów *APOE* po 6 miesiącach umiarkowanego treningu o rosnącej intensywności [137].

Nie tylko odnotowuje się znaczną zmienność indywidualnych reakcji na standaryzowany program treningu wytrzymałościowego lub siłowego [132,138,139], ale też powtarzające się serie ćwiczeń wytrzymałościowych prowadzą do zmian w ekspresji genów. Na przykład, w pracy poświęconej badaniu różnic w ekspresji genów mięśni szkieletowych u wysoce wyszkolonych sportowców wytrzymałościowych i siłowych w porównaniu do osób nieaktywnych fizycznie podczas spoczynku i w odpowiedzi na ostry trening wytrzymałościowy lub siłowy, genami o najbardziej podwyższonej ekspresji w odpowiedzi na ćwiczenia wytrzymałościowe były geny *NR4A* (*NR4A1*, *NR4A2*, *NR4A3*) [140]. Geny te kodują receptory jądrowe. Te zaś uczestniczą w kontroli wielu kluczowych procesów m.in. wykorzystaniu glukozy i kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych, odporności, stresie komórkowym, pamięci i wrażliwości na insulinę [141].

Jak opisano, istnieje związek między genami a wydolnością fizyczną. Celem lepszego zrozumienia genetyki i genomiki wydolności sportowej oraz odpowiedzi organizmu na trening stworzono wiele projektów. Wśród nich znajdują się projekty takie jak GELAK, GELAV, GUAP, ELITE, GAMES, GENESIS, Gene SMART, GOING, J-HAP, NTR, POWERGENE, Super-Athletes, 1000 Athlome. Są one szeroko omówione pracy przeglądowej Wang i wsp. z 2016 roku [142]. W 2015 roku grupa wiodących naukowców w dziedzinie nauk o sporcie przeanalizowała główne odkrycia w dziedzinie genetyki i genomiki w czasie sympozjum na Santorini. Wspólnie uzgodniono, że genomika sportowa musi przestawić się od badania konkretnych genów kandydujących do niezależnego badania całego genomu. W wyniku tego powstała wspólna inicjatywa - Konsorcjum Projektu Athlome, jak opisano w badaniach Pitsiladis i in. [143]. Misją tegoż konsorcjum jest wspólne przeprowadzanie wszechstronnych badań omicznych (ang. omics) sportowców, wykorzystując wszystkie dostępne obecnie rodzaje analiz. Jednym z projektów realizowanych przez konsorcjum Athlome jest wspomniany już "Projekt 1000 Athlomes", który zakłada zsekwencjonowanie genomów 1000 najlepszych sprinterów i długodystansowców z Afryki Zachodniej i Wschodniej. Ten projekt ma na celu poszerzenie naszej wiedzy na temat osiągnięć sportowych tych zawodników i zrozumienia czynników wpływających na ich sukcesy.

Sportowcy o genetycznych predyspozycjach do uprawiania sportu wykazują znaczący wzrost wyników w reakcji na trening. W związku z tym fakt, że wielu światowej klasy długodystansowców pochodzi z określonych regionów Etiopii



i Kenii, a nie jest równomiernie rozproszonych w całych tych krajach, zdaje się dodatkowo wspierać hipotezę, że sukces biegaczy wschodnioafrykańskich jest wynikiem uwarunkowań genetycznych [144]. Badania wykazały, że afrykańscy biegacze na długim dystansie charakteryzują się mniejszym gromadzeniem kwasu mlekowego w mięśniach, większą odpornością na zmęczenie i zwiększoną aktywnością enzymów oksydacyjnych, co przekłada się na wysoki poziom produkcji energii w procesie przemian tlenowych. Zaproponowano, że te różnice geograficzne w produkcji sportowców mogą wynikać z genetycznego podobieństwa między mieszkańcami tych regionów pod względem genotypu i fenotypu sportowego [145].

Zrozumienie podłoża genetycznego przyczyni się do ustalenia kryteriów codziennej aktywności fizycznej oraz odpowiedniego treningu dla poszczególnych osób, włączając w to sportowców, co umożliwi wdrażanie spersonalizowanej medycyny prewencyjnej i opieki medycznej. Co więcej, zdrowotne korzyści wynikają z poprawy stanu zdrowia, sprawności fizycznej i poprawy stylu życia [146].

## WARIANTY GENÓW:

### ZWIĄZEK Z ODPOWIEDZIĄ NA ĆWICZENIA AEROBOWE

Geny odgrywają istotną rolę w kontrolowaniu różnych aspektów procesów metabolicznych, w tym sposobu, w jaki organizm gromadzi i spala tłuszcz. Te różnice genetyczne mogą wpłynąć na naszą tendencję do przybierania lub tracenia na wadze i, co ważniejsze, wpływają na naszą odpowiedź na aktywność fizyczną. Badania zidentyfikowały wiele genów i markerów genetycznych powiązanych z metabolizmem tłuszczu i składem ciała, co może pomóc w zrozumieniu, dlaczego różne osoby reagują różnicowanie na ćwiczenia aerobowe. Polimorfizmy DNA mogą wpływać na to, w jaki sposób organizm jednostki reaguje na ćwiczenia aerobowe, obejmując takie czynniki, jak: poprawa sprawności układu sercowo-naczyniowego, zmiany w sile mięśniowej i wytrzymałości, utrata tkanki tłuszczowej i zmiany w składzie ciała oraz ogólne korzyści zdrowotne. Do tej pory zidentyfikowano ponad sto polimorfizmów, które są zasocjowane z międzyosobniczą reakcją adaptacyjną organizmu wywołaną aplikowanym wysiłkiem tlenowym [147–151]. W pracy przeglądowej Williamsa i wsp. z 2017, autorzy podkreślają, że na zmiany w wartościach  $VO_{2max}$  wpływają różnice w planach treningowych i dietach sportowców, a także czynniki związane z otoczeniem, które z kolei wpływają na ekspresję genów. Spośród zidentyfikowanych 98 wariantów genetycznych opisanych jako predyktory trenowalności  $VO_{2max}$  [149].

Większość badań opiera się na projektach retrospektywnych typu przekrojowego, wykorzystując identyfikację genów związanych z trenowalnością VO<sub>2</sub>max w oparciu o badania asocjacyjne całych genomów (GWAS) lub analizę genów kandydujących. W wielu przypadkach badania replikacyjne potwierdziły wyniki wyjściowe (tzw. pozytywna replikacja). Dotyczy to np. takich genów, jak: *ACE* Alu I/D, *ACSL1* rs6552828, *AMPD1* rs17602729, *APOE* rs7412 i rs429358, *CAMTA1* rs884736, *CD44* rs353625, *CKM* rs8111989, *DAAMI* rs1956197, *NDN* rs824205, *BIRC7* rs6090314, *RGS18* rs10921078, *RYR2* rs7531957, *ZIC4* rs11715829). Dodatkowo istnieją trzy markery genetyczne (*ACE* Alu I, *AMPD1* rs17602729 C, *GSTP1* rs1695 G), które są związane zarówno z trenowalnością VO<sub>2</sub>max, jak i statusem zawodowego sportowca wytrzymałościowego [150].

### ***ACE* Alu I/D**

Polimorfizm I/D genu *ACE* jest pierwszym polimorfizmem opisanym w kontekście wydolności fizycznej. Gen *ACE* zlokalizowany w chromosomie 17 w pozycji 17q23.3. Koduje on enzym angiotensynę konwertującą I (ACE), zaangażowany w przekształcanie angiotensyny I w biologicznie aktywny peptyd angiotensynę II. Genotypowanie 25 wybitnych brytyjskich alpinistów i porównanie częstości występowania polimorfizmu w odniesieniu do osób niebędących sportowcami wykazało przewagę allelu I. Stwierdzono wyższą częstość allelu I wśród sportowców, co oznacza, że znaleziono związek między polimorfizmem a statusem sportowca [83]. W intronie 16 genu *ACE* występuje polimorfizm typu insercyjno-delecyjnego. Na podstawie obecności lub braku sekwencji Alu o długości 287 nukleotydów można zidentyfikować allel I (insercja) i allel D (delecja), które wpływają na zróżnicowany poziom aktywności enzymatycznej tego białka. Polimorfizm jest identyfikowany w bazach danych pod numerami rs4646994 lub rs1799752. Badania sugerują, że polimorfizm ten ma istotne znaczenie funkcjonalne. Obecność allelu D jest powiązana z wyższą aktywnością angiotensyny konwertującej w surowicy krwi i tkankach, podczas gdy obecność allelu I jest związana z niższą aktywnością tego enzymu. To z kolei ma wpływ na efektywność systemu renina-angiotensyna-aldosteron (RAS) w kontekście regulacji ciśnienia krwi. Nosiciele allelu D charakteryzują się wyższym poziomem angiotensyny II i szybszą reakcją, wykazując podwyższone ciśnienie tętnicze w odpowiedzi na bodźce. Homozygoty II przejawiają większą odporność i lepszą zdolność do fizjologicznej adaptacji w trakcie długotrwałych wysiłków o umiarkowanej intensywności,

takich jak biegi maratońskie, dystansowe biegi oraz pływanie na długie dystanse [152].

W jednej z prac przeglądowych [150] opisano, że nadreprezentacja allelu I jest związany z pewnymi aspektami wydolności, co stwierdzono u 25 wspomnianych brytyjskich wybitnych wspinaczy górskich i 34 wybitnych brytyjskich biegaczy na dystansie 5000 m. Dodatkowo, nadmiar allelu I występuje wśród wybitnych australijskich (n=64), chorwackich (n=40) i rosyjskich (n=107) wioślarzy, a także wybitnych hiszpańskich sportowców (25 kolarzy, 20 biegaczy długodystansowych, 15 piłkarzy ręcznych). Allel I genu *ACE* jest również nadreprezentowany wśród 100 najszybszych afrykańskich triathlonistów Ironman, 27 wybitnych biegaczy hiszpańskich, czy też 35 wybitnych rosyjskich lekkoatletów średnio-dystansowych (24 pływaków, 7 lekkoatletów wytrzymałościowych, 4 narciarzy biegowych), 33 włoskich olimpijczyków wytrzymałościowych (10 kolarzy szosowych, 7 lekkoatletów, 16 narciarzy biegowych), 80 tureckich sportowców wytrzymałościowych i siłowych/wytrzymałościowych, 16 długodystansowych (25 km) pływaków różnych narodowości, 55 elitarnych polskich wioślarzy, 108 japońskich biegaczy długodystansowych i 29 triathlonistów indyjskiej armii.

### ***ACSL1* rs6552828**

SNP w genie *ACSL1*, oznaczony jako rs6552828, jest zasocjowany z poprawą VO<sub>2</sub>max w badaniach HERITAGE, które obejmowały osób o niskim poziomie aktywności fizycznej [153]. Jednak w przypadku wybitnej grupy sportowców nie zaobserwowano związku między tym SNP-em a statusem sportowca wytrzymałościowego (wskaźnikiem wysokiego VO<sub>2</sub>max) wśród osób rasy kaukaskiej [154].

### ***AMPD1* rs17602729**

Adenozynomonofosforanowa deaminaza 1 (*AMPD1*) katalizuje deaminację adenozynomonofosforanu do inozydynomonofosforanu (IMP) w mięśniach szkieletowych. Niedobór *AMPD1* jest prawdopodobnie częstą przyczyną miopatii wywołanej ćwiczeniami i najprawdopodobniej najczęstszą przyczyną miopatii metabolicznej u ludzi. W przeważającej większości przypadków niedobór *AMPD1* wynika z tranzycji 34 C/T w eksonie 2 (rs17602729 C/T) genu *AMPD1* (lokalizacja: 1p13), co powoduje powstanie kodonu typu nonsense (Gln12X), który przedwcześnie kończy translację. W badaniu przeprowadzonym

przez Rico-Sanza i innych [155], osoby o genotypie *AMPD1* XX miały obniżoną wydolność wysiłkową oraz odpowiedzi układu sercowo-naczyniowego na ćwiczenia w stanie spoczynkowym. W badaniu 935 pacjentów z chorobą wieńcową, nosiciele allelu X mieli znacząco mniejszy względny wzrost wartości maksymalnej VO<sub>2</sub>max po 3 miesiącach treningu aerobowego [156].

### ***APOE* rs7412 and rs429358**

Ludzki gen *APOE* leży w chromosomie 19 (lokalizacja: 19q13.32). Warianty apolipoproteiny E (*APOE*) wpływają na zdolność komórek do przyswajania lipidów, poziomy tłuszczów we krwi oraz zdolność naczyń włosowatych do rozszerzania się [157]. *APOE* ma trzy współwystępujące allele: ε2, ε3 i ε4, które wynikają z dwóch pojedynczych zmian w nukleotydach SNP (rs7412, rs429358). Wykazano, że poziom VO<sub>2</sub>max wzrasta tylko o 5% u osób z genotypem E3/E3 w porównaniu do 13% w grupach E2/E3 i E3/E4 po 6 miesiącach treningu, a różnice między genotypami były istotnie zróżnicowane [158]. W związku z tym, chińscy mężczyźni i kobiety w wieku od 18 do 40 lat, posiadający genotypy E2/E3 i E3/E4, wykazywali znacząco wyższą reakcję na trening opisywaną za pomocą wskaźnika VO<sub>2</sub>max w porównaniu do innych odmian genotypów *APOE* po 6 miesiącach umiarkowanego treningu o średniej intensywności [137].

### ***CAMTA1* rs884736**

Ludzki gen *CAMTA1* leży w chromosomie 1 (lokalizacja 1p36.31-p36.23). W badaniu replikacyjnym osób czarnoskórych projektu HERITAGE, rs884736 genu *CAMTA1* (aktywatorze transkrypcji wiążącym kalmodulinę 1) był istotnie związany ze wzrostem VO<sub>2</sub>max, w sposób identyczny jak w przypadku badanych w cyklu badań rodzinnych w ramach konsorcjum HERITAGE osób o białej skórze [153].

### ***CD44* rs353625**

Gen *CD44* leży w chromosomie 11 (lokalizacja 11p13). Białko kodowane przez ten gen jest glikoproteiną znajdującą się na powierzchni komórki, której funkcje obejmują interakcje międzykomórkowe, adhezję komórek i migrację. Jest ono receptorem dla kwasu hialuronowego (HA) oraz może także oddziaływać z innymi ligandami, takimi jak osteopontyna, kolageny i metaloproteinazy

macierzy. W badaniach przy użyciu kohorty HERITAGE, w której przebadano 2,5 miliona wariantów, zidentyfikowano miejsce polimorficzne rs353625 jako zasocjowane z wartością VO<sub>2</sub>max [159]. Z kolei badanie GWAS, w którym zbadano 324 611 wariantów z badania HERITAGE w celu zidentyfikowania potencjalnych genów predyktorów związanych z wartością VO<sub>2</sub>max [153], wykazało, że gen *CD44* odpowiadający za funkcje komórkowe, był związany z wzrostem VO<sub>2</sub>peak (najwyższą osiągniętą wartością VO<sub>2</sub>max podczas określonego testu), chociaż nich nie osiągnął ani istotności genomowej, ani sugerowanej ( $p = 1,5 \times 10^{-4}$ ) [160]. Ekspresja genu *CD44* uległa podwyższeniu w odpowiedzi na trening wytrzymałościowy [161]. Ekspresja genu *CD44* jest związana z procesami fizjologicznymi, takimi, jak: kurczenie się mięśni, poziom sprawności fizycznej oraz łańcuch transportu elektronów w procesach aerobowych [159].

### **CKM rs8111989**

Ludzki gen *CKM* leży w chromosomie 19 (lokalizacja: 19q13.32). Izoforma mięśniowa kinazy kreatynowej (CKM) to kluczowy enzym dostarczający energii mięśniom. Kinaza kreatynowa katalizuje odwracalną reakcję, w której przenosi grupę fosforanową z fosfokreatyny (P-Cr) na adenozyno-5'-difosforan (ADP), co skutkuje produkcją ATP i uwolnieniem kreatyny (Cr). CKM jest kodowana przez gen *CKM* (znany również jako *CKMM*; lokalizacja: 19q13.2–13.3). Myszy pozbawione genu *Ckm* (tzw. myszy knockout *Ckm*) wykazują zwiększoną wydolność aerobową i mniejszą podatność na zmęczenie po długotrwałej aktywności fizycznej [162]. Polimorfizm rs8111989 A/G w genie *CKM* w obszarze regulatorowym 3'UTR okazuje się być związany z wydolnością fizyczną. W badaniu 160 rodziców rasy białej i 80 dorosłych potomstwa z badania rodzinnego HERITAGE stwierdzono związek między wydolnością aerobową a genotypem CKM [163]. U rodziców i potomstwa z genotypem *CKM* GG stwierdzono znacznie mniejszą poprawę  $\dot{V}O_{2\max}$  w odpowiedzi na program treningu wytrzymałościowego. W badaniu przeprowadzonym później, Rivera i wsp. [164] potwierdzili te wyniki, badając 277 par rodzeństwa z 98 rodzin kaukaskich. Badanie związku przeprowadzone na 102 męskich ochotnikach z północnych Chin wykazało istotny związek między polimorfizmem A/G w genie *CKM* a reakcją ekonomii biegu na trening wytrzymałościowy [165]. Osoby z genotypem AG wykazywały większy wzrost ekonomii biegu niż te z genotypami AA i GG. Wyniki badań przeprowadzonych na zawodowych sportowcach wskazują, że w dyscyplinach sportów siłowych znacznie częściej występuje allel G i genotyp GG w porównaniu z osobami, które

nie uprawiają sportu. Natomiast wśród zawodników dyscyplin wytrzymałościowych, dominują allel A i genotyp AA [166].

### ***DAAMI rs1956197***

Ludzki gen *DAAMI* leży w chromosomie 14 (lokalizacja: 14q23.1). Gen ten koduje białko (ang. dishevelled associated activator of morphogenesis 1), które związane jest z sygnalizacją w procesach morfogenezy i rozwoju. Bouchard i wsp. zreplikowali wariant genu *DAAMI* rs1956197 z badania HERITAGE [153]. Próba replikacji wśród kobiet w badaniu Dose Response to Exercise (DREW) (n= 112) również była pomyślna [153]. Timmons i wsp. przeprowadzili analizę, w której uwzględnili profile RNA w połączeniu z wariantami genetycznymi i odkryli, że gen *DAAM1*, który wcześniej został zidentyfikowany w badaniach GWAS przeprowadzonych przez Boucharda i wsp. [153], był powiązane z modyfikacjami ekspresji genów [161].

### ***NDN rs824205***

Ludzki gen *NDN* leży na chromosomie (lokalizacja: 15q11.2). Jak podaje baza genów NCBI, gen ten koduje białko nekdyne. *NDN* jest genem nieaktywnym u cierpiących na zespół Pradera-Williego, którzy są predysponowani do zwiększonej zawartości tkanki tłuszczowej kosztem masy mięśniowej [167]. Jednakże niewiele wiadomo na temat tegoż wariantu. W literaturze opisywany jest jako marker wydolności tlenowej [153], która jest cechą związaną z trenowalnością. Na poziomie metabolicznym jest to odpowiedź na obciążenie treningowe, które manifestuje się poprzez utrzymywanie metabolizmu aerobowego [168].

### ***BIRC7 rs6090314***

Ludzki gen *BIRC7* leży w chromosomie 20 (lokalizacja: 20q13.33). Zgodnie z informacjami dostępnymi w bazie danych NCBI, gen ten koduje białko inhibitora apoptozy (IAP) i zawiera pojedynczy egzemplarz powtórzenia IAP bakulowirusa (BIR), a także domenę pierścienia cynkowego typu RING. Domena BIR jest niezbędna dla aktywności inhibicyjnej i oddziałuje z kaspazami, podczas gdy domena pierścienia RING czasami wzmacnia aktywność antyapoptotyczną, ale nie hamuje apoptozy samodzielnie. Podwyższone poziomy kodowanego białka mogą być związane z postępem nowotworu i odgrywać rolę w wrażliwości na

chemioterapię. Informacje na temat tego konkretnego wariantu są ograniczone. W literaturze jest on opisywany jako wskaźnik wydolności tlenowej [153].

### ***RGS18* rs10921078**

Ludzki gen *RGS18* leży w chromosomie (lokalizacja 1q31.2). Wg NCBI, koduje on białko regulujące białko sygnałowe G18. Białko RGS18 (ang. regulator of G protein signaling 18) pełni rolę w regulacji aktywności białek G poprzez przyspieszanie hydrolizy GTP. Białko RGS18 obecne jest w tkankach hemopoetycznych i płucach [169,170]. Wariant jest opisywany jako predyktor maksymalnego pobrania tlenu (VO<sub>2</sub>max) [153].

### ***RYR2* rs7531957**

Ludzki gen *RYR2* leży w chromosomie 1 (lokalizacja: 1q43). Gen ten koduje receptor rianodynowy znajdujący się w sarkoplazmatycznej siateczce mięśnia sercowego. Białko RYR2 jest jednym z komponentów kanału wapniowego, składającego się z tetrameru białek receptora rianodiny i tetrameru białek FK506 1B, dostarczającego wapń do mięśnia sercowego. Mutacje w tym genie są związane z migotaniem serca indukowanym stresem i arytmogenną dysplazją prawej komory serca. Wariant zasocjowany jest z VO<sub>2</sub>max [153].

### ***ZIC4* rs11715829**

Ludzki gen *ZIC4* leży w chromosomie (lokalizacja: 3q24). Koduje on białko ZIC typu C2H2 z palcami cynkowymi. Niewiele wiadomo w kontekście polimorfizmów tego genu, natomiast wiadomo, że wariant rs11715829 zasocjowany jest z VO<sub>2</sub>max [153].

## **GENY A INDYWIDUALNA REAKCJA NA UTRATĘ TKANKI TŁUSZCZOWEJ SPOWODOWANĄ ĆWICZENIAMI**

Nie tylko udało się zidentyfikować zmiany genetyczne związane z otyłością i reakcją na ćwiczenia, ale także dokonano znacznego postępu w badaniu relacji między genami, aktywnością fizyczną i interakcjami między nimi w celu zrozumienia, jak te czynniki wpływają na skład ciała. Przełomem okazały się prace

pochodzące z laboratorium Boucharda. Wraz z współpracownikami, opisał on 23 geny autosomalne, które istotnie oddziaływały z aktywnością fizyczną lub ćwiczeniami, wpływając na skład ciała [171,172].

Regularne wykonywanie ćwiczeń przynosi znaczące korzyści zdrowotne, włączając w to obniżenie ryzyka wystąpienia chorób serca, nadciśnienia, schorzeń metabolicznych (takich jak cukrzyca typu 2), niektórych rodzajów nowotworów, stłuszczenia wątroby, chorób płuc, zaburzeń hormonalnych, chorób układu kostno-stawowego i chorób psychicznych. Co więcej, właściwie dobrane ćwiczenia stanowią kluczowy element całkowitego dziennego wydatku energetycznego i w ten sposób przyczyniają się do poprawy składu ciała oraz pomagają w kontrolowaniu wagi [173]. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), 1 na 4 dorosłych nie spełnia globalnych zalecanych poziomów aktywności fizycznej. Osoby, które są niewystarczająco aktywne, mają zwiększone ryzyko zgonu o 20% do 30% w porównaniu z osobami, które są wystarczająco aktywne. Ponad 80% światowej populacji nastolatków nie jest wystarczająco aktywna fizycznie. Poza tym, na całym świecie, w roku 2016, 28% dorosłych w wieku 18 lat i starszych nie wykazywało wystarczającej aktywności fizycznej (23% mężczyzn i 32% kobiet). To oznacza, że nie spełniali oni globalnych zaleceń dotyczących co najmniej 150 minut umiarkowanej intensywności lub 75 minut intensywnej aktywności fizycznej w tygodniu [174]. Według raportu ogólnopolskiego badania dotyczącego aktywności fizycznej Polaków w wieku 15 i więcej lat realizowanego wiosną oraz jesienią 2021 roku przeprowadzonego na zlecenie Ministerstwa Sportu i Turystyki, w roku 2021, 33,1% Polaków w wieku od 15 do 69 lat utrzymywało poziom aktywności fizycznej w czasie wolnym zgodnym z normami rekomendowanymi przez Światową Organizację Zdrowia, nie wliczając w to czasu spędzonego na spacerach. Jeśli uwzględnimy także regularną aktywność związaną z jazdą na rowerze jako środek transportu, odsetek Polaków w wieku 15-69 lat, którzy spełniają normy WHO, wzrasta do 36,7%. Mężczyźni nieco częściej niż kobiety spełniają te normy w zakresie aktywności fizycznej w czasie wolnym, nie wliczając spacerów (37,1% w porównaniu do 29,5%), a także aktywności związanej z regularną jazdą na rowerze jako środkiem transportu (41,4% w porównaniu do 32,5%). Zgodnie z wynikami przeprowadzonego badania, aż 94,2% Polaków w wieku 15-69 lat twierdzi, że regularnie angażuje się w jakąkolwiek formę aktywności fizycznej, trwającą co najmniej 10 minut. Natomiast jeśli uwzględnimy spełnienie kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), uwzględniając zarówno aktywność fizyczną w czasie wolnym, jak i aktywność związaną z przemieszczaniem się pieszo lub rowerem, odsetek osób spełniających te kryteria



wynosi 75,9%. W roku 2021, odsetek Polaków w wieku 15-69 lat, którzy spełniają kryteria WHO dotyczące regularnej aktywności fizycznej, jest niższy niż odsetek osób, które podejmują aktywność sporadycznie, niezależnie od rodzaju wykonywanej aktywności [175].

Ze względu na tak niepokojące dane dotyczące niewystarczającej aktywności fizycznej, badania naukowe skoncentrowane na analizie czynników występowania nadwagi i otyłości w tej właśnie grupie stanowią bardzo ważny aspekt współczesnych nauk o zdrowiu.

Otyłość definiowana jest jako nadmierne gromadzenie się lub nieprawidłowy rozkład tkanki tłuszczowej w organizmie, co wpływa na zdrowie. Nadmierne gromadzenie się triglicerydów (TGL) w tkance tłuszczowej jest główną przyczyną otyłości i prowadzi do nadmiernego uwolnienia kwasów tłuszczowych do układu krążenia, co skutkuje otyłością [176]. Jednocześnie, nadmierna ilość TGL gromadzących się w tkance tłuszczowej jest konsekwencją długotrwałego nadmiaru spożycia energii w stosunku do jej wydatkowania. Wpływ na zaburzenie równowagi w homeostazie energetycznej może mieć ilość spożywanych kalorii, jak i poziom aktywności fizycznej, co może być uzależnione od czynników rozwojowych, behawioralnych oraz środowiskowych [177]. Ponadto, na regulację masy ciała wpływają też czynniki genetyczne. Istnieją bowiem geny, które wpływają na kontrolę wydatkowania energii, apetyt, przemianę lipidów, tworzenie tkanki tłuszczowej, termogenezę oraz różnicowanie komórek [178]. Należy się zastanowić, dlaczego w ogóle występują różnice w otyłości między różnymi osobami w populacji i co tłumaczy zmiany w globalnym rozpowszechnieniu otyłości w ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci [179]. W odniesieniu do pytania pierwszego, częściowa odpowiedź dotyczy wartości wskaźnika masy ciała (BMI), który to jest silnie uwarunkowany genetycznie. Z kolei różnice genetyczne stanowią część odpowiedzi na drugie pytanie, chociaż zmiany w aktywności zawodowej i czynniki środowiskowe mogą również wpływać na zmienność BMI między osobami [180,181]. Choć prawdopodobnie zmiany w otoczeniu żywieniowym są głównym czynnikiem wzrostu występowania otyłości w ostatnich dziesięcioleciach [182], dokładne aspekty środowiska żywieniowego, które wpływają na otyłość, oraz sposób, w jaki oddziałują one z genetyką osób podatnych na otyłość, to tematy, które budzą wiele kontrowersji [179]. Dziedziczność otyłości wynosi od 31% do 90%, w zależności od badanego fenotypu [183]. U większości osób, genetyczne podłoże otyłości jest wieloczynnikowe i skomplikowane, obejmuje złożone interakcje między wieloma genami i środowiskiem [184]. Badania przeprowadzone przez Li i innych współpracowników w 2010 roku wykazały,

że regularna aktywność fizyczna może zmniejszać ryzyko ujawnienia niekorzystnych efektów obecności obciążających czynników genetycznych i podkreślały rolę ćwiczeń w zapobieganiu nadmiernemu przyrostowi masy ciała [185]. Badania asocjacyjne całego genomu (GWAS) zidentyfikowały ponad 300 pojedynczych polimorfizmów nukleotydowych (SNP-ów) oraz 227 wariantów genetycznych związanych z otyłością, chociaż ich funkcjonalny wpływ na fenotyp otyłości nadal pozostaje tajemnicą [186,187]. Natomiast, duża liczba SNP-ów zidentyfikowanych w badaniach typu GWAS i badaniach genów kandydujących, wydaje się wyjaśniać jedynie od 2% do 4% występowania otyłości [188]. Dlatego też, indywidualna zmienność genetyczna nie wystarcza, aby wyjaśnić obecną epidemię otyłości. W miarę, jak warunki środowiskowe stają się coraz bardziej korzystne dla występowania otyłości, staje się też widoczne zróżnicowanie otyłości między osobami. Różnice w indywidualnych cechach na skrajnych poziomach otyłości prawdopodobnie wynikają z różnic w genach wpływających na spożycie i wydatkowanie energii [189]. Dziesięciolecia badań w zakresie aktywności fizycznej doprowadziły do stosunkowo dobrej znajomości reakcji funkcjonalnej ludzkiego ciała na ćwiczenia. Chociaż reakcje fizjologiczne na bodźce treningów są dość dobrze opisane w literaturze, genetyczne tło tych reakcji w dalszym ciągu pozostaje w większości nieznanie [190]. Proces adaptacji organizmu ludzkiego indukowany wysiłkiem fizycznym obejmuje szereg mechanizmów sygnalizacyjnych, inicjujących replikację określonych sekwencji DNA, umożliwiających jej późniejszą translację i ostatecznie generujących nowe białka [131]. U różnych jednostek reakcja ogólna na daną aktywność fizyczną (o takim samym czasie trwania, rodzaju ćwiczeń i ich intensywności) może wykazywać znaczące różnice, obejmujące brak jakiegokolwiek odpowiedzi aż po skrajne przeciążenia. Aktualne badania wykazały, że osoby o tych samych genotypach reagują podobnie na ćwiczenia w porównaniu do tych o różnych genotypach, co wskazuje, że niektóre geny odgrywają kluczową rolę w określaniu indywidualnych różnic w reakcji na aktywność fizyczną [190]. Wiele dostępnych dowodów wskazuje, że czynniki genetyczne mają istotny wpływ na reakcje jednostek na aktywność fizyczną. Ponieważ niedawno zidentyfikowano konkretne genetyczne czynniki związane z masą ciała, rośnie zainteresowanie pytaniem, czy i w jaki sposób podatność genetyczna może oddziaływać na styl życia, w tym aktywność fizyczną [191,192].

## WARIANTY GENETYCZNE I UTRATA TKANKI TŁUSZCZOWEJ INDUKOWANA AKTYWNOŚCIĄ FIZYCZNĄ

### Gen *FTO*

Pierwszym genem opisanym jako predysponującym do otyłości, który do tej pory wykazuje największy wpływ na wyższy indeks masy ciała (BMI), jest gen związany z masą tłuszczową i otyłością (*FTO*). To właśnie pierwsze badania asocjacyjne całego genomu (GWAS) dotyczące cech związanych z otyłością zostały opublikowane w 2007 roku i zidentyfikowały grupę powszechnych wariantów genetycznych w pierwszym intronie locus *FTO*, który został zasoscjowany z BMI [100,101]. Ludzki gen *FTO* znajduje się w chromosomie 16 w regionie 16q12.2 i jest głównie ekspresowany w mózgu, tkance mięśniowej poprzecznie prążkowanej oraz tkance tłuszczowej [100,193,194]. Gen koduje białko jądrowe o nazwie demetylaza 2-oksoglutaranowa, które jest obecne w wielu tkankach, zwłaszcza w podwzgórzcu, obszarze odpowiedzialnym za kontrolowanie apetytu i regulację wydatkowania energii. Jednakże wciąż istnieje niewiele informacji na temat dokładnych funkcji tego białka w organizmie [193]. Wiadomo natomiast, że enzym jest zdolny do usuwania grup metylowych z nukleotydów DNA i RNA *in vitro*, przy czym wykazuje największe powinowactwo do jednoniciowych cząsteczek RNA [193,195]. Sugerowano, że gen *FTO* może wpływać na aktywność szlaków kontrolujących codzienne spożycie pokarmów, a co więcej, preferencje żywieniowe [193]. Najczęściej omawiany polimorfizm A/T (rs9939609) w kontekście otyłości znajduje się w pierwszym intronie tego genu. Allel A, uważany za allel ryzyka, jest powiązany z wyższym poziomem łaknienia i większą ilością spożywanego pokarmu, co prowadzi do zwiększonego ryzyka nadwagi i otyłości o 20-30% [100,193]. W innych badaniach stwierdzono, że wielkość wpływu wariantów genetycznych *FTO* jest nawet o 80% niższa u osób, które regularnie uprawiają aktywność fizyczną [196,197]. Niemniej jednak, nie wszystkie badania wykazały oddziaływanie między genem a aktywnością fizyczną [198–200]. Pomimo, że Leońska-Duniec i wsp. [201] potwierdzili związek między polimorfizmem *FTO* A/T, a zwiększoną masą ciała (BMI), żadne z analizowanych parametrów związanych z otyłością nie uległy znaczącym zmianom w trakcie 12-tygodniowego programu treningowego u różnych genotypów *FTO* [201]. W populacji polskich kobiet, osoby o genotypie homozygotycznym AA i heterozygotycznym AT wykazały znacząco wyższy wskaźnik masy ciała (BMI) niż jednostki z genotypem TT. Sugeruje to, że allel A jest allelem zwiększającym ryzyko rozwoju otyłości również

w przypadku polskiej populacji [201]. Z kolei w badaniach obejmujących kobiety i mężczyzn z Polski, nie stwierdzono istotnych związków między parametrami otyłości a polimorfizmem *FTO* rs9939609 w całej grupie badanej. Jednakże, gdy analizowano mężczyzn i kobiety oddzielnie, cechy otyłości były istotnie z występowaniem allelu A u mężczyzn, co sugeruje różnice płciowe w wpływie *FTO* na otyłość, co stanowi nowe i interesujące odkrycie [202]. Natomiast w kontekście aktywności fizycznej, badania Leońskiej-Duniec i wsp. (2018) nie potwierdziły hipotezy, że obecność w genomie allelu A ma niekorzystny wpływ na potreningową odpowiedź organizmu [201]. Można spekulować, że obecność różnych wariantów allelicznych genu *FTO* nie ma wpływu na stopień adaptacyjnej reakcji organizmu na trening. Niemniej jednak, brak obserwowanej interakcji między genotypami a reakcją organizmu na trening w przeprowadzonych badaniach nie wyklucza całkowicie możliwości istnienia takiego związku [201].

### **Gen *MC4R***

Ludzki gen *MC4R* leży w chromosomie 18 (lokalizacja: 18q21.32). Koduje on receptor melanokortynowy-4 (*MC4R*), białko o wielkości 332 aminokwasów, należące do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCR), które znajduje się w obszarach mózgu kontrolujących regulację energetyczną organizmu. Produkt genu *MC4R* jest kluczowym regulatorem ilości przyjmowania pokarmu i rodzaju preferowanej żywności. W odpowiedzi na hormon stymulujący melanocyty (MSH), receptor *MC4R* pobudza produkcję substancji hamujących łaknienie w podwzgórzu, co prowadzi do zmniejszenia spożycia pokarmu i ograniczenia gromadzenia tkanki tłuszczowej. Natomiast ludzki odpowiednik białka aguti (agouti-related protein, *AGRP*) działa antagonistycznie w stosunku do ludzkich receptorów, takich jak *MC4R*, co zwiększa uczucie głodu [203]. Opisano liczne polimorfizmy w obrębie kodującej sekwencji *MC4R*, które są związane z otyłością u ludzi [204]. Ponadto, mutacje poza sekwencją kodującą tego genu prawdopodobnie mają wpływ na jego ekspresję i zostały skorelowane z podatnością na nadmierne przybieranie na wadze [205]. Badania przeprowadzone w populacji osób o pochodzeniu kaukaskim wykazały, że wariant rs17782313 (polimorfizm C/T), znajdujący się 188 kb poniżej genu *MC4R* [206], również wykazuje wyraźną korelację z cechami związanymi z otyłością [207]. Powiązanie to zostało potwierdzone w różnych grupach ludzi, w tym u dzieci, młodzieży i dorosłych [207,208].

Obecność allelu ryzyka (C) koreluje z wyższym ogólnym spożyciem kalorii i tłuszczu, a także wyższą częstością występowania otyłości [209]. Zauważono, że wpływ genu na cechy związane z otyłością może być modyfikowany przez prowadzenie aktywnego stylu życia. Li i współpracownicy (2010) przeprowadzili genotypowanie 12 SNP-ów w obszarze predyspozycji do otyłości, w tym rs17782313, w grupie 20 430 uczestników pochodzenia europejskiego, i wykazali, że genetyczna predyspozycja do wzrostu BMI i otyłości jest łagodzona przez aktywny tryb życia [191]. Jednakże inne badanie z 242 uczestnikami poddawanych 9-miesięcznej interwencji żywieniowej nie wykazało związku między polimorfizmem a wybranymi parametrami składu ciała [210]. W badaniu na 111 421 dorosłych o europejskim pochodzeniu, przeprowadzonym przez Ahmad i wsp. (2013) [192], analizowano 12 loci związanych z cechami związanymi z otyłością i również nie stwierdzono dowodów na interakcję między polimorfizmem a aktywnością fizyczną [192]. Dodatkowo, w badaniu [211] nie zaobserwowano interakcji między polimorfizmem rs17782313 a aktywnością fizyczną w grupie 201 polskich kobiet, które uczestniczyły w 12-tygodniowym programie treningowym [211].

### **Geny *PPARG*, *PPARD* i *PPARGCIA***

Gen *PPARG* (locus: 3p25.2) koduje receptor aktywowany proliferatorami peroksysomów typu  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ). W rodzinie białek PPAR (receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów), receptor gamma peroksysomów (PPAR $\gamma$ ) jest jednym z najczęściej opisywanych czynników w kontekście jego roli w regulacji zmian metabolicznych, które mogą wpływać na zmiany masy ciała [212]. Do tej pory opisano trzy izotypy receptorów PPAR, które wykazują różny rozkład w tkankach, funkcje i w pewnym stopniu różne specyficzności ligandów: PPAR $\alpha$  kodowany przez gen *PPARA* znajdujący się w chromosomie 22 (lokalizacja: 22q13.31), PPAR $\delta$  (zwany także PPAR $\beta$ ) przez gen *PPARD* w chromosomie 6 (lokalizacja 6p21.3) oraz PPAR $\gamma$  przez gen *PPARG* w chromosomie 3 (lokalizacja: 3p25.2) [213]. Do tej pory ustalono, że PPAR $\delta$  bierze udział w pobieraniu i magazynowaniu wolnych kwasów tłuszczowych oraz w procesach utleniania lipidów [214]. Ponadto, opisano wpływ PPAR $\delta$  na procesy metaboliczne komórek poprzez kontrolowanie aktywności i funkcji mitochondriów [215]. Badania wykazały również, że aktywność fizyczna powoduje zwiększenie ekspresji genu *PPARD*, co przekłada się na wzrost poziomu mRNA i białka PPAR $\delta$  w mięśniach osób uczestniczących w intensywnych treningach wytrzymałościowych [216].

Koaktywator typu 1 $\alpha$  receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu  $\gamma$  (PGC-1 $\alpha$ , peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 $\alpha$ ), kodowany przez gen *PPARGC1A* (lokalizacja: 4p15.2), jest współaktywatorem transkrypcyjnym superrodziny PPAR. Białko to oddziałuje z PPAR $\gamma$ , co umożliwia jego współdziałanie z wieloma innymi czynnikami transkrypcyjnymi. PGC1 bierze udział w biogenezie mitochondriów, wykorzystywaniu glukozy, utlenianiu kwasów tłuszczowych, termogenezie, glukoneogenezie i sygnalizacji insuliny. Koaktywator typu 1 $\beta$  receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu  $\gamma$  kodowany przez gen *PPARGC1B*, wraz z genem *PPARGC1A*, koduje białka homologiczne, które, poprzez współaktywację jądrowych czynników transkrypcyjnych regulują adipogenezę, sygnalizację insuliny, lipolizę, biogenezę mitochondriów, angiogenezę i glukoneogenezę w wątrobie [217].

Polimorfizmy genów *PPAR* i ich współaktywatorów transkrypcyjnych ze względu na ich rolę w metabolizmie lipidów i węglowodanów są często opisywane jako markery genetyczne wpływające na otyłość.

Wśród licznych opisanych odmian w genie *PPARG*, najczęstszy to Pro12Ala, który po raz pierwszy wykryto w 1997 roku jako efekt mutacji nonsensownej C $\rightarrow$ G w kodonie 12 eksonu B [218]. Stwierdzono, że obecność tego polimorfizmu różni się w zależności od badanej grupy ludzi: największą częstotliwością występowania wariantu Ala cechuje się populacja kaukaska- wynosi ona 12%, natomiast najniższą częstotliwością cechuje się populacja chińska- wynosi ona 1% [219]. Do tej pory wyniki badań nad związkami między polimorfizmem Pro12Ala a otyłością są sprzeczne. W niektórych badaniach stwierdzono, że nosiciele wariantu Ala mieli niższą wartość BMI, co sugeruje, że ten polimorfizm może wykazywać działanie ochronne przed otyłością [220,221]. Jednak inne badania sugerują, że polimorfizm Pro12Ala ma związek tylko z wartościami BMI u osób otyłych, ale nie u tych, które nie mają tego allelu Ala [222]. Na te różnice mogą wpływać czynniki środowiskowe, takie jak dieta [223].

Badania interwencyjne dotyczące genu *PPARD*, które obejmowały zmianę diety uczestników i wprowadzenie regularnych ćwiczeń fizycznych, wykazały, że polimorfizm Pro12Ala jest związany z mniejszym przyrostem objętości mięśni oraz mniejszym spadkiem masy tkanki tłuszczowej [224,225]. Z kolei wśród populacji nietreningujących polskich kobiet, analiza haplotypów wykazała, że osoby posiadające haplotyp (rs2267668/rs2016520/rs1053049) G/C/T wykazywały mniejszy spadek masy ciała po treningu, co sugeruje, że ten konkretny haplotyp może być niekorzystnym czynnikiem wpływającym na osiągnięcie pożądanych zmian w masie ciała. Z drugiej strony, haplotyp G/C/C został związany

z wzrostem masy beztłuszczowej po treningu oraz niższym poziomem cholesterolu i triglicerydów we krwi osób uczestniczących w treningu. Obserwacje te sugerują, że haplotyp G/C/C może być rozważany jako korzystny czynnik wpływający na te zmiany [226].

Opisano powiązania pomiędzy różnymi wariantami w genie *PPARGC1A* a cukrzycą typu 2, insulinoopornością, poziomem glukozy, dyslipidemią, otyłością i wydolnością tlenową. Dodatkowo, zidentyfikowano interakcje między wariantami genetycznymi a czynnikami stylu życia, takimi jak regularna aktywność fizyczna [217]. Osoby o genotypie *PPARGC1A* rs8192678 Gly/Gly wykazywały większy wzrost prognozy beztlenowego, większą ilość wolnych włókien mięśniowych, wyższą aktywność mitochondrialną oraz obniżenie poziomu całkowitego cholesterolu i lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) po interwencji obejmującej regularne treningi aerobowe w porównaniu do osób, które były nosicielami allelu Ser w locus *PPARGC1A* rs8192678. Warto również dodać, że nosiciele allelu Ser w locus *PPARGC1A* rs8192678 nie wykazywali reakcji na zmiany w ilości wolnych włókien mięśniowych typu I, całkowitym poziomie cholesterolu i LDL po treningu aerobowym [215,227,228]. Te obserwacje sugerują, że allel Gly w locus rs8192678 może mieć istotne znaczenie dla efektywności metabolizmu tlenowego [213]. Ostatnio dowiedziono, że polimorfizm genu *PPARGC1A* (rs rs17650401 C/T) jest związany z utratą tkanki tłuszczowej spowodowaną ćwiczeniami [229]. Do 3-miesięcznego programu fitness, jednocześnie wprowadzając dietę hipokaloryczną przystąpiły otyłe Ukrainki. Badanie wykazało, że interwencja, składająca się z aktywności fizycznej i diety hipokalorycznej, ma istotny wpływ na utratę tkanki tłuszczowej. Choć nie znaleziono związku między polimorfizmem SNP w genie *PPARG* a efektywnością utraty wagi, zróżnicowanie indywidualne w efektywności utraty tkanki tłuszczowej może częściowo zależeć od polimorfizmu rs17650401 C/T w genie *PPARGC1A*. Zidentyfikowane SNP-y, razem z innymi, mogą być przydatne w opracowywaniu programów indywidualnej utraty wagi skoncentrowanych na ćwiczeniach i/lub żywieniu. Sugeruje się, że nosiciele genotypu rs17650401 CT lub TT mogą skutecznie poprawić BMI dzięki umiarkowanym ćwiczeniom aerobowym i diecie hipokalorycznej, podczas gdy nosiciele genotypu CC mogą uzyskać większe korzyści z ćwiczeń siłowych lub treningu interwałowego o dużej intensywności oraz zwiększenia spożycia kwasów tłuszczowych omega-3 w diecie [229].

## Geny *LEP* i *LEPR*

Gdy rezerwy energetyczne są wysokie, leptyna jest wydzielana przez adipocyty do krwiobiegu. Gdy już znajdzie się w krwiobiegu, leptyna przenika przez barierę krew-mózg, aby związać się z receptorami w podwzgórzu, sygnalizując uczucie sytości, zmniejszenie głodu i spożycia pokarmu [230,231]. Leptyna jest hormonem, który odgrywa zatem kluczową rolę w regulacji apetytu poprzez swoje działanie hamujące na spożycie pokarmu oraz zwiększanie wydatków energetycznych poprzez stymulację tempa metabolizmu i aktywności fizycznej w celu utrzymania równowagi energetycznej [232]. Receptor leptyny jest zaliczany do rodziny receptorów cytokinowych klasy I [233]. Leptyna działa jako sygnał aferentny w negatywnym sprzężeniu zwrotnym, wiążąc się z receptorem leptyny i regulując rozmiar tkanki tłuszczowej [234]. Badano wiele polimorfizmów w genach kodujących leptynę (*LEP*) i receptor leptyny (*LEPR*) w różnych populacjach, aby sprawdzić ich potencjalne powiązania z otyłością. Okazuje się, że powszechne warianty mogą także modyfikować wpływ regularnej aktywności fizycznej na różne cechy związane z otyłością, takie jak homeostaza glukozy [235]. Genotyp GG jest związany z istotnie niższym stężeniem leptyny w porównaniu do genotypu AA [236]. W badaniu przeprowadzonym na 242 uczestnikach pochodzenia europejskiego, wykazano, że osoby homozygotyczne dla allelu G mogą odnosić dodatkowe korzyści zdrowotne w wyniku wydawania większej ilości energii podczas intensywnej aktywności fizycznej o dużym natężeniu ze względu na swoje predyspozycje genetyczne w porównaniu do nosicieli allelu A [237]. Ponadto, w populacji nietreningujących kobiet, zasugerowano, że genotyp *LEP* rs2167270 może przyczyniać się do poprawy homeostazy glukozy w odpowiedzi na 12-tygodniowy program treningu aerobowego [238]. U heterozygot *LEP* AG, potreningowy spadek stężenia glukozy we krwi różnił się istotnie od homozygot AA i GG [238]. Wyniki tego badania pokazują zatem, że rs2167270 genu *LEP* i rs1137101 genu *LEPR* prawdopodobnie wpływają na adaptacyjną reakcję organizmu na program treningowy, zwłaszcza jeśli chodzi o poziom glukozy i LDL. Ponadto, potwierdzono, że osoby o genotypie GG w polimorfizmie *LEPR* mają tendencję do wyższej masy ciała i większego wskaźnika masy ciała (BMI) w badanej grupie [238].

Opisano także warianty w genie *LEPR*, które wpływają na aktywność receptora leptyny. Przykładem takiej zmienności jest *LEPR* A668G (rs1137101), który znajduje się w eksonie 6, uważanym za obszar wiążący leptynę, i ma wpływ na zdolność receptora leptyny do łączenia się z leptyną [239]. Allel G został skorelowany



z większą objętością mięśni w porównaniu do osób o genotypie AA oraz większą reakcją objętości tkanki podskórnej na program treningu siłowego [237]. Dodatkowo opisano znaczący wpływ interakcji między regularną aktywnością fizyczną a *LEPR* rs1137101 na poziom LDL. W przeciwieństwie do nosicieli genotypów AG i GG, homozygoty AA cechowały się potreningowym obniżeniem poziomu LDL we krwi [236]. Niedawno przeprowadzono również badanie, w którym zbadano polimorfizmy genów *LEP* (rs2167270) i *LEPR* (rs1137101) w kontekście możliwego związku z ryzykiem nadwagi i otyłości u mężczyzn z subpopulacji kaukaskiej. Tutaj, grupę badaną stanowili niespokrewnieni ze sobą (mieszkańcy Polski i Wschodniej Europy na przestrzeni 3 pokoleń) młodzi mężczyźni przebywający w ujednoczonych warunkach bytowania, reprezentujący zbliżony poziom aktywności fizycznej oraz żywienia. W wyniku tych analiz nie znaleziono istotnej zależności między pojedynczymi allelami ani genotypami badanych genów a parametrami BMI (wskaznik masy ciała) oraz FMI (indeks masy tłuszczowej) [240].

### Gen *ADIPOQ*

Jednym z najczęściej badanych hormonów wytwarzanych przez tkankę tłuszczową jest adiponektyna. Ma ona działanie przeciwcukrzycowe, przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe [241]. Adiponektyna jest też adipocytokiną, która wpływa na kontrolę apetytu oraz regulację przemiany glukozy i kwasów tłuszczowych w wątrobie i mięśniach [242]. Wykazano odwrotną zależność między wskaźnikiem masy ciała (BMI) a adiponektyną, co oznacza, że wysokie stężenie adiponektyny we krwi koreluje z niższym BMI. Z drugiej strony, ćwiczenia, zarówno same w sobie [243], jak i w połączeniu z utratą wagi spowodowaną dietą [244], istotnie zwiększają poziom adiponektyny we krwi zarówno u osób otyłych, jak i insulinowrażliwych, co prowadzi do poprawy wrażliwości na insulinę i obniżenia markerów zapalnych [245]. Gen kodujący adiponektynę znajduje się w trzecim chromosomie (3q27) i składa się z około 16 tysięcy par zasad. Jest on zbudowany z trzech eksonów [246]. Wśród wariantów genetycznych genu *ADIPOQ*, które opisano w kontekście genetycznych uwarunkowań predyspozycji do otyłości, najczęściej opisywanymi polimorfizmami są +276 G>T SNP (rs1501299) i -11377 G>C SNP (rs266729). Warianty te związane są z z poziomem adiponektyny w surowicy krwi [247]. Badania wskazują, że różnice w genotypach *ADIPOQ* mogą wpływać na zmiany w pomiarach masy ciała spowodowane treningiem: po programie treningowym, osoby posiadające allel T rs1501299 i allel C rs266729 wykazywały większą redukcję masy tłuszczowej i masy ciała

w porównaniu do osób posiadających allel G. Co więcej, polimorfizmy w genie *ADIPOQ* były związane ze zmianami w profilu lipidowym w odpowiedzi na trening. Na podstawie tych wyników można wnioskować, że warianty rs1501299 G i rs266728 G mogą negatywnie wpływać na efekty treningu dotyczące cech masy ciała [248-250]. W przypadku niespokrewnionych, nietreningujących kobiet, osoby posiadające haplotyp G/G (rs266729/rs1501299) wykazywały istotnie mniejszą utratę masy ciała niż osoby posiadające haplotyp G/T. W przeciwnym razie, osoby z haplotypem G/T wykazywały niższy spadek (a nawet wzrost) poziomu HDL i glukozy we krwi w porównaniu do tych, którzy mieli haplotyp referencyjny C/G. Co więcej, u osób z haplotypem C/T, spadek masy tłuszczowej (FM) i procentowej zawartości masy tłuszczowej (FM%) był większy niż u badanych kobiet z haplotypem C/G. Warianty rs1501299 G i rs266728 G mogą być uważane za niekorzystny czynnik w kontekście efektów treningu, którego celem jest zmniejszenie masy ciała [250].

### **Geny *ADRB2* i *ADRB3***

Spośród tzw. genów kandydujących związanych z otyłością, dwa z nich, t.j. *ADRB2* i *ADRB3* [251], zbadane zostały ze względu na ich związek z bilansem energetycznym. Geny *ADRB2* i *ADRB3* kodują receptory adrenergiczne  $\beta_2$  i  $\beta_3$ , odpowiednio. Receptory te są receptorami metabotropowymi. Ich pobudzenie aktywuje cyklazę adenylową, co prowadzi do wzrostu cyklicznego adenozyno-3',5'-monofosforanu (cAMP) w komórce [252]. Receptory te znajdują się w tkance tłuszczowej i są zaangażowane w homeostazę energetyczną poprzez regulację zarówno tempa lipolizy, jak i termogenezy. Dlatego geny kodujące owe receptory są interesującymi kandydatami do wyjaśnienia części predyspozycji genetycznej do otyłości u ludzi [253]. Wykazano, że zmienność w obrębie genów *ADRB* przyczynia się do międzyindywidualnych zmian w składzie ciała w odpowiedzi na regularny wysiłek fizyczny [254–258]. Receptor *ADRB2* jest głównym receptorem lipolitycznym w adipocytach [259]. Polimorfizmy tego genu mogą hamować lipolizę i predysponować do otyłości. Warianty częste powodują zmianę w sekwencji aminokwasowej na kodonie 16 (Arg16Gly, rs1042713) oraz 27 (Gln27Glu, rs1042714). Allel Gly16 jest związany z niższą gęstością receptorów i w związku z tym z mniejszą efektywnością w porównaniu do allelu Arg16. To z kolei może wpływać na skłonność do wyższego wskaźnika masy ciała (BMI) [260]. W badaniach nad mężczyznami z nadwagą, którzy brali udział w programie odchudzania trwającym dwadzieścia cztery miesiące, obejmującym

niskokaloryczną dietę i codzienny trening aerobowy, zaobserwowano, że u tych mężczyzn, którzy nie reagowali na utratę masy ciała lub odzyskiwali wagę po początkowym sukcesie w utracie wagi po 6 miesiącach, występował częściej allel Gly16 [261]. Co ciekawe, kobiety, które były aktywniejsze w czasie wolnym i były nosicielkami allelu Glu27, miały wyższą masę ciała w porównaniu do tych, które nie były nosicielkami tego allelu. Można zatem wnioskować, że nosiciele allelu Glu27 mogą być bardziej oporni na utratę wagi [255].

Receptor ADRB3 pełni kluczową rolę w termogenezie [262]. Niska aktywność ADRB3 może sprzyjać otyłości poprzez zmniejszenie takowej funkcji. Wariant Trp64Arg (rs4994) w kodonie 64 tego genu związany jest z tendencją do nadwagi, insulinoopornością i cukrzycą typu 2 [263,264]. Wiele badań wykazało zwiększony wskaźnik masy ciała (średnio o 0,28 kg/m<sup>2</sup>) u nosicieli allelu Arg64 tylko wśród uczestników prowadzących siedzący tryb życia, ale nie u osób aktywnych fizycznie, gdzie różnic genotypowych związanych z BMI nie znaleziono [265,266]. Inne badania wykazały, że kobiety z allelem Arg64, które brały udział w interwencji żywieniowej łączącej ćwiczenia fizyczne i dietę niskokaloryczną, traciły mniej wagi niż kobiety bez tego allelu. Sugeruje to, że allel Arg64 jest związany z trudnościami w utracie wagi poprzez dietę i program treningowy [254,256]. Natomiast Phares i współautorzy (2004) zauważyli, że osoby posiadające allel Arg64 doświadczyły znaczącej redukcji masy tłuszczowej oraz tkanki tłuszczowej w okolicach tułowia po 24 tygodniach treningu aerobowego w porównaniu z osobami, które nie miały tego allelu [267]. To, że zmienność w obrębie genów receptorów adrenergicznych przyczynia się do międzyindywidualnych zmian w składzie ciała w odpowiedzi na aktywność fizyczną, wykazali też Leońska-Duniec i wsp. 2018 [258]. Do badań zrekrutowano niespokrewnione ze sobą i nietreningujące kobiety z Polski. Analizie poddano 2 miejsca polimorficzne w genie *ADRB2*: Gly16Arg (rs1042713, G285A) i Glu27Gln (rs1042714, G318C) oraz 1 miejsce w genie *ADRB3*: Trp64Arg (rs4994, T387C) i *ADRA2A*: G1780A (rs553668). Badania te nie wykazały istotnych różnic statystycznych między zmianami masy ciała, składem ciała oraz parametrami biochemicznymi związanymi z metabolizmem lipidów i węglowodanów po treningu a częstością występowania zarówno alleli, jak i genotypów wszystkich analizowanych pojedynczo polimorfizmów. Z kolei dopiero analizy haplotypowe i poligenowe pozwoliły na określenie wpływu badanych wariantów allelicznych na zmiany wskaźników związanych z otyłością po treningu. Wśród uczestniczek wykazano również, że osoby o haplocie (rs1042713/rs1042714) Arg16/Gln27 charakteryzują się większym potreningowym spadkiem BMI w porównaniu do nosicieli haplotypu

referencyjnego Gly16/Glu27 [258]. Wyniki te są zgodne z badaniami przeprowadzonymi przez innych naukowców, którzy dowiedli, że allel Gly16 rs1042713 i allel Glu27 rs1042714, znajdujące się w genie *ADRB2*, zarówno w analizie indywidualnej, jak i haplotypowej, są powiązane z wyższym wskaźnikiem masy ciała (BMI). Wykazano także, że te konkretne allele mogą niekorzystnie wpływać na zmiany masy ciała i składu ciała, które zachodzą w organizmie człowieka w wyniku regularnej aktywności fizycznej [260, 261].

### **Gen *INSIG2***

Ludzki gen *INSIG2*, który znajduje się w chromosomie 2 (lokalizacja: 2q14.1-q14.2), jest ściśle związany z regulacją metabolizmu lipidów, głównie ze względu na jego funkcję w regulacji syntezy endogennego cholesterolu i kwasów tłuszczowych poprzez mechanizm sprzężenia zwrotnego. Białko, które jest zlokalizowane w błonie siateczki śródplazmatycznej i jest produktem genu *INSIG2*, blokuje proces proteolitycznej aktywacji białek SREBP (sterol response element-binding proteins) w reakcji na obecność cholesterolu lub insuliny [268]. Polimorfizmy w obrębie genu *INSIG2* są powiązane z indeksem masy ciała (BMI). Na przykład polimorfizm rs7566605 w regionie promotora tego genu, wykazuje związek z początkową ilością tkanki tłuszczowej podskórnej u kobiet oraz z wartościami BMI [269,270]. Wykazano, że allel C u mężczyzn jest zasocjowany z przyrostem masy tkanki podskórnej po treningu siłowym [270], a także u dzieci z nadwagą w następstwie rocznego programu zdrowotnego [271]. W badaniach przeprowadzonych przez Reinehr i in. w 2008 roku [271] oraz w 2009 roku [272], zaobserwowano istotnie statystycznie niższy wskaźnik masy ciała (BMI) oraz redukcję BMI u homozygotycznych nosicieli aleli CC w polimorfizmie rs7566605. Co ciekawe, opisano również efekt synergiczny polimorfizmu rs7566605 genu *INSIG2* i rs9939609 genu *FTO*. Mianowicie, połączenie genotypu CC *INSIG2* i genotypu AA genu *FTO* było istotnie związane z najniższym stopniem redukcji nadwagi u dzieci, co sugeruje, że efekty współdziałania genów *INSIG2* i *FTO* nasilają się nawzajem [272].

### **Gen *ACSL1***

U ssaków, syntetaza acylo-CoA (*ACSL*) przekształca długie łańcuchy kwasów tłuszczowych w acylo-CoA [273] zwiększając tym samym transport kwasów tłuszczowych przez błonę komórkową i dostarczając substratów dla większości

szlaków metabolicznych, w których metabolizowane są kwasy tłuszczowe [268]. ACSL1 to jedna z pięciu izoform ACSL, z których każda jest kodowana przez osobny gen. Ludzki gen *ACSL1* jest zlokalizowany w chromosomie 4, w pozycji 4q35.1, a jego ekspresja odbywa się w mięśniach, tkance tłuszczowej i komórkach wątroby [269]. Wykazano, że niedobór ACSL1 prowadzi do zmniejszenia utleniania kwasów tłuszczowych i zwiększenia wykorzystania glukozy [276], co negatywnie wpływa na metabolizm [277]. Obecne badania dostarczają wielu dowodów na istnienie SNP-ów w obszarze *ACSL1*, które są powiązane z poziomem glukozy na czczo, cukrzycą, subkliniczną miażdżycą i sugerują związki między tymi cechami a syntezą acylo-CoA [278]. Wykazano również, że punkt polimorficzny rs9997745 genu *ACSL1*, modyfikuje ryzyko wystąpienia choroby metabolicznej [279]. Z kolei inny SNP, rs6552828, jest odpowiedzialny za 6,1% zmienności w wartościach pułapu tlenowego, VO<sub>2</sub>max po treningu aerobowym [153]. W najnowszych badaniach asocjacyjnych w skali całego genomu (GWAS), trzeci punkt polimorficzny, t.j. rs116143768, wykazał istotny związek z utratą tkanki tłuszczowej w wyniku 12-tygodniowego treningu aerobowego. Nosiciele rzadkiego allelu T tracili 31,4% masy tłuszczowej, podczas gdy homozygoty CC traciły tylko 3,8%. Na podstawie tych dowodów można by wnioskować, że allel T może być uważany za korzystny czynnik w kontekście efektów treningu. Niemniej jednak potrzebne są dalsze badania eksperymentalne, aby potwierdzić związek między SNP-em w genie *ACSL1* a aktywnością fizyczną [280].

## Gen *FABP2*

Gen *FABP2* koduje białko wiążące kwasy tłuszczowe 2 (ang. fatty acid binding protein 2). Białko to bierze udział we wchłanianiu, transporcie wewnątrzkomórkowym i metabolizmie kwasów tłuszczowych i ich estrów w jelicie cienkim [281,282]. Jednym z dobrze poznanych polimorfizmów związanych z gromadzeniem tkanki tłuszczowej to polimorfizm G/A (rs1799883) w kodonie 54 w eksonie 2. W białku, prowadzi on do zmiany alaniny (Ala) na treoninę (Thr). Liczne badania wskazują, że mutacja ta ma wpływ na sposób, w jaki organizm przyswaja kwasy tłuszczowe, co może mieć konsekwencje dla metabolizmu lipidów i być związane z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych [281]. Uważa się, że polimorfizm Ala54Thr genu *FABP2* może modyfikować międzyosobnicze reakcje na określoną dietę i program treningowy [283,284]. Wykazano, że osoby posiadające allel Thr54 wykazywały istotnie większy obwód w talii po diecie i terapii ruchowej niż osoby z genotypem Ala/Ala. Oznacza to, że allel

Thr54 genu *FABP2* jest związany z opornością na redukcję tkanki tłuszczowej trzewnej oraz wczesnym wystąpieniem otyłości u japońskich kobiet z otyłością [283]. Podobnie, u nosicieli allelu Thr54, w porównaniu do homozygotycznych nosicieli Ala/Ala, nie wykazano istotnego spadku masy tłuszczowej po ukończeniu diety i programu narzucającego aktywność fizyczną [284]. Odnosnie grupy niespokrewnionych ze sobą i nietreningujących Polek, zaobserwowano efekt genotypu w stosunku do BMI, przy czym kobiety będące nosicielkami allelu Thr54 miały wyższe BMI przez cały okres badania w porównaniu z nosicielkami allelu Ala54. Polimorfizm *FABP2* Ala54Thr może pomóc w identyfikacji kobiet narażonych na nadwagę i otyłość. Niemniej jednak nie zaobserwowano dowodów na interakcję między aktywnością fizyczną a polimorfizmem Ala54Thr w odniesieniu do badanych parametrów [285].

## WPŁYW CZYNNIKÓW GENETYCZNYCH NA RÓŻNICE MIĘDZYOSOBNICZE W PROCESIE UTRATY TKANKI TŁUSZCZOWEJ INDUKOWANEJ WYSIŁKIEM FIZYCZNYM

Otyłość jest wynikiem wielu czynników i może rozwinąć się na skutek predyspozycji genetycznych jak i pod wpływem czynników środowiskowych, takich jak spożycie kalorii i aktywność fizyczna. Badania naukowe dowiodły, że styl życia, w tym dieta i ćwiczenia, odgrywają istotną rolę w kontrolowaniu masy ciała [286]. Wyzwaniem staje się identyfikacja genów i polimorfizmów związanych z otyłością oraz opisanie mechanizmów, za pomocą których wywierają one swój wpływ na ryzyko wystąpienia otyłości. Z uwagi na fakt, że warianty DNA nie tłumaczą w pełni dziedziczności otyłości, istnieje potrzeba przeprowadzenia dodatkowych badań o odpowiednio zaprojektowanym planie badawczym i wystarczającej mocy statystycznej. Takie badania powinny wykorzystywać najnowsze techniki genomiki, w tym sekwencjonowanie i genotypowanie, a także integrować dane z epigenomiki, transkryptomiki, proteomiki i metabolomiki [286,287]. Wydaje się zasadne, aby w przyszłości identyfikować markery genetyczne, które odnoszą się do innych cech związanych z otyłością, takich jak odporność na stres i ból, zwiększony apetyt i preferencje żywieniowe, a także temperament. Na przykład, po wystąpieniu intensywnego bodźca stresowego, neurony jądra przykomorowego podwzgórza (PVN, ang. paraventricular nucleus of the hypothalamus) rozpoczynają uwalnianie hormonu kortykotropinowego, który uwalnia kortykotropinę (CRH, ang. corticotropin-releasing hormone). To prowadzi do wzrostu hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), który jest wydzielany

pulsacyjnie [288]. Uwalnianie CRH zależy od długości trwania, intensywności oraz informacji zwrotnej dotyczącej stresora i prowadzi do tłumienia apetytu [289]. Z kolei temperament okazuje się kluczowym wskaźnikiem, prognozującym nawyki żywieniowe dzieci, ilość spożywanego jedzenia oraz ryzyko otyłości, zarówno indywidualnie, jak i w powiązaniu z postawami i zachowaniami rodziców w kwestii żywienia [290].

Innym ważnym zagadnieniem jest to, w jaki sposób warianty genetyczne wpływają na sposób, w jaki organizm reaguje na trening i na zmiany adaptacyjne, m.in. obniżenie masy ciała, zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej, zwiększenie masy mięśni. Wiadomo, że w obrębie zmian adaptacyjnych zachodzących w odpowiedzi na zastosowany trening fizyczny obserwowane są znaczące różnice międzyosobnicze. Predykcja odpowiedzi potreningowej jako utraty tkanki tłuszczowej, stanowi poważne wyzwanie. Co ciekawe, aktywność fizyczna wiąże się z około 40% zmniejszeniem dziedzicznej skłonności do nadwagi i otyłości, ocenianej na podstawie ilości ryzykownych wariantów alleli zidentyfikowanych w badaniach asocjacyjnych całego genomu (GWAS) w określonych miejscach na genomie. Promowanie aktywności fizycznej, zwłaszcza u osób mających genetyczne predyspozycje, może być istotnym podejściem w kontroli obecnej epidemii otyłości, która stale wzrasta [185].

Należy jednak pamiętać, że wpływ genetycznych wariantów na masę ciała i skład ciała może być istotnie zmodyfikowany przez aktywność fizyczną. Na przykład, Li i wsp. (2010) dowiedli, że regularna aktywność fizyczna może obniżać ryzyko manifestacji niekorzystnych efektów obecności obciążających czynników genetycznych, podkreślając jednocześnie znaczenie ćwiczeń w prewencji nadmiernego przyrostu masy ciała [183]. W rezultacie, promowanie programów treningowych, zwłaszcza wśród osób z genetycznymi predyspozycjami, jest kluczowym krokiem w zwalczaniu narastającej epidemii otyłości [191,192].

## WARIANTY GENETYCZNE I ICH ZWIĄZKI Z ODPOWIEDZIĄ NA ĆWICZENIA AEROBOWE

W literaturze można znaleźć wiele prac poświęconych wariantom genów i ich związkowi z odpowiedzią organizmu na ćwiczenia aerobowe. Na przykład, wyniki analizy bioinformatycznej przeprowadzone przez Ghosh i wsp. wykazały, że największa liczba SNP-ów była przypisana do szlaku sygnalizacyjnego receptora proliferatora peroksysomów (PPAR), sugerując jego znaczenie dla zdolności do treningu aerobowego [159].

Sama koncepcja różnic w zdolności organizmu ludzkiego do reagowania na trening fizyczny została zaproponowana prawie 30 lat temu na podstawie badań przeprowadzonych w laboratorium Boucharda na Uniwersytecie Laval w Quebec City. Od tamtej pory obserwuje się znaczne zróżnicowanie między jednostkami w zakresie fizjologicznych odpowiedzi na różne rodzaje treningu, co jest nazywane także "zdolnością do treningu", czyli zdolnością wysiłkową (ang. trainability). Taką zdolność często opisuje się następującymi parametrami: maksymalny pobór tlenu ( $VO_{2max}$ ), spoczynkowa częstość rytmu serca, częstość rytmu serca podczas wysiłku, próg tlenowy, próg beztlenowy, zawartość glikogenu mięśniowego w spoczynku, czy aktywność określonych enzymów mięśniowych, a także masa mięśni i siła [291]. W przypadku bliźniąt i pułapu tlenowego ( $VO_{2max}$ ), dziedziczność kształtuje się na poziomie 80-90% [133]. Z kolei w badaniu rodzinnym HERITAGE stwierdzono, że odziedziczalność maksymalnego poboru tlenu po skorygowaniu np. o wiek, płeć, początkowy poziom maksymalnego pobierania tlenu oraz początkową masę i skład ciała wyniosła 47% [135]. Wartość  $VO_{2max}$  jest wyjściowo bardziej zróżnicowana między rodzinami niż wewnątrz rodzin [291].

Komponentę genetyczną związaną ze "zdolnością do treningu", można badać za pomocą dwóch różnych strategii: analizy genów kandydujących oraz badań asocjacyjnych na poziomie genomowym (GWAS). Jak już wspomniano, podejście GWAS polega na przeskanowaniu wielu setek tysięcy (obecnie nawet do 5 milionów) znaczników DNA w genomie ludzkim w poszukiwaniu zmian genetycznych powiązanych z konkretną cechą. Jedną z korzyści tego podejścia jest jego bezstronność i brak konieczności formułowania hipotez. W przeciwieństwie do tego, badania genów kandydujących wymagają posiadania wiedzy na temat badanej cechy i są szczególnie przydatne do potwierdzania wpływu miejsc genów na funkcje, takich jak te wykryte w badaniach GWAS [291]. Praca przeglądowa Alvarez-Romero i wsp. (2021) podkreśla, że wyniki badań GWAS wskazują, że „zdolność do treningu” jest zależna od wielu wariantów genetycznych, co oznacza, że wiele genów ma na nią wpływ. Dodatkowo, osoby, które mają takie same genotypy w określonych wariantach genów, wykazują bardziej zbliżone reakcje na trening niż te, które mają różne genotypy [291]. Warianty te mogą regulować ekspresję genów, która jest kluczowa dla procesów molekularnej adaptacji do treningu. Procesy molekularne odgrywają istotną rolę w kontrolowaniu metabolizmu, procesów angiogenezy, hipertrofii mięśni sercowych i szkieletowych oraz innych procesów prowadzących do poprawy kondycji fizycznej [291]. Chociaż wiele SNP-ów zostało powiązanych z reakcją na ćwiczenia i zdolnością



treningową, to większość genów wcześniej wskazanych jak powiązane nie uzyskała potwierdzenia w późniejszych badaniach. Powtórzenie wyników w niezależnych grupach badawczych jest istotne, ponieważ zwiększa prawdopodobieństwo, że wyniki są prawdziwe, jednocześnie zmniejszając liczbę wyników fałszywie pozytywnych. W Tabeli 1 zamieszczono warianty genetyczne związane z treningiem aerobowym.

## **BADANIE ASOCJACYJNE CAŁEGO GENOMU (GWAS) I EFEKTYWNOŚĆ UTRATY TKANKI TŁUSZCZOWEJ INDUKOWANEJ WYSIŁKIEM FIZYCZNYM**

Badania przesiewowe całych genomów i identyfikacja czynników genetycznych leżących u podstaw zmienności składu ciała oraz predyspozycji związanych z wysiłkiem fizycznym i zdrowiem mają na celu poprawę strategii zapobiegania i leczenia otyłości. Jak wspomniano powyżej, jedną z metod pozwalających na przeszukiwanie całych genomów pod kątem powiązań między wariantami genetycznymi a badaną cechą jest GWAS (ang. genome-wide association studies). Badania poświęcone poszukiwaniu wariantów genów związanych z odpowiedzialnością organizmu na ćwiczenia aerobowe zostały w ostatnich latach rozszerzone o warianty genów związane z utratą tkanki tłuszczowej wywołaną wysiłkiem fizycznym. W kontekście utraty tkanki tłuszczowej opisano wiele polimorfizmów pojedynczego genu (ang. single nucleotide polymorphisms, SNP-y). Co ciekawe, efektywność ćwiczeń fizycznych oceniana poprzez utratę tkanki tłuszczowej i poprawę wydolności tlenowej różni się znacznie u poszczególnych osób. Oznacza to, że utrata tkanki tłuszczowej i zmiany wartości parametrów świadczących o otyłości w odpowiedzi na programy treningowe mogą być bardziej skuteczne w przypadku osób o określonych genotypach. Można również przypuszczać, że istnieją inne warianty genetyczne wpływające na skuteczną utratę tłuszczu u osób nietreningujących. Dlatego też, Bojarczuk i wsp. (2022) zastosowali metodę GWAS do identyfikacji SNP-ów związanych z efektywnością utraty tkanki tłuszczowej u nietreningujących, niespokrewnionych młodych Polek o prawidłowej masie ciała w odpowiedzi na 12-tygodniowy trening aerobowy (etap 1). Następnie, przeprowadzono badania przekrojowe u rosyjskich sportowców (etap 2) w celu potwierdzenia wyników uzyskanych w etapie 1). Przed fazą treningową, polskie uczestniczki rozpoczęły program dietetyczny i otrzymały zalecenia, aby utrzymywać dietę na poziomie około 2000 kcal dziennie. U wszystkich uczestników dokonano pomiarów masy ciała i składu ciała przed i po 12-tygodniowym

programie treningowym. Po zakończeniu 12-tygodniowego programu, u polskich kobiet pobrano próbki śliny i przeprowadzono badanie GWAS. W przypadku rosyjskich sportowców przeprowadzono analizę DNA uzyskanych z leukocytów. W przypadku rosyjskich atletów, nie przeprowadzono badania GWAS, a jedynie przeprowadzono genotypowanie najważniejszego SNP (rs116143768), odkrytego na pierwszym etapie badania celem sprawdzenia, czy SNP ten jest zassocjowany z BMI.

Ogółem, 73,8% uczestniczek zmniejszyło masę tłuszczową w odpowiedzi na 12-tygodniowy program treningu aerobowego. Średnio uczestniczki straciły 0,85 kg masy tłuszczowej (FM), 1,19% zawartości masy tłuszczowej (FM%) oraz 0,61 kg masy ciała ogółem. Z drugiej strony, masa beztłuszczowa (FFM) uczestniczek wzrosła (średnio: 0,34 kg). Ponadto, zmiany w BMI i masie tłuszczowej nie zależały od wieku, wzrostu, wyjściowej masy ciała, wyjściowego BMI i wyjściowej masy tłuszczowej uczestniczek. Genotypowanie ponad 600 000 SNP-ów w kohorcie polskiej ujawniło, że spośród nich tylko jeden SNP został zidentyfikowany jako istotny w kontekście całego genomu. Był to rs116143768, zlokalizowany w genie długołańcuchowej syntetazy acylo-CoA (*ACSL1*). Natomiast obecność rzadszego allelu T w punkcie polimorficznym rs116143768 związane jest z największą skutecznością utraty tłuszczu. Sportowcy płci męskiej z allelem T *ACSL1* rs116143768 mieli natomiast istotnie niższe BMI. Uzyskane wyniki wykazały, że heterozygoty CT straciły więcej masy w porównaniu homozygotami CC. Genotyp *ACSL1* był odpowiedzialny za 7,0% zmienności w kontekście masy tłuszczowej, w odpowiedzi na trening. Niniejsze badanie było pierwszym na świecie badaniem dotyczącym utraty tkanki tłuszczowej wywołanej wysiłkiem fizycznym przy użyciu podejścia GWAS. Prace eksperymentalne dotyczące podłoża genetycznego utraty tkanki tłuszczowej na realizowany trening należą do rzadkości, zarówno w Polsce, jak i na świecie, więc przeprowadzone badania miało nowatorski charakter. Allel T rs116143768 jest związany z wyższą efektywnością utraty tkanki tłuszczowej w odpowiedzi na trening aerobowy u nietreningujących polskich kobiet oraz niższym wskaźnikiem masy ciała (BMI) u aktywnych fizycznie rosyjskich sportowców. Jest to nowe odkrycie, ponieważ wiedza na temat związku między SNP-mi a utratą tkanki tłuszczowej osiąganą dzięki treningowi jest ograniczona. Dotychczas nie ma danych funkcjonalnych na temat rs116143768 *ACSL1*, a badania Bojarczuk i wsp. (2022) były pierwszymi, które wykazały związek tego SNP-u z utratą tkanki tłuszczowej. Utrata tkanki tłuszczowej w naszym badaniu jest tu przypisana wyłącznie treningowi aerobowemu, ponieważ dieta była dietą izokaloryczną [280].

TABELA 1. WARIANTY GENETYCZNE ZWIĄZANE Z TRENOWALNOŚCIĄ.

Autor, Data	Wielkość próby	Płeć	Wiek -Lata	Przodkowie/Kraj/ Tożsamość Etniczna	Chromosom	Gen	Wariant	Genotyp i reakcja na trening	Interwencja/Ćwiczenia	Czas trwania	Typ Badań
Alves i in. 2009 [293]	n= 83	tylko mężczyźni	20–35	Brazylia	17 1	<i>ACE</i> <i>ATG</i>	rs4340 rs699	ACE (0) VO2max TT (+) LVM	trening wytrzymałościowy o umiarkowanym natężeniu	3 dni w tygodniu przez 16 tygodni	analiza genów kandydujących
Bouchard i in. 2011 [153]	n= 742	mężczyźni i kobiety	17–65	Badanie HERITAGE rasa kaukaska, Afroamerykanie; Stany Zjednoczone (USA)	4 6 9 3 9 3 1 1 20 11 14 15 11 14 2 4 11 3 22 11 6	<i>ACSL1</i> <i>PRDM1</i> <i>GRIN3A</i> <i>KCNH8</i> <i>C9orf27</i> <i>ZIC4</i> <i>CAMTA1</i> <i>RGS18</i> <i>BIRC7</i> <i>DBX1</i> <i>DAAMI</i> <i>NDN</i> <i>CXCR5</i> <i>TTC6</i> <i>LOC400950</i> <i>LOC100289626</i> <i>LOC100130460</i> <i>NLGN1</i> <i>MNI</i> <i>CD44</i> <i>ENPP3</i>	rs6552828 rs10499043 rs1535628 rs4973706 rs12115454 rs11715829 rs884736 rs10921078 rs6090314 rs10500872 rs1956197 rs824205 rs7933007 rs12896790 rs4952535 rs2053896 rs2198009 rs2030398 rs738353 rs353625 rs10452621	(+) VO2max	umiarkowany: na poziomie 55% maksymalnej częstotliwości serca w pierwszych dwóch tygodniach Intensywny: na poziomie 75% maksymalnej częstotliwości serca przez ostatnie 6 tygodni	20 tygodni	GWAS
Dionne i in. 1991 [294]	n= 46	tylko mężczyźni	17–29	Kanada, USA	mitochon- drium	<i>MTND2</i> <i>MTND5</i>		<i>MTN2</i> (-) VO2max <i>MTND5</i> (+) VO2max	trening wytrzymałościowy na poziomie 85% zakresu rezerwy tętna (HRR)	3–5 dni w tygodniu przez 20 tygodni	analiza genów kandydujących
Hautala i in. 2007 [295]	n = 478	mężczyźni i kobiety	17–65	Badanie HERITAGE rasa kaukaska, Afroamerykanie; Kanada, USA	22	<i>PPARD</i>	rs2016520 rs2076167	tylko Afroamerykanie rs2016520 CC (-) VO2max rs2076167 (0)	trening wytrzymałościowy umiarkowany na poziomie 55-75% VO2max	20 tygodni	analiza genów kandydujących
He i in. 2008 [296]	n= 181	tylko mężczyźni	19 ± 1	Chińczycy Han	7 15	<i>NRF-1</i> <i>NRF-1</i> <i>NRF-2</i>	rs2402970 rs6949152 rs6949152	rs2402970 CC (+) VT, RE rs6949152 AA (+) VT, RE rs6949152 AA (+) VO2max	trening wytrzymałościowy od 95% do 105% prognozy wentylacyjnego	18 tygodni	analiza genów kandydujących
He i in. 2006 [297]	n= 181	tylko mężczyźni	19 ± 1	Chińczycy Han	11	<i>HBB</i>	rs10768683	C (+) RE	trening wytrzymałościowy od 95% do 105% prognozy wentylacyjnego	18 tygodni	analiza genów kandydujących

Autor, Data	Wielkość próby	Płeć	Wiek -Lata	Przodkowie/Kraj/ Tożsamość Etniczna	Chromosom	Gen	Wariant	Genotyp i reakcja na trening	Interwencja/Ćwiczenia	Czas trwania	Typ Badań
He i in. 2007 [298]	n= 181	tylko mężczyźni	19 ± 1	Chińczycy Han	15	<i>NRF-2</i> <i>NRF-2</i> <i>NRF-2</i>	rs12594956 rs8031031 rs7181866	Haplotype ATG (+) RE	trening wytrzymałościowy od 95% do 105% prognozy wentylacyjnego	18 tygodni	analiza genów kandydujących
He i in. 2008 [298]	n= 181	tylko mężczyźni	19 ± 1	Chińczycy Han	4 4 4	<i>PPARGC1A</i> <i>PPARGC1A</i> <i>PPARGC1A</i>	rs17847357 rs8192678 rs6821591	rs17847357, rs8192678 (0) VO2max rs6821591 G (+) VO2max	trening wytrzymałościowy od 95% do 105% prognozy wentylacyjnego	18 tygodni	analiza genów kandydujących
He i in. 2010 [300]	n= 181	tylko mężczyźni	19 ± 1	Chińczycy Han	4 4 4 2 9	<i>PPP3CA</i> <i>PPP3CA</i> <i>PPP3CA</i> <i>PPP3R1</i> <i>PPP3R2</i>	rs2850965 rs3804423 rs3804358 rs4671887 rs3739723	G (+) VO2max G (+) VO2max G (+) VO2max A (+) VO2max A (+) RE	trening aerobowy od 95% do 105% prognozy wentylacyjnego	18 tygodni	analiza genów kandydujących
He i in. [301]	n= 181	tylko mężczyźni	19 ± 1	Chińczycy Han	8 8 8 8 8	<i>PPP3CC</i> <i>PPP3CC</i> <i>PPP3CC</i> <i>PPP3CC</i> <i>PPP3CC</i>	rs1879793 rs1075534 rs7430 rs2461483 rs10108011	CC (+) SV AA (+) SV, CO GG (+) SV CC (+) SV GG (+) SV	trening aerobowy od 95% do 105% prognozy wentylacyjnego	18 tygodni	analiza genów kandydujących
Leon i in. 2004 [157]	n= 766	mężczyźni i kobiety	17–65	Badanie HERITAGE rasa kaukaska, Afroamerykanie; USA	19	<i>APOE</i>	E2, E3, E4	(0)VO2max	trening wytrzymałościowy umiarkowany: pierwsze dwa tygodnie na poziomie 55% maksymalnej częstotliwości serca; intensywny- ostatnie sześć tygodni na poziomie 75% maksymalnej częstotliwości serca	20 tygodni	analiza genów kandydujących
McKenzie i in. 2011 [302]	n= 109	mężczyźni i kobiety	50–75	rasa kaukaska; USA	14	<i>AKT1</i>	rs1130214	mężczyźni: GG (+) VO2max kobiety: (0)	trening aerobowy umiarkowany na poziomie intensywności 50-70 %	24 tygodnie	analiza genów kandydujących
McPhee i in. 2011 [303]	n= 58	tylko kobiety	18–37	rasa kaukaska; Wielka Brytania	14	<i>HIF1A</i>	rs11549465	T (+) VO2max	aerobik w zakresie od 75% do 90% maksymalnej częstotliwości serca (HRmax)	6 tygodni	analiza genów kandydujących
Pickering i in. 2018 [304]	n= 42	tylko mężczyźni	16–19	Europejczycy; Wielka Brytania	4	<i>PPARGC1A</i> <i>VEGF</i> <i>ADBR2</i> <i>ADBR2</i> <i>CRP</i>	rs8192678 rs2010963 rs1042713 rs1042714 1205	genotyp wytrzymałościowy (+) test Yo-Yo	trening aerobowy od umiarkowanego do intensywnego	8 tygodni	analiza genów kandydujących
Prior i in. 2003 [305]	n= 233	mężczyźni i kobiety	50–75	rasa kaukaska, Afroamerykanie; USA	14	<i>HIF1A</i>	rs28708675 rs11549465	Afroamerykanie: rs28708675 AA (+) VO2max; dla grupy kaukaskiej: rs11549465 CC (+) VO2max	trening aerobowy o umiarkowanym natężeniu 50–70 %	24 tygodnie	analiza genów kandydujących

Autor, Data	Wielkość próby	Płeć	Wiek -Lata	Przodkowie/Kraj/ Tożsamość Etniczna	Chromosom	Gen	Wariant	Genotyp i reakcja na trening	Interwencja/Ćwiczenia	Czas trwania	Typ Badań
Prior i in. 2006 [306]	n= 146	mężczyźni i kobiety	50–75	rasa kaukaska, Afroamerykanie; USA	6	<i>VEGF</i>	rs699947 rs1570360 rs2010963	haplotypy AAG i CGC (+) VO2max	trening aerobowy umiarkowany na poziomie intensywności 50-70 %	24 tygodnie	analiza genów kandydujących
Rankinen i in. 2000 [307]	n= 472	mężczyźni i kobiety	17–65	badanie HERITAGE, rasa kaukaska; USA	1	<i>ATPIA2</i>	polimorfizmy w eksonie 1 oraz 21–22	haplotyp 2α (+) VO2max oraz PP	trening wytrzymałościowy umiarkowany: pierwsze dwa tygodnie na poziomie 55% maksymalnej częstotliwości serca; Intensywny: ostatnie sześć tygodnie na poziomie 75% maksymalnej częstotliwości serca	20 tygodni	analiza genów kandydujących
Rankinen i in. 2000 [308]	n= 472	mężczyźni i kobiety	17–65	badanie HERITAGE, rasa kaukaska; USA	17 1	<i>ACE</i> <i>ATG</i>	rs4340 rs699	mężczyźni: <i>ACE</i> I/D (0) <i>ATG</i> M (+) zmniejszone ciśnienie krwi rozkurczowe kobiety: <i>ACE</i> I/D (0) <i>ATG</i> M/T (0)	trening wytrzymałościowy umiarkowany: pierwsze dwa tygodnie na poziomie 55% maksymalnej częstotliwości serca; Intensywny: ostatnie sześć tygodnie na poziomie 75% maksymalnej częstotliwości serca	20 tygodni	analiza genów kandydujących
Rico-Sanz i in. 2003 [136]	n= 779	mężczyźni i kobiety	17–65	badanie HERITAGE, rasa kaukaska, Afroamerykanie; USA	1	<i>AMPD1</i>	rs17602729	TT (-) VO2max	trening wytrzymałościowy umiarkowany: pierwsze dwa tygodnie na poziomie 55% maksymalnej częstotliwości serca; Intensywny: ostatnie sześć tygodnie na poziomie 75% maksymalnej częstotliwości serca	20 tygodni	analiza genów kandydujących
Ring-Dimiriou i in. 2014 [309]	n= 24	mężczyźni i kobiety	45–65	Austria	4	<i>PPARGC1A</i>	rs8192678	GG (+) VO2peak	70–90% VO2max	3 dni w tygodniu przez 10 tygodni	analiza genów kandydujących
Rivera i in. 1997 [163]	n= 240	mężczyźni i kobiety	17–65	badanie HERITAGE, rasa kaukaska, Afroamerykanie; USA	19	<i>CKMM</i>	rs8111989	CC (-) VO2max	trening wytrzymałościowy umiarkowany: pierwsze dwa tygodnie na poziomie 55% maksymalnej częstotliwości serca; intensywny: ostatnie sześć tygodni na poziomie 75% maksymalnej częstotliwości serca	20 tygodni	analiza genów kandydujących

Autor, Data	Wielkość próby	Płeć	Wiek -Lata	Przodkowie/Kraj/ Tożsamość Etniczna	Chromosom	Gen	Wariant	Genotyp i reakcja na trening	Interwencja/Ćwiczenia	Czas trwania	Typ Badań
Sonna i in. 2001 [310]	n= 147	mężczyźni i kobiety	21.7 ± 3.6	USA, Afroamerykanie, Hiszpanie, Azjaci, natywni Amerykanie	17	<i>ACE</i>	rs1799752	rs1799752	<i>ACE</i> I/D (0) VO2max	2 dni treningu aerobowego i 2 dni treningu siłowego na tydzień	analiza genów kandydujących
Stefan i in. (2007) [215]	n= 136	mężczyźni i kobiety	19–67	Niemcy	22 22 22 22 4	<i>PPARD</i> <i>PPARD</i> <i>PPARD</i> <i>PPARD</i> <i>PPARGC1A</i>	rs2267668 rs6902123 rs2076167 rs1053049 rs8192678	rs2267668 G (-) AT, VO2max rs6902123 (0) rs2076167 (0) rs1053049 (0) rs8192678 A (-) AT	bez nadzoru: 3 godziny umiarkowanego wysiłku sportowego na tydzień	9 miesięcy	analiza genów kandydujących
Steinbacher i in. 2015 [227]	n= 28	tylko mężczyźni	50–69	Austria	4	<i>PPARGC1A</i>	rs8192678	AA (-) zmniejszona transformacja włókien typu 1	VO2max na poziomie 70-90%	3 dni w tygodniu przez 10 tygodni	analiza genów kandydujących
Yoo i in. 2016 [311]	n= 79	mężczyźni i kobiety	30–60	Korea	12 18 2 3 6 2 2	<i>AMN1</i> <i>CDH2</i> <i>ASB3</i> <i>SRGAP3</i> <i>UST</i> <i>PUM2</i> <i>KCNH7</i>	rs11051548 rs2542729 rs1451462 rs13060995 rs6570913 rs11096663 rs12613181	(+) VO2max (+) VO2max (+) VO2max (+) VO2max (+) VO2max (+) VO2max (+) VO2max	HIIT (trening interwałowy o wysokim natężeniu) 60%–84% VO2max	9 tygodni	GWAS
Yu i in. 2014 [137]	n= 360	mężczyźni i kobiety	18–40	Chiny	19	<i>APOE</i>	E2, E3, E4	E2/E3 (+) VO2max E3/E4 (+) VO2max	ćwiczenia aerobowe w zakresie od 60% do 85% tętna maksymalnego	6 miesięcy	analiza genów kandydujących
Zarebska i in. 2014 [312]	n= 66	tylko kobiety	19–24	rasa kaukaska, Polki	11	<i>GSTP1</i>	rs1695	G (+) VO2max oraz VEmax	trening aerobowy od 50% do 70% maksymalnej częstotliwości serca (HRmax)	12 tygodni	analiza genów kandydujących
Zhou i in. 2006 [165]	n= 102	tylko mężczyźni	18.8 ± 0.9	Chiny	19	<i>CKMM</i>	rs1803285	AG (-) RE	program biegowy na długie dystanse przy intensywności wynoszącej od 95% do 105% progu wentylacyjnego (VT)	18 tygodni	analiza genów kandydujących

AT-próg beztlenowy; CO-rzut serca czyli iloczyn częstotliwości serca (HR) i objętości wyrzutowej (SV); VT-próg wentylacyjny; RE- ekonomika biegu; LVM-masa lewej komory serca; RP-bieg; SV-objętość wyrzutowa serca; VEmax -maksymalna przepływowość oddechowa, czyli najwyższa ilość powietrza, jaką można wydychać w ciągu jednej minuty; jest to wskaźnik wydolności płuc i układu oddechowego. Na podstawie [291].

## WNIOSKI KOŃCOWE

Fizjologia ludzkiego organizmu sprzyja gromadzeniu tłuszczu w celu zapewnienia zapasów na okresy ewentualnego niedoboru żywności, co stanowi przeszkodę w procesie utraty wagi dla większości osób. Dlatego też poszukuje się odpowiedzi, które pomogłyby zrozumieć fenomen utraty tłuszczu. Badanie relacji między genami a reakcją na utratę tkanki tłuszczowej wywołaną ćwiczeniami aerobowymi to złożony

i dynamiczny obszar badań. Predyspozycje genetyczne człowieka wpływają na różne aspekty metabolizmu, regulację hormonów i zużycie energii, co ma bezpośredni wpływ na to, jak nasze ciała odpowiadają na ćwiczenia. Poznanie tych czynników genetycznych może pomóc osobom i specjalistom ds. zdrowia i fitnessu w dostosowywaniu programów treningowych i dietetycznych do indywidualnych potrzeb, w celu efektywniejszej utraty tkanki tłuszczowej.

Jednakże nie możemy bagatelizować roli innych czynników w tym procesie. Styl życia, obejmujący diety, sen, zdolność do radzenia sobie ze stresem i systematyczność w wykonywaniu ćwiczeń, również odgrywa kluczową rolę w określaniu skuteczności programów ćwiczeń aerobowych. Dlatego podejście holistyczne, uwzględniające zarówno aspekty genetyczne, jak i wybory związane ze stylem życia, jest najbardziej obiecującym podejściem w dążeniu do osiągnięcia najlepszych rezultatów w zakresie utraty tkanki tłuszczowej i poprawy ogólnego zdrowia i kondycji.

Czynniki genetyczne same w sobie nie mogą jednak wyjaśniać globalnej epidemii otyłości. Jednakże genetyczne, epigenetyczne czynniki oraz mikrobiota mogą wpływać na indywidualne reakcje na dietę i aktywność fizyczną [313]. Pomimo licznych dowodów, zwłaszcza pochodzących z przekrojowych badań epidemiologicznych, które potwierdzają teorię interakcji między czynnikami genetycznymi a stylem życia w powstawaniu otyłości, niewiele badań zostało zreplicowanych. Istnieje potrzeba walidacji wyników oraz potrzeba zaprojektowania

badania interwencyjnych. Oba te aspekty są niezbędne do ustalenia, czy obserwacje dotyczące interakcji między genami a stylem życia w otyłości mają charakter przyczynowy i znaczenie kliniczne [307]. W przyszłości, w miarę rozwoju naszej wiedzy na temat złożonych relacji między genetyką a reakcją na ćwiczenia, spersonalizowane programy fitness mogą stać się bardziej powszechne, co pomoże ludziom osiągnąć swoje cele związane z utratą tkanki tłuszczowej i polepszeniem swojej formy fizycznej w sposób bardziej efektywny i skuteczny. Podejścia uniwersalne bowiem nie zawsze przynosi najlepsze rezultaty. Testy genetyczne stają się coraz bardziej popularne w dostarczaniu wglądu w genetyczne predyspozycje jednostki do różnych wyników zdrowotnych i fitness.



## BIBLIOGRAFIA

1. Dementyeva, E. V; Zakian, S. M. Dosage Compensation of Sex Chromosome Genes in Eukaryotes. *Acta Naturae* 2010, 2 (4), 36–43. <https://doi.org/10.32607/20758251-2010-2-4-36-43>.
2. Naini, A.; Gilkerson, R.; Shanske, S.; Pang, J. Detection of Mitochondrial DNA (MtDNA) Mutations. *Methods Cell Biol* 2020, 155, 383–400. <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2019.11.009>.
3. Schwartz, M.; Vissing, J. Paternal Inheritance of Mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 2002, 347 (8), 576–580. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020350>.
4. Lander, E. .; Linton, L. M.; Birren, B.; Nusbaum, C.; Zody, M. C.; Baldwin, J.; Devon, K.; Dewar, K.; Doyle, M.; FitzHugh, W. Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome. *Nature* 2001, 409 (6822), 860–921. <https://doi.org/10.1038/35057062>.
5. Venter, J. C.; Adams, M.; E W Myers; Li, P. W.; Mural, R. J.; Sutton, G. G.; Smith, H. O.; Yandell, M.; Evans, C. A.; Holt, R. A.; Gocayne, J. D.; Amanatides, P.; Ballew, R. M.; Huson, D. H.; Wortman, J. R.; Zhang, Q.; Kodira, C. D.; Zheng, X. H.; Chen, L.; Skupski, M.; Subramanian, G.; Thomas, P. D.; Zha, J.; Zhu, X. The Sequence of the Human Genome. *Science* (80-. ). 2001, 291 (5507), 1304–1351. <https://doi.org/10.1126/science.1058040>.
6. National Human Genome Research Institute. The Human Genome Project [hhttps://www.genome.gov/human-genome-project](https://www.genome.gov/human-genome-project) (accessed 2023 -09 -29).

7. Bouchard, C. Exercise Genomics--a Paradigm Shift Is Needed: A Commentary. *Br J Sport. Med* 2015, 49 (23), 1492–1496. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095294>.
8. Sudmant, P. H.; Rausch, T.; Gardner, E. J.; Handsaker, R. E.; Abyzov, A.; Huddleston, J.; Zhang, Y.; Ye, K.; Jun, G.; Fritz, M. H.-Y.; Konkel, M. K.; Malhotra, A.; A, J. O. K. An Integrated Map of Structural Variation in 2,504 Human Genomes. *Nature* 2015, 526 (7571), 75–81. <https://doi.org/10.1038/nature15394>.
9. Consortium, I. H. G. S. Finishing the Euchromatic Sequence of the Human Genome. *Nature* 2004, 431 (7011), 931–945. <https://doi.org/10.1038/nature03001>.
10. Sawczuk, M.; Maciejewska-Skrendo, A. Wprowadzenie Do Genetyki Sportowej. In *Genetyka Sportowa*; PZWL, 2021; pp 3–23.
11. Humińska-Lisowska, K.; Mieszkowski, J.; Leońska-Duniec, A.; Brzezińska-Lasota, E.; Ciężczyk, P. Wpływ Treningu Na Ekspresję Genów. In *Biochemia Sportowa*; PZWL, 2023; pp 375–418.
12. Barrès, R.; Yan, J.; Egan, B.; Treebak, J. T.; Rasmussen, M.; Fritz, T.; Caidahl, K.; Krook, A.; O’Gorman, D. J.; Zierath, J. R. Acute Exercise Remodels Promoter Methylation in Human Skeletal Muscle. *Cell Metab* 2012, 15 (3), 405–411. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.01.001>.
13. Pawlicka., K.; Perrigue, P.; Barciszewski, J. Epigenetyczna Kontrola Procesów Komórkowych. *Nauka* 2018, 2, 115–128.
14. Pilegaard, H.; Ordway, G. A.; Saltin, B.; Neufer, P. D. Transcriptional Regulation of Gene Expression in Human Skeletal Muscle during Recovery from Exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000, 279 (4), E806–E814. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.279.4.E806>.
15. Mougios, V. Effect of Exercise on Gene Expression. In *Exercise Biochemistry*; Human Kinetics, 2020; pp 305–323.
16. Stryer, L. Synteza i Splicing RNA. In *Biochemia*; PWN: Warszaw, 2000; pp 896–926.

17. Hershey, J. W. B.; Sonenberg, N.; Mathews, M. B. Principles of Translational Control: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012, 4 (12), a011528. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009829>.
18. Robinson, M. M.; Dasari, S.; Konopka, A. R.; Johnson, M. L.; Manjunatha, S.; Esponda, R. R.; Carter, R. E.; Lanza, I. R.; Nair, K. S. Enhanced Protein Translation Underlies Improved Metabolic and Physical Adaptations to Different Exercise Training Modes in Young and Old Humans. *Cell Metab* 2017, 25 (3), 581–592. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.02.009>.
19. Pasiakos, S. M.; Carbone, J. W. Assessment of Skeletal Muscle Proteolysis and the Regulatory Response to Nutrition and Exercise. *IUBMB Life* 2014, 66 (7), 478–484. <https://doi.org/10.1002/iub.1291>.
20. Cheung, V. G.; Spielman, R. S. Genetics of Human Gene Expression: Mapping DNA Variants That Influence Gene Expression. *Nat Rev Genet* 2009, 10 (9), 595–604. <https://doi.org/10.1038/nrg2630>.
21. Lui, K. H.; Geisberg, J. V.; Moqtaderi, Z.; Struhl, K. 3' Untranslated Regions Are Modular Entities That Determine Polyadenylation Profiles. *Mol Cell Biol* 2002, 42 (9), e0024422. <https://doi.org/10.1128/mcb.00244-22>.
22. Riethoven, J. J. M. Regulatory Regions in DNA: Promoters, Enhancers, Silencers, and Insulators. *Methods Mol Biol* 2010, 674, 33–42. [https://doi.org/10.1007/978-1-60761-854-6\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-60761-854-6_3).
23. Diederichs, S.; Bartsch, L.; Berkmann, J. C.; Fröse, K.; Heitmann, J.; Hoppe, C.; Iggena, D.; Jazmati, D.; Karschnia, P.; Linsenmeier, M.; Maulhardt, T.; Möhrmann, L.; Morstein, J.; Paffenholz, S. V.; Röpenack, P.; Rückert, T.; Sandig, L.; Schell, M.; Steinmann, A.; Voss, G.; Wasmuth, J.; Weinberger, M. E.; Wullenkord, R. The Dark Matter of the Cancer Genome: Aberrations in Regulatory Elements, Untranslated Regions, Splice Sites, Non-Coding RNA and Synonymous Mutations. *EMBO Mol Med* 2016, 8 (5), 442–457. <https://doi.org/10.15252/emmm.201506055>.

24. Guilherme, J. P. L. F.; Tritto, A. C. C.; North, K. N.; Lancha Junior, A. H.; Artioli, G. G. Genetics and Sport Performance: Current Challenges and Directions to the Future. *Rev Bras Educ Fís Esporte* 2014, 28 (1), 177–193. <https://doi.org/10.1590/s1807-55092014000100177>.
25. Salisbury, B. A.; Pungliya, M.; Choi, J. Y.; Jiang, R.; Sun, X. J.; Stephens, J. C. SNP and Haplotype Variation in the Human Genome. *Mutat Res* 2003, 526 (1–2), 53–61. [https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(03\)00014-9](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(03)00014-9).
26. Karki, R.; Pandya, D.; Elston, R. C.; Ferlini, C. Defining “Mutation” and “Polymorphism” in the Era of Personal Genomics. *BMC Med. Genomics* 2015, 8 (37). <https://doi.org/10.1186/s12920-015-0115-z>.
27. Gonzaga-Jauregui, C.; Lupski, J. R.; Gibbs, R. A. Human Genome Sequencing in Health and Disease. *Annu Rev Med* 2012, 63, 35–61. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051010-162644>.
28. Wray, N. R.; Goddard, M. E.; Visscher, P. M. Prediction of Individual Genetic Risk to Disease from Genome-Wide Association Studies. *Genome Res* 2007, 17 (10), 1520–1528. <https://doi.org/10.1101/gr.6665407>.
29. Srinivasan, S.; Clements, J. A.; Batra, J. Single Nucleotide Polymorphisms in Clinics: Fantasy or Reality for Cancer? *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016, 53 (1), 29–39. <https://doi.org/10.3109/10408363.2015.1075469>.
30. Maculewicz, E.; Mastalerz, A.; Antkowiak, B.; Antkowiak, O.; Garbacz, A.; Szarska, E.; Rusin, P.; Cywińska, A.; Białek, A.; Cieszczyk, P. The Effect of IL10 Gene Polymorphism on Obesity Parameters in Highly Physically Active Young Men. *Biol Sport* 2022, 39 (4), 1117–1125. <https://doi.org/10.5114/biol sport.2023.118336>.
31. Piel, F. B.; Patil, A. P.; Howes, R. E.; Nyangiri, O. A.; Gething, P. W.; Williams, T. N.; Weatherall, D. J.; Hay, S. I. Global Distribution of the Sickle Cell Gene and Geographical Confirmation of the Malaria Hypothesis. *Nat Commun* 2010, 1 (104). <https://doi.org/10.1038/ncomms1104>.
32. Du, M.; Van Ness, S.; Gordeuk, V.; Nouraie, S. M.; Nekhai, S.; Gladwin, M.; Steinberg, M. H.; Sebastiani, P. Biomarker Signatures

- of Sickle Cell Disease Severity. *Blood Cells Mol Dis* 2018, 72, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2018.05.001>.
33. Hassell, K. L. Population Estimates of Sickle Cell Disease in the U.S. *Am J Prev Med* 2010, 38 (4 Suppl), S512–S521. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2009.12.022>.
34. Bouchard, C.; Rankinen, T.; Timmons, J. A. Genomics and Genetics in the Biology of Adaptation to Exercise. *Compr Physiol* 2011, 1 (3), 1603–1648. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100059>.
35. Sawczuk, M.; Maciejewska-Skrendo, A. Zmienność Osobnicza Genomu Jądrowego Człowieka. In *Genetyka sportowa*; PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2021; pp 14–17.
36. Gibson, W. T. Core Concepts in Human Genetics: Understanding the Complex Phenotype of Sport Performance and Susceptibility to Sport Injury. *Med Sport Sci* 2016, 61, 1–14. <https://doi.org/10.1159/000445237>.
37. Auton, A.; Chakravarti, A.; Donnelly, P.; Eichler, E. E.; Gibbs, R. A.; et. al. A Global Reference for Human Genetic Variation. *Nature* 2015, 526 (7571), 68–74.
38. Roth, S. M.; Thomis, M. A. Fundamental Concepts in Exercise Genomics. In *Exercise Genomics*; Pescatello, L. S., Roth, S. M., Eds.; Humana Totowa, NJ, 2011.
39. Jin, Y.; Wang, J.; Bachtiar, M.; Chong, S. S.; Lee, C. G. L. Architecture of Polymorphisms in the Human Genome Reveals Functionally Important and Positively Selected Variants in Immune-Response and Drug Transporter Genes. *Hum Genomics* 2007, 12 (1), 43. <https://doi.org/10.1186/s40246-018-0175-1>.
40. Dmistrzak-Węglarz, M. *Badania Genów Kandydujących Związanych z Neurorozwojową Hipotezą Jadłowstrętu Psychicznego z Uwzględnieniem Cech Neuropsychologicznych Oraz Cech Osobowości*, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2012.
41. Green, R. C.; Roberts, J. S.; Cupples, L. A.; Relkin, N. R.; Whitehouse, P. J.; et. al. Disclosure of APOE Genotype for Risk of Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2009, 361 (3), 245–254. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0809578>.

42. Tokgöz, S.; Claassen, J. A. H. R. Exercise as Potential Therapeutic Target to Modulate Alzheimer's Disease Pathology in APOE E4 Carriers: A Systematic Review. *Cardiol Ther* 2021, 10 (1), 67–88. <https://doi.org/10.1007/s40119-020-00209-z>.
43. Sailors, M. H.; Bray, M. S. The Interaction Between Genetic Variation and Exercise and Physical Activity in the Determination of Body Composition and Obesity Status. In *Exercise Genomics*; Pescatello, L. S., Roth, S. M., Eds.; Humana Totowa: New York, 2011; pp 101–128.
44. Borkowski, J. *Bioenergetyka i Biochemia Tlenowego Wysiłku Fizycznego*, 1st ed.; Kresak, I., Ed.; Akademia Wychowanie Fizycznego we Wrocławiu: Wrocław, 2003.
45. Bonora, M.; Patergnani, S.; Rimessi, A.; Marchi, E. De; Suski, J. M.; Bononi, A.; Giorgi, C.; Marchi, S.; Missiroli, S.; Poletti, F.; Wieckowski, M. R.; Pinton, P. ATP Synthesis and Storage. *Purinergic Signal* 2012, 8 (3), 343–357. <https://doi.org/10.1007/s11302-012-9305-8>.
46. Borkowski, J. Krótkie Uwagi Na Temat Odchudzania, Czyli Zużycia Nadmiaru Tłuszczu. In *Bioenergetyka i biochemia tlenowego wysiłku fizycznego*; Kresak, I., Ed.; Akademia Wychowanie Fizycznego we Wrocławiu: Wrocław, 2003; pp 78–81.
47. Fortuna, M. *Podstawy Kształtowania i Kontroli Zdolności Wysiłkowej Tlenowej i Betlenowej*, 1st ed.; Chmura, J., Ed.; Kolegium Karkonoskie w Jeleniej Górze: Jelenia Góra, 2008.
48. Murawska-Ciałowicz, E.; Bakońska-Pakoń, E. Metabolizm Tłuszczów a Wysiłek Fizyczny. In *Biochemia Sportowa*; PZWL; pp 297–350.
49. Donnelly, J. E.; J.O., H.; D.J., J.; J., P.; D.K., S.; C., G.; R.A., W. Effects of a 16-Month Randomized Controlled Exercise Trial on Body Weight and Composition in Young, Overweight Men and Women. *Arch Intern Med* 2003, 163 (11), 1343–1350.
50. Loon, L. J. C. Van; Greenhaff, P. L.; Saris, W. H. M.; Wagenmakers, A. J. M. The Effects of Increasing Exercise Intensity on Muscle Fuel Utilisation in Humans. *J Physiol* 2001, 536 (Pt 1), 295–304.
51. Muscella, A.; Stefano, E.; Lunetti, P.; Capobianco, L.; Marsigliante, S. The Regulation of Fat Metabolism during Aerobic Exercise. *Biomolecules* 2020, 10 (12), 1–29. <https://doi.org/10.3390/biom10121699>.

52. Baker, J. S.; McCormick, M. C.; Robergs, R. A. Interaction among Skeletal Muscle Metabolic Energy Systems during Intense Exercise. *J Nutr Metab* 2010, 2010, 905612. <https://doi.org/10.1155/2010/905612>.
53. Schmitz, K. H.; Jr, D. R. J.; Leon, A. S.; Schreiner, P. J.; Sternfeld, B. Physical Activity and Body Weight: Associations over Ten Years in the CARDIA Study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, 24 (11), 1475–1487. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801415>.
54. Haapanen, N.; Miilunpalo, S.; Pasanen, M.; Oja, P.; Vuori, I. Association between Leisure Time Physical Activity and 10-Year Body Mass Change among Working-Aged Men and Women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997, 21 (4), 288–296. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800403>.
55. Blair, S. N.; Brodney, S. Effects of Physical Inactivity and Obesity on Morbidity and Mortality: Current Evidence and Research Issues. *Med Sci Sports Exerc* 1999, 31 (11 Suppl), S646–S662. <https://doi.org/10.1097/00005768-199911001-00025>.
56. Kucharska, E. *Poprawa Zdrowia Poprzez Prawidłowe Żywnie I Aktywność Fizyczną. Choroby XXI wieku - wyzwania w pracy fizjoterapeuty.* pod red M. Podgórskiej, Wydawnictwo Wyższej Szkoły Zarządzania, Gdańsk 2017. CeON Repository 2017, pp 258–272.
57. Livingstone, K. M.; Tan, M. H.; Abbott, G.; Duckham, R. L.; Croft, L.; Ward, J.; McEvoy, M.; Keske, M. A.; Austin, C.; Bowe, S. J. Discovery Genome-Wide Association Study of Body Composition in 4,386 Adults From the UK Biobank's Pilot Imaging Enhancement Study. *Front Endocrinol* 2021, 12, 692677. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.692677>.
58. Rice, T.; Borecki, I. B.; Bouchard, C.; Rao, D. C. Segregation Analysis of Body Mass Index in an Unselected French-Canadian Sample: The Québec Family Study. *Obes Res* 1993, 1 (4), 288–294. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1993.tb00623.x>.
59. Comuzzie, A. G.; Blangero, J.; Mahaney, M. C.; Mitchell, B. D.; Hixson, J. E.; Samollow, P. B.; Stern, M. P.; MacCluer, J. W. Major Gene with Sex-Specific Effects Influences Fat Mass in Mexican Americans.

- Genet Epidemiol 1995, 12 (5), 475–488. <https://doi.org/10.1002/gepi.1370120505>.
60. Bouchard, C.; Rice, T.; Lemieux, S.; Després, J. P.; Pérusse, L.; Rao, D. C. Major Gene for Abdominal Visceral Fat Area in the Québec Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996, 20 (5), 420–427.
61. Maes, H. H.; Neale, M. C.; Eaves, L. J. Genetic and Environmental Factors in Relative Body Weight and Human Adiposity. *Behav Genet* 1997, 27 (4), 325–351. <https://doi.org/10.1023/a:1025635913927>.
62. Sørensen, T. I.; Holst, C.; Stunkard, A. J.; Skovgaard, L. T. Correlations of Body Mass Index of Adult Adoptees and Their Biological and Adoptive Relatives. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992, 16 (3), 227–236.
63. MacLean, L.; Rhode, B. Does Genetic Predisposition Influence Surgical Results of Operations for Obesity? *Obes Surg* 1996, 6 (2), 132–137. <https://doi.org/10.1381/096089296765557060>.
64. Tucker, R.; Collins, M. What Makes Champions? A Review of the Relative Contribution of Genes and Training to Sporting Success. *Br J Sports Med* 2012, 46 (8), 555–561. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2011-090548>.
65. Bouchard, C. Genomic Predictors of Trainability. *Exp Physiol* 2012, 97 (3), 3473–52. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.058735>.
66. Mann, T. N.; Lamberts, R. P.; Lambert, M. I. High Responders and Low Responders: Factors Associated with Individual Variation in Response to Standardized Training. *Sports Med* 2014, 44 (8), 1113–1124. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0197-3>.
67. Semenova, E. A.; Hall, E. C. R.; Ahmetov, I. I. Genes and Athletic Performance: The 2023 Update. *Genes (Basel)*. 2023, 14 (6), 1235. <https://doi.org/10.3390/genes14061235>.
68. Georgiades, E.; Klissouras, V.; Baulch, J.; Wang, G.; Pitsiladis, Y. Why Nature Prevails over Nurture in the Making of the Elite Athlete. *BMC Genomics* 2017, 18 (Suppl 8), 835. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4190-8>.



69. Ginevičienė, V.; Utkus, A.; Prancėvičienė, E.; Semenova, E. A.; Hall, E. C. R.; Ahmetov, I. I. Perspectives in Sports Genomics. *Biomedicines* 2022, 10 (2), 298. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020298>.
70. Davids, K.; Baker, J. Genes, Environment and Sport Performance: Why the Nature-Nurture Dualism Is No Longer Relevant. *Sports Med* 2007, 37 (11), 961–980. <https://doi.org/10.2165/00007256-200737110-00004>.
71. Serio, F.; Donno, A. De; Valacchi, G. Lifestyle, Nutrition, and Environmental Factors Influencing Health Benefits. *Int J Env Res Public Health*. 2023, 20 (7), 5323. <https://doi.org/10.3390/ijerph20075323>.
72. Hall, K. D.; Ayuketah, A.; Brychta, R.; Cai, H.; Cassimatis, T.; et. al. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Met* 2019, 30 (1), 67-77.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.020>.
73. Camachoa, S.; Ruppela, A. Is the Calorie Concept a Real Solution to the Obesity Epidemic? *Glob Health Action* 2017, 10 (1), 1289650. <https://doi.org/10.1080/16549716.2017.1289650>.
74. Chaput, J.-P.; Tremblay, A. Obesity and Physical Inactivity: The Relevance of Reconsidering the Notion of Sedentariness. *Obes Facts* 2009, 2 (4), 249–254. <https://doi.org/10.1159/000227287>.
75. Albuquerque, D.; Nóbrega, C.; Manco, L.; Padez, C. The Contribution of Genetics and Environment to Obesity. *Br Med Bull* 2017, 123 (1), 159–173. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldx022>.
76. McPherson, R. Genetic Contributors to Obesity. *Can J Cardiol* 2007, 23 (SUPPL. A), 23A-27A. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(07\)71002-4](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(07)71002-4).
77. Sivasubramanian, R.; Malhotra, S. Genetic Contributors to Obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 2023, 52 (2), 323–332. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2023.03.005>.
78. Kardaś, I.; Ratajska, M.; Brożek, I. *Podstawy Genetyki*; Gdańsk, 2019.
79. Boutari, C.; Mantzoros, C. S. A 2022 Update on the Epidemiology of Obesity and a Call to Action: As Its Twin COVID-19 Pandemic Appears to Be Receding, the Obesity and Dysmetabolism Pandemic

- Continues to Rage On. *Metabolism* 2022, 133 (155217). <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155217>.
80. Collaborators, G. 2015 O.; Afshin, A.; Forouzanfar, M. H.; Reitsma, M. B.; Sur, P.; Estep, K.; Lee, A.; Marczak, L.; Mokdad, A. H.; Moradi-Lake, M.; Naghavi, M.; Salama, J. S.; Vos, T.; Abate, K. H.; Abbafati, C.; Murray, C. J. L. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017, 377 (1), 13–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>.
81. Barone, I.; Giordano, C.; Bonofiglio, D.; Andò, S.; Catalano, S. The Weight of Obesity in Breast Cancer Progression and Metastasis: Clinical and Molecular Perspectives. *Semin Cancer Biol* 2020, 60, 274–284. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.09.001>.
82. Gayagay, G.; Yu, B.; Hambly, B.; Boston, T.; Hahn, A.; Celermajer, D. S.; Trent, R. J. Elite Endurance Athletes and the ACE I Allele - the Role of Genes in Athletic Performance. *Hum Genet* 1998, 103 (1), 48–50. <https://doi.org/10.1007/s004390050781>.
83. Montgomery, H. E.; Marshall, R.; Hemingway, H.; Myerson, S.; Clarkson, P.; Dollery, C.; Hayward, M.; Holliman, D. E.; Jubb, M.; World, M.; Thomas, E. L.; Brynes, A. E.; Saeed, N.; Barnard, M.; Bell, J. D.; Prasad, K.; Rayson, M.; Talmud, P. J.; Humphries, S. E. Human Gene for Physical Performance. *Nature* 1998, 393 (6682), 221–222. <https://doi.org/10.1038/30374>.
84. Sawczuk, M.; Maciejewska-Skrendo, A. Molekularne Badania Genetyczne w Sporcie. In *Genetyka Sportowa*; PZWL, 2021; pp 23–27.
85. Loos, R. J. F.; Yeo, G. S. H. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet* 2022, 23(2), 120–133 doi: 10.1038/s41576-021-00414-z.
86. Uffelmann, E.; Huang, Q. Q.; Munung, N. S.; de Vries, J.; Okada, Y.; Martin, A. R.; Martin, H. C.; Lappalainen, T.; Posthuma, D. Genome-Wide Association Studies. *Nat Rev Methods Prim.* 2021, 1 (1). <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>.
87. Ingalls, A. M.; Dickie, M. M.; Snell, G. D. Obese, a New Mutation in the House Mouse. *Obes Res* 1996, 4 (1), 101.

88. Hummel, K. P.; Dickie, M. M.; Coleman, D. L. Diabetes, a New Mutation in the Mouse. *Science* 1996, 153 (3740), 1127–1128. <https://doi.org/10.1126/science.153.3740.1127>.
89. 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* 1991, 372 (6505), 425–432. <https://doi.org/10.1038/372425a0>. Erratum.
90. Montague, C. T.; Farooqi, I. S.; Whitehead, J. P.; A. Soos, M.; Rau, H.; Wareham, N. J.; Sewter, C. P.; Digby, J. E.; Mohammedk, 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 (June), 903–908. <https://doi.org/10.1038/43185>.
91. Farooqi, S.; O’Rahilly, S. Genetics of Obesity in Humans. *Endocr Rev* 2006, 27 (7), 710–718. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0040>.
92. Saeed, S.; Arslan, M.; Froguel, P. Genetics of Obesity in Consanguineous Populations: Toward Precision Medicine and the Discovery of Novel Obesity Genes. *Obesity* 2018, 26 (3), 474–484. <https://doi.org/10.1002/oby.22064>.
93. Kurokawa, N.; Young, E. H.; Oka, Y.; Satoh, H.; Wareham, N. J.; Sandhu, M. S.; Loos, R. J. F. The ADRB3 Trp64Arg Variant and BMI: A Meta-Analysis of 44 833 Individuals. *Int J Obes* 2008, 32 (8), 1240–1249. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.90>.
94. Shugart, Y. Y.; Chen, L.; Day, I. N. M.; Lewis, S. J.; Timpson, N. J.; Yuan, W.; Abdollahi, M. R.; Ring, S. M.; Ebrahim, S.; Golding, J.; Lawlor, D. A.; Davey-Smith, G. Two British Women Studies Replicated the Association between the Val66Met Polymorphism in the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and BMI. *Eur J Hum Genet* 2009, 17 (8), 1050–1055. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.272>.
95. Benzinou, M.; Chèvre, J.-C.; Ward, K. J.; Lecoœur, C.; Dina, C.; Lobbens, S.; Durand, E.; Delplanque, J.; Horber, F. F.; Heude, B.; Balkau, B.; Borch-Johnsen, K.; Jørgensen, T.; Hansen, T.; Pedersen, O.; Meyre, D.; Froguel, P. Endocannabinoid Receptor 1 Gene Variations Increase Risk for Obesity and Modulate Body Mass Index in European

- Populations. *Hum Mol Genet* 2008, 17 (13), 1916–1921. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn089>.
96. Wang, D.; Ma, J.; Zhang, S.; Hinney, A.; Hebebrand, J.; Wang, Y.; Wang, H.-J. Association of the MC4R V103I Polymorphism with Obesity: A Chinese Case-Control Study and Meta-Analysis in 55,195 Individuals. *Obesity (Silver Spring)* 2010, 18 (3), 573–579. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.268>.
97. Nead, K. T.; Li, A.; Wehner, M. R.; Neupane, B.; Gustafsson, S.; Butterworth, A.; et. al. Contribution of Common Non-Synonymous Variants in PCSK1 to Body Mass Index Variation and Risk of Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis with Evidence from up to 331 175 Individuals. *Hum Mol Genet* 2015, 24 (12), 3582–3594. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv097>.
98. Tönjes, A.; Scholz, M.; Loeffler, M.; Stumvoll, M. Association of Pro-12Ala 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. <https://doi.org/10.2337/dc06-0513>.
99. Teare, M. D.; Barrett, J. H. Genetic Linkage Studies. *Lancet* 2005, 366 (9490), 1036–1044. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67382-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67382-5).
100. Frayling, T. M.; Timpson, N. J.; Weedon, M. N.; Freathy, R. M.; Lindgren, C. M.; Perry, J. R. B.; Katherine, S.; Lango, H.; et. al. Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science* 2007, 316 (5826), 889–894. <https://doi.org/10.1126/science.1141634.A>.
101. Scuteri, A.; Sanna, S.; Chen, W. M.; Uda, M.; Albai, G.; Strait, J.; Najjar, S.; Nagaraja, R.; Orrú, M.; Usala, G.; Dei, M.; Lai, S.; et. al. Genome-Wide Association Scan Shows Genetic Variants in the FTO Gene Are Associated with Obesity-Related Traits. *PLoS Genet* 2007, 3 (7), 1200–1210. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030115>.
102. Buniello, A.; Macarthur, J. A. L.; Cerezo, M.; Harris, L. W.; Hayhurst, J.; Malangone, C.; McMahon, A.; Morales, J.; Mountjoy, E.; Sollis, E.; Suveges, D.; Vrousou, O.; Whetzel, P. L.; Amode, R.; Guillen, J. A.; Riat, H. S.; Trevanion, S. J.; Hall, P.; Junkins, H.; Flicek, P.; Burdett,

- T.; Hindorff, L. A.; Cunningham, F.; Parkinson, H. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of Published Genome-Wide Association Studies, Targeted Arrays and Summary Statistics 2019. *Nucleic Acids Res* 2019, 47 (D1), D1005–D1012. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1120>.
103. He, Y.; Hoskins, J. M.; McLeod, H. L. Copy Number Variants in Pharmacogenetic Genes. *Trends Mol Med* 2011, 17 (5), 244–251. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.01.007>.
104. Speliotes, E. K.; Willer, C. J.; Berndt, S. I.; Monda, K. L.; Thorleifsson, G.; Jackson, A. U.; Allen, H. L.; Lindgren, C. M.; Luan, J.; Mägi, R.; Randall, J. C.; Vedantam, S.; Winkler, T. W.; Qi, L.; Work, T.; Ripatti, S. Association Analyses of 249,796 Individuals Reveal Eighteen New Loci Associated with Body Mass Index. *Nat Genet* 2010, 42 (11), 937–948. <https://doi.org/10.1038/ng.686>.
105. Soni, A.; Amisten, S.; Rorsman, P.; Salehi, A. GPRC5B a Putative Glutamate-Receptor Candidate Is Negative Modulator of Insulin Secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2013, 441 (3), 643–638.
106. Hunter, G. R.; Fisher, G.; Neumeier, W. H.; Carter, S. J.; Plaisance, E. P. Exercise Training and Energy Expenditure Following Weight Loss. *Med Sci Sports Exerc* 2015, 47 (9), 1950–1957. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000622>.
107. Carnier, J.; Mello, M. T. de; Ackel-DElia, C.; Corgosinho, F. C.; Campos, R. M. da S.; Sanches, P. de L.; Masquio, D. C. L.; Jr, C. R. B.; Ganen, A. de P.; Martins, A. C.; Caranti, D. A.; Tock, L.; Clemente, A. P. G.; Tufik, S.; Dâmaso, A. R. Aerobic Training (AT) Is More Effective than Aerobic plus Resistance Training (AT+RT) to Improve Anorexigenic/Orexigenic Factors in Obese Adolescents. *Appetite* 2013, 69 (168–173). <https://doi.org/10.1016/j.appet.2013.05.018>.
108. Donnelly, J. E.; Honas, effery J.; Smith, B. K.; Mayo, M. S.; Gibson, C. A.; Sullivan, D. K.; Lee, J.; Herrmann, S. D.; Lambourne, K.; Washburn, R. A. Aerobic Exercise Alone Results in Clinically Significant Weight Loss for Men and Women: Midwest Exercise Trial-2. *Obesity* 2013, 21 (3), E219–E228. <https://doi.org/10.1002/oby.20145>.

109. Ross, R.; Dagnone, D.; Jones, P. J. H.; Smith, H.; Paddags, A.; Hudson, R.; Janssen, I. Reduction in Obesity and Related Comorbid Conditions after Diet-Induced Weight Loss or Exercise-Induced Weight Loss in Men. *Ann Intern Med* 2000, 133 (2), 92–103. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-2-200007180-00008>.
110. King, N. A.; Hopkins, M.; Caudwell, P.; Stubbs, R. J.; Blundell, J. E. Individual Variability Following 12 Weeks of Supervised Exercise: Identification and Characterization of Compensation for Exercise-Induced Weight Loss. *Int J Obes* 2008, 32 (1), 177–184. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803712>.
111. Stefanick, M. L.; Mackey, S.; Sheehan, M.; Ellsworth, N.; Haskell, W. L.; Wood, P. D. Effects of Diet and Exercise in Men and Postmenopausal Women with Low Levels of HDL Cholesterol and High Levels of LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 1998, 339 (1), 12–20. <https://doi.org/10.1056/NEJM199807023390103>.
112. Crescioni, A. W.; Ehrlinger, J.; Alquist, J. L.; Conlon, K. E.; Baumeister, R. F.; Schatschneider, C.; Dutton, G. R. High Trait Self-Control Predicts Positive Health Behaviors and Success in Weight Loss. *J Health Psychol* 2011, 16 (5), 750–759. <https://doi.org/10.1177/1359105310390247>.
113. Marandi, S. M.; Abadi, N. G. B.; Esfarjani, F.; Mojtahedi, H.; Ghaseemi, G. Effects of Intensity of Aerobics on Body Composition and Blood Lipid Profile in Obese/Overweight Females. *Int J Prev Med* 2013, 4 (Suppl 1), S118–S125.
114. Després, J. P.; Bouchard, C.; Tremblay, A.; Savard, R.; Marcotte, M. Effects of Aerobic Training on Fat Distribution in Male Subjects. *Med Sci Sport. Exerc* 1985, 17 (1), 113–138.
115. Harris, M. B.; Kuo, C. H. Scientific Challenges on Theory of Fat Burning by Exercise. *Front Physiol* 2021, 12, 685166. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.685166>.
116. Trapp, E. G.; Chisholm, D. J.; Freund, J.; Boutcher, S. H. The Effects of High-Intensity Intermittent Exercise Training on Fat Loss and Fasting Insulin Levels of Young Women. *Int J Obes* 2008, 32 (4), 684–691. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803781>.

117. Aggel-Leijssen, D. P. C. van; Saris, W. H. M.; Wagenmakers, A. J. M.; Senden, J. M.; Baak, M. A. van. Effect of Exercise Training at Different Intensities on Fat Metabolism of Obese Men. *J Appl Physiol* 2002, 92 (3), 10.1152/jappphysiol.00030.2001.
118. Hargreaves, M.; Spriet, L. L. Skeletal Muscle Energy Metabolism during Exercise. *Nat Metab* 2020, pp 817–828. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0251-4>.
119. Mora-Rodriguez, R.; Coyle, E. F. Effects of Plasma Epinephrine on Fat Metabolism during Exercise: Interactions with Exercise Intensity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000, 278 (4), E669–E676. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.278.4.E669>.
120. Glisezinski, I. de; Moro, C.; Pillard, F.; Marion-Latard, F.; Harant, I.; Meste, M.; Berlan, M.; Crampes, F.; Rivièrè, D. Aerobic Training Improves Exercise-Induced Lipolysis in SCAT and Lipid Utilization in Overweight Men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003, 285 (5), E984–E990. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00152.2003>.
121. Zuccaro, E.; Marchioretti, C.; Pirazzini, M.; Pennuto, M. Introduction to the Special Issue “Skeletal Muscle Atrophy: Mechanisms at a Cellular Level.” *Cells* 2023, 12 (3). <https://doi.org/10.3390/cells12030502>.
122. Baskin, K. K.; Winders, B. R.; Olson, E. N. Muscle as a “Mediator” of Systemic Metabolism. *Cell Metab* 2015, 21 (2), 237–248. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.12.021>.
123. Booth, F. W.; Roberts, C. K.; Laye, M. J. Lack of Exercise Is a Major Cause of Chronic Diseases. *Compr Physiol* 2012, 2 (2), 1143–1211. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110025>.
124. Bruce, C. R.; Thrush, A. B.; Mertz, V. A.; Bezaire, V.; Chabowski, A.; Heigenhauser, G. J. F.; Dyck, D. J. Endurance Training in Obese Humans Improves Glucose Tolerance and Mitochondrial Fatty Acid Oxidation and Alters Muscle Lipid Content. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006, 291 (1), E99–E107. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00587.2005>.
125. Castaneda, C.; Layne, J. E.; Munoz-Orians, L.; Gordon, P. L.; Wal-smith, J.; Foldvari, M.; Roubenoff, R.; Tucker, K. L.; Nelson, M. E. A Randomized Controlled Trial of Resistance Exercise Training to

- Improve Glycemic Control in Older Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002, 25 (12), 2335–2341. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.12.2335>.
126. Goodpaster, B. H.; He, J.; Watkins, S.; Kelley, D. E. Skeletal Muscle Lipid Content and Insulin Resistance: Evidence for a Paradox in Endurance-Trained Athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86 (12), 5755–5761.
127. Zanusso, S.; Jimenez, A.; Pugliese, G.; Corigliano, G.; Balducci, S. Exercise for the Management of Type 2 Diabetes: A Review of the Evidence. *Acta Diabetol* 2010, 47 (1), 15–22. <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0126-3>.
128. Watt, M. J.; Hoy, A. J. Lipid Metabolism in Skeletal Muscle: Generation of Adaptive and Maladaptive Intracellular Signals for Cellular Function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012, 302 (11), E1315–E1328. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00561.2011>.
129. Menshikova, E. V.; Ritov, V. B.; Fairfull, L.; Ferrell, R. E.; Kelley, D. E.; Goodpaster, B. H. Effects of Exercise on Mitochondrial Content and Function in Aging Human Skeletal Muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006, pp 534–540. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.6.534>.
130. Hawley, J. . Adaptations to Endurance Training in Muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002, pp 218–222.
131. Coffey, V. G.; Hawley, J. A. The Molecular Bases of Training Adaptation. *Sports Med* 2007, 37 (9), 737–763. <https://doi.org/10.2165/00007256-200737090-00001>.
132. Lortie, G.; Simoneau, J. A.; Hamel, P.; Boulay, M. R.; Landry, F.; Bouchard, C. Responses of Maximal Aerobic Power and Capacity to Aerobic Training. *Int J Sports Med* 1984, 5 (5), 232–236. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1025911>.
133. Klissouras, V. Heritability of Adaptive Variation. *J Appl Physiol* 1971, 31 (3), 338–344. <https://doi.org/10.1152/jappl.1971.31.3.338>.
134. Bouchard, C.; Leon, A. S.; Rao, D. C.; Skinner, J. S.; Wilmore, J. H.; Gagnon, J. The HERITAGE Family Study. Aims, Design, and Measurement Protocol. *Med Sci Sport. Exerc* 1995, 27 (5), 721–729.



135. Bouchard, C.; Ping, A.; Rice, T.; Skinner, J. S.; Wilmore, J. H.; Gagnon, J.; Pérusse, L.; Leon, A. S.; Rao, D. C. Familial Aggregation of VO<sub>2</sub>max Response to Exercise Training: Results from the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol* 1999, 87 (3), 1003–1008. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.87.3.1003>.
136. Rico-Sanz, J.; Rankinen, T.; Joannis, D. R.; Leon, A. S.; Skinner, J. S.; Wilmore, J. H.; Rao, D. C.; Bouchard, C. Associations between Cardiorespiratory Responses to Exercise and the C34T AMPD1 Gene Polymorphism in the HERITAGE Family Study. *Physiol Genomics* 2003, 14 (2), 161–166. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics>.
137. Yu, B.; Chen, W.; Wang, R.; Qi, Q.; Li, K.; Zhang, W.; Wang, H. Association of Apolipoprotein e Polymorphism with Maximal Oxygen Uptake after Exercise Training: A Study of Chinese Young Adult. *Lipids Health Dis* 2014, 13 (1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-40>.
138. Bouchard, C. Individual Differences in the Response to Regular Exercise. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995, 19 (Suppl. S4), S5–S8.
139. Bouchard, C.; Rankinen, T. Individual Differences in Response to Regular Physical Activity. *Med Sci Sports Exerc* 2001, 33 (6 Suppl), S446–S451. <https://doi.org/10.1097/00005768-200106001-00013>.
140. Bizjak, D. A.; Zügel, M.; Treff, G.; Winkert, K.; Jerg, A.; Hudemann, J.; Mooren, F. C.; Krüger, K.; Nieß, A.; Steinacker, J. M. Effects of Training Status and Exercise Mode on Global Gene Expression in Skeletal Muscle. *Int J Mol Sci* 2021, 22 (22), 12578. <https://doi.org/10.3390/ijms222212578>.
141. Pearen, M. A.; Muscat, G. E. O. Minireview: Nuclear Hormone Receptor 4A Signaling: Implications for Metabolic Disease. *Mol Endocrinol* 2010, 24 (10), 1891–1903. <https://doi.org/10.1210/me.2010-0015>.
142. Wang, G.; Tanaka, M.; Eynon, N.; North, K. N.; Williams, A. G.; Collins, M.; Moran, C. N.; Britton, S. L.; Fuku, N.; Ashley, E. A.; Klissouras, V.; Lucia, A.; Ahmetov, I. I.; Geus, E. de; Alsayrafi, M.; Pitsiladis, Y. P. The Future of Genomic Research in Athletic Performance and Adaptation to Training. *Med Sport Sci* 2016, 61, 55–67. <https://doi.org/10.1159/000445241>.

143. Pitsiladis, Y. P.; Tanaka, M.; Eynon, N.; Bouchard, C.; North, K. N.; Williams, A. G.; Collins, M.; Moran, C. N.; Britton, S. L.; Fuku, N.; Ashley, E. A.; Klissouras, V.; Lucia, A.; Alsayrafi, M. Athlome Project Consortium: A Concerted Effort to Discover Genomic and Other “Omic” Markers of Athletic Performance. *Physiol Genomics* 2016, 48 (3), 183–190. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00105.2015>.
144. Scott, R. A.; Georgiades, E.; Wilson, R. H.; Goodwin, W. H.; Wolde, B.; Pitsiladis, Y. P. Demographic Characteristics of Elite Ethiopian Endurance Runners. *Med Sci Sports Exerc* 2003, 35 (10), 1727–1732. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000089335.85254.89>.
145. Scott, R. A.; Pitsiladis, Y. P. Genetics and the Success of East African Distance Runners. *Int Sport Med* 2006, 7 (3), 172–186.
146. Maeda, S.; Murakami, H.; Kuno, S.; Matsuda, M.; Murakami, K. Individual Variations in Exercise Training-Induced Physiological Effects and Genetic Factors. *J Sport Health Sci* 2006, 4, 339–347. <https://doi.org/10.5432/ijshs.4.339>.
147. Ahmetov, I. I.; Rogozkin, V. A. Genes, Athlete Status and Training -- An Overview. *Med Sport Sci* 2009, 54, 43–71. <https://doi.org/10.1159/000235696>.
148. Xu, R.; Lu, T.; Yan, L.; Song, Q. Single Nucleotide Polymorphisms within Calcineurin-Encoding Genes Are Associated with Response to Aerobic Training in Han Chinese Males. *Ann Appl Sport Sci* 2016, 4 (2), 1–8. <https://doi.org/10.18869/acadpub.aassjournal.4.2.1>.
149. Williams, C. J.; Williams, M. G.; Eynon, N.; Ashton, K. J.; Little, J. P.; Wisloff, U.; Coombes, J. S. Genes to Predict VO<sub>2</sub>max Trainability: A Systematic Review. *BMC Genomics* 2017, 18 (Suppl 8), 831. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4192-6>.
150. Ahmetov, I. I.; Fedotovskaya, O. N. Current Progress in Sports Genomics. *Adv Clin Chem* 2015, 70, 247–314. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.03.003>.
151. Semenova, E. A.; Miyamoto-Mikami, E.; Akimov, E. B.; Al-Khelaifi, F.; Murakami, H.; Zempo, H.; Kostryukova, E. S.; Kulemin, N. A.; Larin, A. K.; Borisov, O. V.; Miyachi, M.; Popov, D. V.; Boulygina, E. A.; Takaragawa, M.; Kumagai, H.; Naito, H.; Pushkarev, V. P.; Dyatlov, D. A.;

- Lekontsev, E. V.; Pushkareva, Y. E.; Andryushchenko, L. B.; Elrayess, M. A.; Generozov, E. V.; Fuku, N.; Ahmetov, I. I. The Association of HFE Gene H63D Polymorphism with Endurance Athlete Status and Aerobic Capacity: Novel Findings and a Meta-Analysis. *Eur J Appl Physiol* 2020, 120 (3), 665–673. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04306-8>.
152. Leońska-Duniec, A.; Cięszczyk, P. Charakterystyka Wybranych Genów Markerowych. In *Genetyka Sportowa*; PZWL, 2021; pp 123–139.
153. Bouchard, C.; Sarzynski, M. A.; Rice, T. K.; Kraus, W. E.; Church, T. S.; Sung, Y. J.; Rao, D. C.; Rankinen, T. Genomic Predictors of the Maximal O<sub>2</sub> Uptake Response to Standardized Exercise Training Programs. *J Appl Physiol* 2011, 110 (5), 1160–1170. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00973.2010>.
154. Yvert, T.; He, Z. H.; Santiago, C.; Hu, Y.; Li, Y. C.; Gómez-Gallego, F.; Fiuza-Luces, C.; Verde, Z.; Muniesa, C. A.; Oliván, J.; Santalla, A.; Ruiz, J. R.; Lucia, A. Acyl Coenzyme A Synthetase Long-Chain 1 (ACSL1) Gene Polymorphism (Rs6552828) and Elite Endurance Athletic Status: A Replication Study. *PLoS One* 2012, 7 (7), e41268. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041268>.
155. Rico-Sanz, J.; Rankinen, T.; Joannis, D. R.; Leon, A. S.; Skinner, J. S.; Wilmore, J. H.; Rao, D. C.; Bouchard, C. Associations between Cardiorespiratory Responses to Exercise and the C34T AMPD1 Gene Polymorphism in the HERITAGE Family Study. *Physiol Genomics* 2003, 14 (28), 161–166. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00165.2002>.
156. Thomaes, T.; Thomis, M.; Onkelinx, S.; Fagard, R.; Matthijs, G.; Buys, R.; Schepers, D.; Cornelissen, V.; Vanhees, L. A Genetic Predisposition Score for Muscular Endophenotypes Predicts the Increase in Aerobic Power after Training: The CAREGENE Study. *BMC Genet* 2011, 12 (84). <https://doi.org/10.1186/1471-2156-12-84>.
157. Leon, A. S.; Togashi, K.; Rankinen, T.; Després, J. P.; Rao, D. C.; Skinner, J. S.; Wilmore, J. H.; Bouchard, C. Association of Apolipoprotein E Polymorphism with Blood Lipids and Maximal Oxygen Uptake in the Sedentary State and after Exercise Training in the HERITAGE Family Study. *Metabolism* 2004, 53 (1), 108–116. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2003.08.013>.

158. Thompson, P. D.; Tsongalis, G. J.; Seip, R. L.; Bilbie, C.; Miles, M.; Zoeller, R.; Visich, P.; Gordon, P.; Angelopoulos, T. J.; Pescatello, L.; Bausserman, L.; Moyna, N. Apolipoprotein E Genotype and Changes in Serum Lipids and Maximal Oxygen Uptake with Exercise Training. *Metabolism* 2004, 53 (2), 193–202. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2003.09.010>.
159. Ghosh, S.; Vivar, J. C.; Sarzynski, M. A.; Sung, Y. J.; Timmons, J. A.; Bouchard, C.; Rankinen, T. Integrative Pathway Analysis of a Genome-Wide Association Study of (V)O<sub>2</sub>max Response to Exercise Training. *J Appl Physiol* 2013, 115 (9), 1343–1359. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01487.2012>.
160. Webborn, N.; Williams, A.; McNamee, M.; Bouchard, C.; Pitsiladis, Y.; 6, I. A.; Ashley, E.; Byrne, N.; Camporesi, S.; Collins, M.; Dijkstra, P.; 12, N. E.; Fuku, N.; Garton, F. C.; Hoppe, N.; Holm, S.; Kaye, J.; Klissouras, V.; Lucia, A.; Maase, K.; Moran, C.; North, K. N.; Pigozzi, F.; Wang, G. Direct-to-Consumer Genetic Testing for Predicting Sports Performance and Talent Identification: Consensus Statement. *Br J Sports Med* 2015, 49 (23), 1486–1491. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095343>.
161. Timmons, J. A.; Knudsen, S.; Rankinen, T.; Koch, L. G.; Sarzynski, M.; Jensen, T.; Keller, P.; Scheele, C.; Vollaard, N. B. J.; Nielsen, S.; Akerström, T.; MacDougald, O. A.; Jansson, E.; Greenhaff, P. L.; Tarnopolsky, M. A.; Loon, L. J. C. van; Pedersen, B. K.; Sundberg, C. J.; Wahlestedt, C.; Britton, S. L.; Bouchard, C. Using Molecular Classification to Predict Gains in Maximal Aerobic Capacity Following Endurance Exercise Training in Humans. *J Appl Physiol* 2010, 108 (6), 1487–1496. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01295.2009>.
162. van Deursen, J.; Heerschap, A.; Oerlemans, F.; Rultenbeek, W.; Jap, P.; ter Laak, H.; Wieringa, B. Skeletal Muscles of Mice Deficient in Muscle Creatine Kinase Lack Burst Activity. *Cell* 1993, 74 (4), 621–631. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90510-W](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90510-W).
163. Rivera, M. A.; Dionne, F. T.; Simoneau, J. A.; Pérusse, L.; Chagnon, M.; Chagnon, Y.; Gagnon, J.; Leon, A. S.; Rao, D. C.; Skinner, J. S.; Wilmore, J. H.; Bouchard, C. Muscle-Specific Creatine Kinase Gene Polymorphism and VO<sub>2</sub>max in the HERITAGE Family

- Study. *Med Sci Sports Exerc* 1977, 29 (10), 1311–1317. <https://doi.org/10.1097/00005768-199710000-00006>.
164. Rivera, M. A.; Pérusse, L.; Simoneau, J. A.; Gagnon, J.; Dionne, F. T.; Leon, A. S.; Skinner, J. S.; Wilmore, J. H.; Province, M.; Rao, D. C.; Bouchard, C. Linkage between a Muscle-Specific CK Gene Marker and VO<sub>2</sub>max in the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 1999, 31 (5), 698–701. <https://doi.org/10.1097/00005768-199905000-00012>.
165. Zhou, D. Q.; Hu, Y.; Liu, G.; Gong, L.; Xi, Y.; Wen, L. Muscle-Specific Creatine Kinase Gene Polymorphism and Running Economy Responses to an 18-Week 5000-m Training Programme. *Br J Sports Med* 2006, 40 (12), 988–991. <https://doi.org/10.1136/bjism.2006.029744>.
166. Fedotovskaia, O. N.; Popov, D. V.; Vinogradova, O. L.; Akhmetov, I. I. Association of the Muscle-Specific Creatine Kinase (CKMM) Gene Polymorphism with Physical Performance of Athletes. *Fiziol Cheloveka* 2012, 38 (1), 105–109.
167. Bush, J. R.; Wevrick, R. Loss of the Prader-Willi Obesity Syndrome Protein Necdin Promotes Adipogenesis. *Gene* 2012, 497 (1), 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.01.027>.
168. Šimonek, J.; Židek, R. Sports Talent Identification Based on Motor Tests and Genetic Analysis. *Trends Sport Sci* 2018, 4 (25), 201–207. <https://doi.org/10.23829/TSS.2018.25.4-5>.
169. Yowe, D.; Weich, N.; Prabhudas, M.; Poisson, L.; Errada, P.; Kapeller, R.; Yu, K.; Faron, L.; Shen, M.; Cleary, J.; Wilkie, T. M.; Gutierrez-Ramos, C.; Hodge, M. R. RGS18 Is a Myeloerythroid Lineage-Specific Regulator of G-Protein-Signalling Molecule Highly Expressed in Megakaryocytes. *Biochem J* 2001, 359 (1), 109–118. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3590109>.
170. Park, I. K.; Klug, C. A.; Li, K.; Jerabek, L.; Li, L.; Nanamori, M.; Neubig, R. R.; Hood, L.; Weissman, I. L.; Clarke, M. F. Molecular Cloning and Characterization of a Novel Regulator of G-Protein Signaling from Mouse Hematopoietic Stem Cells. *J Biol Chem* 2001, 276 (2), 915–923. <https://doi.org/10.1074/jbc.M005947200>.

171. Rankinen, T.; Pérusse, L.; Rauramaa, R.; Rivera, M. A.; Wolfarth, B.; Bouchard, C. The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes. *Med Sci Sports Exerc* 2001, 33 (6), 855–867. <https://doi.org/10.1097/00005768-200106000-00001>.
172. Bray, M. S.; Hagberg, J. M.; Pérusse, L.; Rankinen, T.; Roth, S. M.; Wolfarth, B.; Bouchard, C. The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes: The 2006–2007 Update. *Med Sci Sports Exerc* 2009, 41 (1), 35–73. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3181844179>.
173. Rankinen, T.; Bouchard, C. Gene-Physical Activity Interactions: Overview of Human Studies. *Obesity* 2008, 16 (Suppl 3), S47–S50. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.516>.
174. World Health Organization. Physical activity <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity> (accessed 2023 -10 -29).
175. Ministerstwa Sportu i Turystyki <https://www.gov.pl/web/sport/aktywnosc-fizyczna-spoleczenstwa2> (accessed 2023 -10 -30).
176. Ahmadian, M.; Duncan, R. E.; Jaworski, K.; Sarkadi-Nagy, E.; Sul, H. S. Triacylglycerol Metabolism in Adipose Tissue. *Futur Lipidol* 2007, 2 (2), 229–237. <https://doi.org/10.2217/17460875.2.2.229>.
177. Rank, M.; Siegrist, M.; Wilks, D. C.; Haller, B.; Wolfarth, B.; Langhof, H.; Halle, M. Long-Term Effects of an Inpatient Weight-Loss Program in Obese Children and the Role of Genetic Predisposition-Rationale and Design of the LOGIC-Trial. *BMC Pediatr* 2012, 12 (30). <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-30>.
178. Deram, S.; Villares, S. M. F. Genetic Variants Influencing Effectiveness of Weight Loss Strategies. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009, 53 (2), 129–138. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302009000200003>.
179. Hall, K. D.; Farooqi, I I. S.; Friedman, J. M.; Klein, S.; Loos, R. J. F.; Mangelsdorf, D. J.; O’Rahilly, S.; Ravussin, E.; Redman, L. M.; Ryan, D. H.; Speakman, J. R.; Tobias, D. K. The Energy Balance Model of Obesity: Beyond Calories in, Calories Out. *Am J Clin Nutr* 2022, 115 (5), 1243–1254. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac031>.

180. Elks, C. E.; Hoed, M. den; Zhao, J. H.; Sharp, S. J.; Wareham, N. J.; Loos, R. J. F.; Ong, K. K. Variability in the Heritability of Body Mass Index: A Systematic Review and Meta-Regression. *Front Endocrinol* 2012, 3 (29). <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00029>.
181. Stunkard, A. J.; Foch, T. T.; Hrubec, Z. A Twin Study of Human Obesity. *JAMA* 1986, 256 (1), 51–54.
182. Hall, K. D. Did the Food Environment Cause the Obesity Epidemic? *Obesity* 2018, 26 (1), 11–13. <https://doi.org/10.1002/oby.22073>.
183. Bracaglia. Variation in the Heritability of Body Mass Index Based on Diverse Twin Studies: A Systematic Review. *Obes Rev* 2013, 14 (11), 871–882. <https://doi.org/10.1111/obr.12065.Variation>.
184. Walley, A. J.; Blakemore, A. I. F.; Froguel, P. Genetics of Obesity and the Prediction of Risk for Health. *Hum Mol Genet* 2006, 15 (2), 124–130. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl215>.
185. Li, S.; Zhao, J. H.; Luan, J.; Ekelund, U.; Luben, R. N.; Khaw, K. T.; Wareham, N. J.; Loos, R. J. F. Physical Activity Attenuates the Genetic Predisposition to Obesity in 20,000 Men and Women from EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *PLoS Med* 2010, 7 (8), e1000332. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000332>.
186. Goodarzi, M. O. Genetics of Obesity: What Genetic Association Studies Have Taught Us about the Biology of Obesity and Its Complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018, 6 (3), 223–236. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30200-0).
187. Pigeyre, M.; Yazdi, F. T.; Kaur, Y.; Meyre, D. Recent Progress in Genetics, Epigenetics and Metagenomics Unveils the Pathophysiology of Human Obesity. *Clin Sci* 2016, pp 943–986. <https://doi.org/10.1042/CS20160136>.
188. El-Sayed Moustafa, J. S.; Froguel, P. From Obesity Genetics to the Future of Personalized Obesity Therapy. *Nat Rev Endocrinol* 2013, 9 (7), 402–413. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.57>.
189. Chung, W. K. An Overview of Mongenic and Syndromic Obesities in Humans. *Pediatr Blood Cancer* 2012, 58 (1), 122–128. <https://doi.org/10.1002/pbc.23372>.

190. Leońska-Duniec, A. Genetic Research in Modern Sport. *Cent. Eur J Sport Sci* 2013, 3 (3), 19–26.
191. Li, S.; Zhao, J. H.; Luan, J.; Ekelund, U.; Luben, R. N.; Khaw, K. T.; Wareham, N. J.; Loos, R. J. F. Physical Activity Attenuates the Genetic Predisposition to Obesity in 20,000 Men and Women from EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *PLoS Med* 2010, 7 (8), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000332>.
192. Ahmad, S.; Rukh, G.; Varga, T. V.; Ali, A.; Kurbasic, A.; Shungin, D.; Ericson, U.; Koivula, R. W.; Chu, A. Y.; Rose, L. M.; Ganna, A.; et. al. Gene × Physical Activity Interactions in Obesity: Combined Analysis of 111,421 Individuals of European Ancestry. *PLoS Genet* 2013, 9 (7), e1003607. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003607>.
193. Loos, R. J. F.; Yeo, G. S. H. The Bigger Picture of FTO - The First GWAS-Identified Obesity Gene. *Nat Rev Endocrinol* 2014, 10 (1), 51–61. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.227>.
194. Popović, A.-M.; Turković, A. H.; Žuna, K.; Bačun-Družina, V.; Rubelj, I.; Matovinović, M. FTO Gene Polymorphisms at the Crossroads of Metabolic Pathways of Obesity and Epigenetic Influences. *Food Technol Biotechnol* 2023, 61 (1), 14–26. <https://doi.org/10.17113/ftb.61.01.23.7594>.
195. Almén, M. S.; Jacobsson, J. A.; Moschonis, G.; Benedict, C.; Chrousos, G. P.; Fredriksson, R.; Schiöth, H. B. Genome Wide Analysis Reveals Association of a FTO Gene Variant with Epigenetic Change. *Genomics* 2012, 99 (3), 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2011.12.007>.
196. Rampersaud, E.; Mitchell, B. D.; Pollin, T. I.; Fu, M.; Shen, H.; O'Connell, J. R.; Ducharme, J. L.; Hines, S.; Sack, P.; Naglieri, R.; Shuldiner, A. R.; Snitker, S. Physical Activity and the Association of Common FTO Gene Variants with Body Mass Index and Obesity. *Arch Intern Med* 2008, 168 (16), 1791–1777. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.16.1791>.
197. Vimalaswaran, K. S.; Li, S.; Zhao, J. H.; Luan, J.; Bingham, S. A.; Khaw, K.-T.; Ekelund, U.; Wareham, N. J.; Loos, R. J. F. Physical Activity Attenuates the Body Mass Index-Increasing Influence of Genetic Variation in the FTO Gene. *Am. J Clin Nutr* 2009, 90 (2), 425–428. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27652>.



198. Hakanen, M.; Raitakari, O. T.; Lehtimäki, T.; Peltonen, N.; Pahkala, K.; Sillanmäki, L.; Lagström, H.; Viikari, J.; Simell, O.; Rönnemaa, T. FTO Genotype Is Associated with Body Mass Index after the Age of Seven Years but Not with Energy Intake or Leisure-Time Physical Activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94 (4), 1281–1287. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1199>.
199. Jonsson, A.; Renström, F.; Lyssenko, V.; Brito, E. C.; Isomaa, B.; Berglund, G.; Nilsson, P. M.; Groop, L.; Franks, P. W. Assessing the Effect of Interaction between an FTO Variant (Rs9939609) and Physical Activity on Obesity in 15,925 Swedish and 2,511 Finnish Adults. *Diabetologia*. 2009, pp 1334–1338. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1355-2>.
200. Lappalainen, T. J.; Tolppanen, A. M.; Kolehmainen, M.; Schwab, U.; Lindström, J.; Tuomilehto, J.; Pulkkinen, L.; Eriksson, J. G.; Laakso, M.; Gylling, H.; Uusitupa, M. The Common Variant in the FTO Gene Did Not Modify the Effect of Lifestyle Changes on Body Weight: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Obesity (Silver Spring)* 2009, 17 (4), 832–836. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.618>.
201. Leońska-Duniec, A.; Jastrzębski, Z.; Zarębska, A.; Maciejewska, A.; Ficek, K.; Cięszczyk, P. Assessing Effect of Interaction between the FTO A/T Polymorphism (Rs9939609) and Physical Activity on Obesity-Related Traits. *J Sport Health Sci* 2018, 7 (4), 459–464. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2016.08.013>.
202. Zdrojowy-Wełna, A.; Bednarek-Tupikowska, G.; Zatońska, K.; Kolačkov, K.; Jokiel-Rokita, A.; Bolanowski, M. The Association between FTO Gene Polymorphism Rs9939609 and Obesity Is Sex-Specific in the Population of PURE Study in Poland. *Adv Clin Exp Med* 2020, 29 (1), 25–32. <https://doi.org/10.17219/acem/111811>.
203. Lu, D.; Willard, D.; Patel, I. R.; Kadwell, S.; Overton, L.; Kost, T.; Luther, M.; Chen, W.; Woychik, R. P.; Wilkison, W. O.; Cone, R. D. Agouti Protein Is an Antagonist of the Melanocyte-Stimulating-Hormone Receptor. *Nature* 1994, pp 799–802. <https://doi.org/10.1038/371799a0>.

204. Hebebrand, J.; Volckmar, A.-L.; Knoll, N.; Hinney, A. Chipping Away the “Missing Heritability”: GIANT Steps Forward in the Molecular Elucidation of Obesity - but Still Lots to Go. *Obes Facts* 2010, 3 (5), 294–303.
205. Evans, D. S.; Calton, M. A.; Kim, M. J.; Kwok, P.-Y.; Miljkovic, I.; Harris, T.; Koster, A.; Liu, Y.; Tranah, G. J.; Ahituv, N.; Hsueh, W.-C.; Vaisse, C. Genetic Association Study of Adiposity and Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Common Variants: Replication and Functional Characterization of Non-Coding Regions. *PLoS One* 2014, 9 (5), e96805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096805>.
206. Loos, R. J. F.; Lindgren, C. M.; Li, S.; Wheeler, E.; Hua Zhao, J.; Prokopenko, I.; Inouye, M.; Freathy, R. M.; Attwood, A. P.; Beckmann, J. S.; Berndt, S. I.; Bergmann, S.; Bennett, A. J.; Bingham, S. A.; et. al. Common Variants near MC4R Are Associated with Fat Mass, Weight and Risk of Obesity. *Nat Gen* 2008, pp 768–775. <https://doi.org/10.1038/ng.140>.
207. Xi, B.; Chandak, G. R.; Shen, Y.; Wang, Q.; Zhou, D. Association between Common Polymorphism near the MC4R Gene and Obesity Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2012, pp 211–226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045731>.
208. Loos, R. J. F. Genetic Determinants of Common Obesity and Their Value in Prediction. *Best Pr. Res Clin Endocrinol Metab* 2012, 26 (2), 211–226. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.11.003>.
209. Qi, L.; Kraft, P.; Hunter, D. J.; Hu, F. B. The Common Obesity Variant near MC4R Gene Is Associated with Higher Intakes of Total Energy and Dietary Fat, Weight Change and Diabetes Risk in Women. *Hum Mol Genet* 2008, 17 (22), 3502–3508. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn242>.
210. Haupt, A.; Thamer, C.; Heni, M.; Tschritter, O.; Machann, J.; Schick, F.; Machicao, F.; Häring, H.-U.; Staiger, H.; Fritsche, A. Impact of Variation near MC4R on Whole-Body Fat Distribution, Liver Fat, and Weight Loss. *Obesity (Silver Spring)* 2009, 17 (10), 1942–1945.

211. Leońska-Duniec, A.; Jastrzębski, Z.; Zarębska, A.; Smółka, W.; Ciężczyk, P. Impact of the Polymorphism Near MC4R (Rs17782313) on Obesity- and Metabolic-Related Traits in Women Participating in an Aerobic Training Program. *J Hum Kinet* 2017, 58, 111–119. <https://doi.org/10.1515/hukin-2017-0073>.
212. Maciejewska-Skrendo, A.; Massidda, M.; Tocco, F.; Leźnicka, K. The Influence of the Differentiation of Genes Encoding Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Their Coactivators on Nutrient and Energy Metabolism. *Nutrients* 2022, 14 (24), 5378. <https://doi.org/10.3390/nu14245378>.
213. Maciejewska-Karłowska, A. Polymorphic Variants of the PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) Genes: Relevance for Athletic Performance. *Trends Sport Sci* 2013, 1 (20), 5–15.
214. Desvergne, B.; Wahli, W. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: Nuclear Control of Metabolism. *Endocr Rev* 1999, 20 (5), 649–688. <https://doi.org/10.1210/edrv.20.5.0380>.
215. Stefan, N.; Thamer, C.; Staiger, H.; Machicao, F.; Machann, J.; Schick, F.; Venter, C.; Niess, A.; Laakso, M.; Fritsche, A.; Häring, H.-U. Genetic Variations in PPARG and PPARGC1A Determine Mitochondrial Function and Change in Aerobic Physical Fitness and Insulin Sensitivity during Lifestyle Intervention. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92 (5), 1827–1833. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1785>.
216. Mahoney, D. J.; Parise, G.; Melov, S.; Safdar, A.; Tarnopolsky, M. A. Analysis of Global mRNA Expression in Human Skeletal Muscle during Recovery from Endurance Exercis. *FASEB J* 2005 19 (11), 1498–1500. <https://doi.org/10.1096/fj.04-3149fje>.
217. Franks, P. W.; Christophi, C. A.; Jablonski, K. A.; Billings, L. K.; Delahanty, L. M.; Horton, E. S.; Knowler, W. C.; Flore, J. C. Common Variation at PPARGC1A/B and Change in Body Composition and Metabolic Traits Following Preventive Interventions: The Diabetes Prevention Program. *Diabetologia* 2014, 57 (3), 485–490. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3133-4>.

218. Yen, C.-J.; Beamer, B. A.; Negri, C.; Silver, K.; Yarnall, D. P. Molecular Scanning of the Human Peroxisome Proliferator Activated Receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1997, 241 (2), 270–274. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7798>.
219. Vigouroux, C.; Fajas, L.; Khallouf, E.; Meier, M.; Gyapay, G.; Lascols, O.; Auwerx, J.; Weissenbach, J.; Capeau, J.; Magré, J. Human Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma2: Genetic Mapping, Identification of a Variant in the Coding Sequence, and Exclusion as the Gene Responsible for Lipotrophic Diabetes. *Diabetes* 1998, 47 (3), 490–492. <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.3.490>.
220. Deeb, S. S.; Fajas, L.; Nemoto, M.; Pihlajamäki, J.; Mykkänen, L.; Kusisto, 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 (3), 284–287. <https://doi.org/10.1038/3099>.
221. Ek, J.; Andersen, G.; Urhammer, S. A.; Hansen, L.; Carstensen, B.; Borch-Johnsen, K.; Drivsholm, T.; Berglund, L.; Hansen, T.; Lithell, H.; Pedersen, O. Studies of the Pro12Ala Polymorphism of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\Gamma$ 2 (PPAR- $\Gamma$ 2) Gene in Relation to Insulin Sensitivity among Glucose Tolerant Caucasians. *Diabetologia* 2001, 44 (9), 1170–1176. <https://doi.org/10.1007/s001250100629>.
222. Masud, S.; Ye, S. Effect of the Peroxisome Proliferator Activated Receptor-Gamma Gene Pro12Ala Variant on Body Mass Index: A Meta-Analysis. *J Med Genet* 2023, 40 (10), 773–780. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.10.773>.
223. Chmielewska-Kassassir, M.; Woźniak, L. A.; Ogrodniczek, P.; Wójcik, M. The Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) in Obesity and Insulin Resistance. *PPostepy Hig Med Dosw* 2013, 67, 1283–1299. <https://doi.org/10.5604/17322693.1080028>.
224. Thamer, C.; Machann, J.; Stefan, N.; Schäfer, S. A.; Machicao, F.; Staiger, H.; Laakso, M.; Böttcher, M.; Claussen, C.; Schick, F.; Fritsche, A.; Haring, H.-U. Variations in PPARD Determine the Change in Body Composition during Lifestyle Intervention: A Whole-Body Magnetic Resonance Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93 (4), 1497–1500. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1209>.

225. Skogsberg, J.; McMahon, A. D.; Karpe, F.; Hamsten, A.; Packard, C. J.; Ehrenborg, E. Peroxisome Proliferator Activated Receptor Delta Genotype in Relation to Cardiovascular Risk Factors and Risk of Coronary Heart Disease in Hypercholesterolaemic Men. *J Intern Med* 2003, 254 (6), 597–604. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2003.01236.x>.
226. Leońska-Duniec, A.; Cieszczyk, P.; Jastrzębski, Z.; Jazdzewska, A.; Lulińska-Kuklik, E.; Moska, W.; Ficek, K.; Niewczas, M.; Maciejewska-Skrendo, A. The Polymorphisms of the PPAR $\delta$  Gene Modify Post-Training Body Mass and Biochemical Parameter Changes in Women. *PLoS One* 2018, 13 (8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202557>.
227. Steinbacher, P.; Feichtinger, R. G.; Kedenko, L.; Kedenko, I.; Reinhardt, S.; Schönauer, A.-L.; Leitner, I.; Sängler, A. M.; Stoiber, W.; Kofler, B.; Förster, H.; Paulweber, B.; Ring-Dimitriou, S. The Single Nucleotide Polymorphism Gly482Ser in the PGC-1 $\alpha$  Gene Impairs Exercise-Induced Slow-Twitch Muscle Fibre Transformation in Humans. *PLoS One* 2015, 10 (4), e0123881. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123881>.
228. Tobina, T.; Mori, Y.; Doi, Y.; Nakayama, F.; Kiyonaga, A.; Tanaka, H. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Co-Activator 1 Gene Gly482Ser Polymorphism Is Associated with the Response of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentrations to Exercise Training in Elderly Japanese. *J Physiol Sci* 2017, 67 (5), 595–602. <https://doi.org/10.1007/s12576-016-0491-y>.
229. Mazur, I. I.; Drozdovska, S.; Andrieieva, O.; Vinnichuk, Y.; Polishchuk, A.; Dosenko, V.; Andreev, I.; Pickering, C.; Ahmetov, I. I. PPAR $\gamma$ -C1A Gene Polymorphism Is Associated with Exercise-Induced Fat Loss. *Mol Biol Rep* 2020, 47 (10), 7451–7457. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05801-z>.
230. Andreoli, M. F.; Donato, J.; Cakir, I.; Perello, M. Leptin Resensitisation: A Reversion of Leptin-Resistant States. *J Endocrinol* 2019, 241 (3), R81–R96. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0606>.

231. Mendoza-Herrera, K.; Florio, A. A.; Moore, M.; Marrero, A.; Tamez, M.; Bhupathiraju, S. N.; Mattei, J. The Leptin System and Diet: A Mini Review of the Current Evidence. *Front Endocrinol* 2021, 12, 749050. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.749050>.
232. Lenard, N. R.; Berthoud, H.-R. Central and Peripheral Regulation of Food Intake and Physical Activity: Pathways and Genes. *Obesity* 2008, 16 Suppl 3 (Suppl 3), S11–S22. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.511>.
233. Considine, R. V.; Considine, E. L.; Williams, C. J.; Hyde, T. M.; Caro, J. F. The Hypothalamic Leptin Receptor in Humans: Identification of Incidental Sequence Polymorphisms and Absence of the Db/Db Mouse and Fa/Fa Rat Mutations. *Diabetes* 1996, 45 (7), 992–994. <https://doi.org/10.2337/diab.45.7.992>.
234. Sahu, A. Minireview: A Hypothalamic Role in Energy Balance with Special Emphasis on Leptin. *Endocrinology* 2004, 145 (6), 2613–2260. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0032>.
235. Lakka, T. A.; Rankinen, T.; Weisnagel, S. J.; Chagnon, Y. C.; Lakka, H.-M.; Ukkola, O.; Boulé, N.; Rice, T.; Leon, A. S.; Skinner, J. S.; Wilmore, J. H.; Rao, D. C.; Bergman, R.; Bouchard, C. Leptin and Leptin Receptor Gene Polymorphisms and Changes in Glucose Homeostasis in Response to Regular Exercise in Nondiabetic Individuals: The HERITAGE Family Study. *Diabetes* 2004, 53 (6), 1603–168. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.6.1603>.
236. Hager, J.; Clement, K.; Francke, S.; Dina, C.; Raison, J.; Lahlou, N.; Rich, N.; Pelloux, V.; Basdevant, A.; Guy-Grand, B.; North, M.; Froguel, P. A Polymorphism in the 50 Untranslated Region of the Human Ob Gene Is Associated with Low Leptin Levels. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998, 22 (3), 200–205. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800567>.
237. Walsh, S.; Haddad, C. J.; Kostek, M. A.; Angelopoulos, T. J.; Clarkson, P. M.; Gordon, P. M.; Moyna, N. M.; Visich, P. S.; Zoeller, R. F.; Seip, R. L.; Bilbie, S.; Thompson, P. D.; Devaney, J.; Gordish-Dressman, H.; Hoffman, E. P.; Price, T. B.; Pescatello, L. S. Leptin and Leptin Receptor Genetic Variants Associate with Habitual Physical Activity and the Arm Body Composition Response to Resistance Training. *Gene* 2012, 510 (1), 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.08.020>.

238. Leońska-Duniec, A.; Jastrzębski, Z.; Jazdzewska, A.; Krzysztof, F.; Ciężczyk, P. Leptin and Leptin Receptor Genes Are Associated with Obesity-Related Traits Changes in Response to Aerobic Training Program. *J Strength Cond Res* 2018, 32 (4), 1036–1044. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002447>.
239. Chagnon, Y. C.; Chung, W. K.; Pérusse, 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, pp 278–286. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800809>.
240. Maculewicz, E.; Leońska-Duniec, A.; Mastalerz, A.; Szarska, E.; Garbacz, A.; Lepionka, T.; Łakomy, R.; Anyżewska, A.; Bertrandt, J. The Influence of FTO, FABP2, LEP, LEPR, and MC4R Genes on Obesity Parameters in Physically Active Caucasian Men. *Int J Env. Res Public Heal.* 2022, 19 (10), 6030. <https://doi.org/10.3390/ijerph19106030>.
241. Haluzík, M.; Pařízková, J.; Haluzík, M. M. Adiponectin and Its Role in the Obesity-Induced Insulin Resistance and Related Complications. *Physiol Res* 2004, 53 (2), 123–129. <https://doi.org/10.33549/physiolres.930479>.
242. Clemente-Suárez, V. J.; Redondo-Flórez, L.; Beltrán-Velasco, A. I.; Martín-Rodríguez, A.; Martínez-Guardado, I.; Navarro-Jiménez, E.; Laborde-Cárdenas, C. C.; Tornero-Aguilera, J. F. The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines* 2023, 11 (5), 1290. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051290>.
243. Blüher, M.; Jr, J. W. B.; Lee, J. H.; Kralisch, S.; Fasshauer, M.; Klöting, N.; Niebauer, J.; Schön, M. R.; Williams, C. J.; Mantzoros, C. S. Circulating Adiponectin and Expression of Adiponectin Receptors in Human Skeletal Muscle: Associations with Metabolic Parameters and Insulin Resistance and Regulation by Physical Training. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91 (6), 2310–2316. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2556>.
244. Esposito, K.; Pontillo, A.; Palo, C. Di; Giugliano, G.; Masella, M.; Marfella, R.; Giugliano, D. Effect of Weight Loss and Lifestyle Changes on Vascular Inflammatory Markers in Obese Women: A Randomized

- Trial. *JAMA* 2003, 289 (14), 1799–1804. <https://doi.org/10.1001/jama.289.14.1799>.
245. Simpson, K. A.; Singh, M. A. F. Effects of Exercise on Adiponectin: A Systematic Review. *Obesity* (Silver Spring) 2008, 16 (2), 241–256. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.53>.
246. Rajala, M. W.; Scherer, P. E. Minireview: The Adipocyte--at the Crossroads of Energy Homeostasis, Inflammation, and Atherosclerosis. *Endocrinology* 2003, 144 (9), 3765–3773. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0580>.
247. Enns, J. E.; Taylor, C. G.; Zahradka, P. Variations in Adipokine Genes AdipoQ, Lep, and LepR Are Associated with Risk for Obesity-Related Metabolic Disease: The Modulatory Role of Gene-Nutrient Interactions. *J Obes* 2011, 2011, 168659. <https://doi.org/10.1155/2011/168659>.
248. Kyriakou, T.; Collins, L. J.; Spencer-Jones, N. J.; Malcolm, C.; Wang, X.; Snieder, H.; Swaminathan, R.; Burling, K. A.; Hart, D. J.; Spector, T. D.; O'Dell, S. D. Adiponectin Gene ADIPOQ SNP Associations with Serum Adiponectin in Two Female Populations and Effects of SNPs on Promoter Activity. *J Hum Genet* 2008, 53 (8), 718–727. <https://doi.org/10.1007/s10038-008-0303-1>.
249. Passariello, C. L.; Gruodytė, R.; Hiio, K.; Mäestu, J.; Jürimäe, J.; Saar, M.; Cicchella, A.; Stefanelli, C.; Jürimäe, T. ADIPOQ SNP45 Associated with Lean Body Mass in Physically Active Normal Weight Adolescent Girls. *Am J Hum Biol* 2010, 22 (6), 813–818. <https://doi.org/10.1002/ajhb.21087>.
250. Leońska-Duniec, A.; Grzywacz, A.; Jastrzębski, Z.; Jażdżewska, A.; Lułińska-Kuklik, E.; Moska, W.; Leźnicka, K.; Ficek, K.; Rzeszutko, A.; Dornowski, M.; Cięższyk, P. ADIPOQ Polymorphisms Are Associated with Changes in Obesity-Related Traits in Response to Aerobic Training Programme in Women. *Biol Sport* 2018, 35 (2), 165–173. <https://doi.org/10.5114/biolsport.2018.72762>.
251. Rankinen, T.; Zuberi, A.; Chagnon, Y. C.; Weisnagel, S. J.; Argyropoulos, G.; Walts, B.; Pérusse, L.; Bouchard, C. The Human Obesity Gene Map: The 2005 Update. *Obesity* 2006, 14 (4), 529–644. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.71>.



252. Malinowska, B.; Kozłowska, H.; Zakrzaska, A.; Kwolek, G. Receptory  $\beta$ -Adrenergiczne w Układzie Krążenia . Udział Niewrażliwych Na Propranolol Receptorów  $\beta$ -Adrenergicznych w Regulacji Układu Krążenia. *Kardiologia Polonica* 2005, 63 (4 (Supl.2)), 399–408.
253. Park, H. S.; Kim, Y.; Lee, C. Single Nucleotide Variants in the Beta-2-Adrenergic and Beta3-Adrenergic Receptor Genes Explained 18.3% of Adolescent Obesity Variation. *J Hum Genet* 2005, 50 (7), 365–369. <https://doi.org/10.1007/s10038-005-0260-x>.
254. 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. <https://doi.org/10.2337/diacare>.
255. Corbalán, M. S.; Marti, A.; Forga, L.; Martínez-González, M. A.; Martínez, J. A. The 27Glu Polymorphisms of the B2-Adrenergic Receptor Gene Interacts with Physical Activity Influencing Obesity Risk among Female Subjects. *Clin Genet* 2002, 61 (4), 305–307. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2002.610411.x>.
256. Shiwaku, K.; Nogi, A.; Anuurad, E.; Kitajima, K.; Enkhmaa, B.; Shimonono, K.; Yamane, Y. Difficulty in Losing Weight by Behavioral Intervention for Women with Trp64Arg Polymorphism of the Beta3-Adrenergic Receptor Gene. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003, 27 (9), 1028–1036. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802375>.
257. Masuo, K.; Lambert, G. W. Relationships of Adrenoceptor Polymorphisms with Obesity. *J Obes* 2011, 2011, 609485. <https://doi.org/10.1155/2011/609485>.
258. Leońska-Duniec, A.; Jastrzębski, Z.; Jazdzewska, A.; Moska, W.; Lulińska-Kuklik, E.; Sawczuk, M.; Gubaydullina, S. I.; Shakirova, A. T.; Ciężczyk, P.; Maszczyk, A.; Ahmetov, I. Individual Responsiveness to Exercise-Induced Fat Loss and Improvement of Metabolic Profile in Young Women Is Associated with Polymorphisms of Adrenergic Receptor Genes. *J Sports Sci Med* 2018, 17 (1), 134–144.

259. Blondin, D. P.; Nielsen, S.; Kuipers, E. N.; Severinsen, M. C.; Jensen, V. H.; Miard, S.; Jespersen, N. Z.; Kooijman, S.; Boon, M. R.; Fortin, M.; Phoenix, S.; Frisch, F.; Guérin, B.; Turcotte, É. E.; Haman, F.; Richard, D.; Picard, F.; Rensen, P. C. N.; Scheele, C.; Carpentier, A. C. Human Brown Adipocyte Thermogenesis Is Driven by B2-AR Stimulation. *Cell Met* 2020, 32 (2), 287-300.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.005>.
260. Chou, Y. C.; Tsai, C. N.; Lee, Y. S.; Pei, J. S. Association of Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms with Adolescent Obesity in Taiwan. *Pediatr Int* 2012, 54 (1), 111–116. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2011.03516.x>.
261. Masuo, K.; Katsuya, T.; Fu, Y.; Rakugi, H.; Ogihara, T.; Tuck, M. L. Beta2- and Beta3-Adrenergic Receptor Polymorphisms Are Related to the Onset of Weight Gain and Blood Pressure Elevation over 5 Years. *Circulation* 2005, 111 (25), 3429–3434. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA>.
262. Seremak-Mrozikiewicz, A.; Drews, K.; Nowocień, G.; Kaluba-Skotarczka, A.; Bó, A. Znaczenie Polimorfizmu Receptora Beta-3 Adrenergicznego w Przypadku Nadmiernego Przyrostu Masy Ciała Oraz Rozwoju Otyłości u Cieżarnych. *Ginekol Pol* 2008, 79, 51–55.
263. Clément, 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM199508103330605>.
264. Widén, 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.
265. Kurokawa, N.; Nakai, K.; Kameo, S.; Liu, Z. M.; Satoh, H. Association of BMI with the Beta3-Adrenergic Receptor Gene Polymorphism in Japanese: Meta-Analysis. *Obes Res* 2001, 9 (12), 741–745. <https://doi.org/10.1038/oby.2001.102>.

266. Marti Del Moral, A.; Corbalán, M. S.; Martínez-Gonzalez, M. A.; Martinez, J. A. TRP64ARG Polymorphism of the B3-Adrenergic Receptor Gene and Obesity Risk: Effect Modification by a Sedentary Lifestyle. *Diabetes Obes Metab* 2002, 4 (6), 428–430. <https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.2002.00227.x>.
267. Phares, D. A.; Halverstadt, A. A.; Shuldiner, A. R.; Ferrell, R. E.; Douglass, L. W.; Ryan, A. S.; Goldberg, A. P.; Hagber, J. M. Association between Body Fat Response to Exercise Training and Multilocus ADR Genotypes. *Obes Res* 2004, 12 (5), 807–815. <https://doi.org/10.1038/oby.2004.97>.
268. Gong, Y.; Lee, J. N.; Brown, M. S.; Goldstein, J. L.; Ye, J. Juxtamembranous Aspartic Acid in Insig-1 and Insig-2 Is Required for Cholesterol Homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, 103 (16), 6154–6159. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601923103>.
269. Lyon, H. N.; Emilsson, V.; Hinney, A.; Heid, I. M.; Lasky-Su, J.; Zhu, X.; Thorleifsson, G.; Gunnarsdottir, S.; Walters, G. B.; Thorsteinsdottir, U.; Kong, A.; Gulcher, J.; Nguyen, T. T.; Scherag, A.; Pfeufer, A.; Hirschhorn, J. N. The Association of a SNP Upstream of INSIG2 with Body Mass Index Is Reproduced in Several but Not All Cohorts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, 3 (4), e61. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030061>.
270. Orkunoglu-Suer, F. E.; Gordish-Dressman, H.; Clarkson, P. M.; Thompson, P. D.; Angelopoulos, T. J.; Gordon, P. M.; Moyna, N. M.; Pescatello, L. S.; Visich, P. S.; Zoeller, R. F.; Harmon, B.; Seip, R. L.; Hoffman, E. P.; Devaney, J. M. INSIG2 Gene Polymorphism Is Associated with Increased Subcutaneous Fat in Women and Poor Response to Resistance Training in Men. *BMC Med Genet* 2008, 9 (117). <https://doi.org/10.1186/1471-2350-9-117>.
271. Reinehr, T.; Hinney, A.; Nguyen, T. T.; Hebebrand, J. Evidence of an Influence of a Polymorphism near the INSIG2 on Weight Loss during a Lifestyle Intervention in Obese Children and Adolescents. *Diabetes* 2008, 57 (3), 623–626. <https://doi.org/10.2337/db07-0408>.

272. Reinehr, T.; Hinney, A.; Toschke, A. M.; Hebebrand, J. Aggravating Effect of INSIG2 and FTO on Overweight Reduction in a One-Year Lifestyle Intervention. *Arch Dis Child* 2009, 94 (12), 965–957. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.147652>.
273. Mashek, D. G.; Bornfeldt, K. E.; Coleman, R. A.; Berger, J.; Bernlohr, D. A.; Black, P.; DiRusso, C. C.; Farber, S. A.; Guo, W.; Hashimoto, N.; Khodiyar, V.; Kuypers, F. A.; Maltais, L. J.; Nebert, D. W.; Renieri, A.; Schaffer, J. E.; Stahl, A.; Watkins, P. A.; Vasiliou, V.; Yamamoto, T. T. Revised Nomenclature for the Mammalian Long-Chain Acyl-CoA Synthetase Gene Family. *J Lipid Res* 2004, 45 (10), 1958–1961. <https://doi.org/10.1194/jlr.E400002-JLR200>.
274. Zhan, T.; Poppelreuther, M.; Eehalt, R.; Füllekrug, J. Overexpressed FATP1, ACSVL4/FATP4 and ACSL1 Increase the Cellular Fatty Acid Uptake of 3T3-L1 Adipocytes but Are Localized on Intracellular Membranes. *PLoS One* 2012, 7 (9), e45087. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045087>.
275. Mashek, D. G.; Li, L. O.; Coleman, R. A. Rat Long-Chain Acyl-CoA Synthetase mRNA, Protein, and Activity Vary in Tissue Distribution and in Response to Diet. *J Lipid Res* 2006, 47 (9), 2004–2010. <https://doi.org/10.1194/jlr.M600150-JLR200>.
276. Ellis, J. M.; Li, L. O.; Wu, P. C.; Koves, T. R.; Ilkayeva, O.; Stevens, R. D.; Watkins, S. M.; Muoio, D. M.; Coleman, R. A. Adipose Acyl-CoA Synthetase-1 Directs Fatty Acids toward  $\beta$ -Oxidation and Is Required for Cold Thermogenesis. *Cell Metab* 2010, 12 (1), 53–64. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.05.012>.
277. Li, L. O.; Ellis, J. M.; Paich, H. A.; Wang, S.; Gong, N.; Altshuller, G.; Thresher, R. J.; Koves, T. R.; Watkins, S. M.; Muoio, D. M.; Cline, G. W.; Shulman, G. I.; Coleman, R. A. Liver-Specific Loss of Long Chain Acyl-CoA Synthetase-1 Decreases Triacylglycerol Synthesis and  $\beta$ -Oxidation and Alters Phospholipid Fatty Acid Composition. *J Biol Chem* 2009, 284 (41), 27816–27826. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.022467>.

278. Manichaikul, A.; Wang, X. Q.; Zhao, W.; Wojczynski, M. K.; Siebenthal, K.; Stamatoyannopoulos, J. A.; Saleheen, D.; Borecki, I. B.; Reilly, M. P.; Rich, S. S.; Bornfeldt, K. E. Genetic Association of Long-Chain Acyl-CoA Synthetase 1 Variants with Fasting Glucose, Diabetes, and Subclinical Atherosclerosis. *J Lipid Res* 2016, 57 (3), 433–442. <https://doi.org/10.1194/jlr.M064592>.
279. Phillips, C. M.; Goumidi, L.; Bertrais, S.; Field, M. R.; Cupples, L. A.; Ordovas, J. M.; Defoort, C.; Lovegrove, J. A.; Drevon, C. A.; Gibney, M. J.; Blaak, E. E.; Kiec-Wilk, B.; Karlstrom, B.; Lopez-Mirand, J.; Roche, H. M. Gene-Nutrient Interactions with Dietary Fat Modulate the Association between Genetic Variation of the ACSL1 Gene and Metabolic Syndrome. *J Lipid Res* 2010, 51 (7), 1793–1800. <https://doi.org/10.1194/jlr.M003046>.
280. Bojarczuk, A.; Boulygina, E. A.; Dzitkowska-Zabielska, M.; Łubkowska, B.; Leońska-Duniec, A.; Egorova, E. S.; Semenova, E. A.; Andryushchenko, L. B.; Larin, A. K.; Generozov, E. V; Ciężarczyk, P.; Ahmetov, I. I. Genome-Wide Association Study of Exercise-Induced Fat Loss Efficiency. *Genes (Basel)* 2022, 13 (11), 1975. <https://doi.org/10.3390/genes13111975>.
281. Baier, L. J.; Sacchettini, J. C.; Knowler, W. C.; Eads, J.; Paolisso, G.; Tataranni, P. A.; Mochizuki, H.; Bennett, P. H.; Bogardus, C.; Prochazka, M. An Amino Acid Substitution in the Human Intestinal Fatty Acid Binding Protein Is Associated with Increased Fatty Acid Binding, Increased Fat Oxidation, and Insulin Resistance. *J Clin Invest* 1995, 95 (3), 1281–1287. <https://doi.org/10.1172/JCI117778>.
282. Baier, L. J.; Bogardus, C.; Sacchettini, J. C. A Polymorphism in the Human Intestinal Fatty Acid Binding Protein Alters Fatty Acid Transport across Caco-2 Cells. *J Biol Chem* 1996, 271 (18), 10892–10896. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.18.10892>.
283. Takakura, Y.; Yoshioka, K.; Umekawa, T.; Kogure, A.; Toda, H.; Yoshikawa, T.; Yoshida, T. Thr54 Allele of the FABP2 Gene Affects Resting Metabolic Rate and Visceral Obesity. *Diabetes Res Clin Pract* 2005, pp 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2004.05.002>.

284. de Luis, D. A.; Aller, R.; Izaola, O.; Sagrado, M. G.; Conde, R. Influence of ALA54THR Polymorphism of Fatty Acid Binding Protein 2 on Lifestyle Modification Response in Obese Subjects. *Ann Nutr Metab* 2006, 50 (4), 354–360. <https://doi.org/10.1159/000094299>.
285. Leońska-Duniec, A.; Światała, K.; Ahmetov, I. I.; Pickering, C.; Masidda, M.; Buryta, M.; Mastalerz, A.; Maculewicz, E. FABP2 Ala54Thr Polymorphism and Post-Training Changes of Body Composition and Biochemical Parameters in Caucasian Women. *Genes (Basel)* 2021, 12 (7), 954. <https://doi.org/10.3390/genes12070954>.
286. Qi, L.; Cho, Y. A. Gene-Environment Interaction and Obesity. *Nutr Rev* 2008, 66 (12), 684–694. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00128.x>.
287. Pérusse, L.; Rankinen, T.; Hagberg, J. M.; Loos, R. J. F.; Roth, S. M.; Sarzynski, M. A.; Wolfarth, B.; Bouchard, C. Advances in Exercise, Fitness, and Performance Genomics in 2012. *Med Sci Sport. Exerc* 2013, 45 (5), 824–831. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31828b28a3>.
288. Herman, J. P.; Mcklveen, J. M.; Ghosal, S.; Kopp, B.; Wulsin, A.; Mankinson, R.; Scheimann, J.; Myers, B. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compr Physiol* 2016, 6 (2), 603–621. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>.
289. Tanaka, C.; Asakawa, A.; Ushikai, M.; Sakoguchi, T.; Amitani, H.; Terashi, M.; Cheng, K. C.; Chaolu, H.; Nakamura, N.; Inui, A. Comparison of the Anorexigenic Activity of CRF Family Peptides. *Biochem Biophys Res Commun* 2009, 390 (3), 887–891. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.10.069>.
290. Stiftera, C. A.; Moding, K. J. Temperament in Obesity-Related Research: Concepts, Challenges, and Considerations for Future Research. *Appetite* 2019, 141, 104308. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2019>.
291. Alvarez-Romero, J.; Voisin, S.; Eynon, N.; Hiam, D. Mapping Robust Genetic Variants Associated with Exercise Responses. *Int J Sports Med* 2021, 42 (1), 3–18. <https://doi.org/10.1055/a-1198-5496>.
292. Bouchard, C.; Daw, E. W.; Rice, T.; Pérusse, L.; Gagnon, J.; Province, M. A.; Leon, A. S.; Rao, D. C.; Skinner, J. S.; Wilmore, J. H. Familial Resemblance for VO<sub>2</sub>max in the Sedentary State: The HERITAGE

- Family Study. *Med Sci Sport. Exerc* 1998, 30 (2), 252–258. <https://doi.org/10.1097/00005768-199802000-00013>.
293. Alves, G. B.; Oliveira, E. M.; Alves, C. R.; Rached, H. R. S.; Mota, G. F. A.; Pereira, A. C.; Rondon, M. U.; Hashimoto, N. Y.; Azevedo, L. F.; Krieger, J. E.; Negrão, C. E. Influence of Angiotensinogen and Angiotensin-Converting Enzyme Polymorphisms on Cardiac Hypertrophy and Improvement on Maximal Aerobic Capacity Caused by Exercise Training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009, 16 (4), 487–492. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e32832c5a8a>.
294. Dionne, F. T.; Turcotte, L.; Thibault, M. C.; Boulay, M. R.; Skinner, J. S.; Bouchard, C. Mitochondrial DNA Sequence Polymorphism, VO<sub>2</sub>max, and Response to Endurance Training. *Med Sci Sports Exerc* 1991, 23 (2), 177–185.
295. Hautala, A. J.; Leon, A. S.; Skinner, J. S.; Rao, D. C.; Bouchard, C.; Rankinen, T. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Delta Polymorphisms Are Associated with Physical Performance and Plasma Lipids: The HERITAGE Family Study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007, 292 (5), H2498–H2505. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01092.2006>.
296. He, Z.; Hu, Y.; Feng, L.; Li, Y.; Liu, G.; Xi, Y.; Wen, L.; Lucia, A. NRF-1 Genotypes and Endurance Exercise Capacity in Young Chinese Men. *Br J Sport. Med* 2008, 42 (5), 361–366. <https://doi.org/10.1136/bjism.2007.042945>.
297. He, Z.; Hu, Y.; Feng, L.; Lu, Y.; Liu, G.; Xi, Y.; Wen, L.; Xu, X.; Xu, K. Polymorphisms in the HBB Gene Relate to Individual Cardiorespiratory Adaptation in Response to Endurance Training. *Br J Sports Med* 2006, 40 (12), 998–1002. <https://doi.org/10.1136/bjism.2006.030866>.
298. He, Z.; Hu, Y.; Feng, L.; Lu, Y.; Liu, C.; Xi, Y.; Wen, L.; McNaughton, L. R. NRF2 Genotype Improves Endurance Capacity in Response to Training. *Int J Sports Med* 2007, 28 (9), 717–721. <https://doi.org/10.1055/s-2007-964913>.

299. He, Z.; Hu, Y.; Feng, L.; Bao, D.; Wang, L.; Li, Y.; Wang, J.; Liu, G.; Xi, Y.; Wen, L.; Lucia, A. Is There an Association between PPARGC1A Genotypes and Endurance Capacity in Chinese Men? *Scand J Med Sci Sports* 2008, 18 (2), 195–204. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2007.00648.x>.
300. He, Z.-H.; Hu, Y.; Wang, H.-Y.; Li, Y.-C.; Lu, Y.-L.; Zhang, L.; Bao, B.-P.; Ruiz, J. R.; Lucia, A. Are Calcineurin Genes Associated with Endurance Phenotype Traits? *Eur J Appl Physiol* 2010, 109 (3), 359–369. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1361-6>.
301. He, Z. H.; Hu, Y.; Li, Y. C.; Bao, D. P.; Ruiz, J. R.; Lucia, A. Polymorphisms in the Calcineurin Genes Are Associated with the Training Responsiveness of Cardiac Phenotypes in Chinese Young Adults. *Eur J Appl Physiol* 2010, 110 (4), 761–767. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1558-8>.
302. Mckenzie, J. A.; Witkowski, S.; Ludlow, A. T.; Roth, S. M.; Hagberg, J. M. AKT1 G205T Genotype Influences Obesity-Related Metabolic Phenotypes and Their Responses to Aerobic Exercise Training in Older Caucasians. *Exp Physiol* 2011, 338–347. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2010.055400>.
303. McPhee, J. S.; Perez-Schindler, J.; Degens, H.; Tomlinson, D.; Hennis, P.; Baar, K.; Williams, A. G. HIF1A P582S Gene Association with Endurance Training Responses in Young Women. *Eur J Appl Physiol* 2011, 111 (9), 2339–2347. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-1869-4>.
304. Pickering, C.; Kiely, J.; Suraci, B.; Collins, D. The Magnitude of Yo-Yo Test Improvements Following an Aerobic Training Intervention Are Associated with Total Genotype Score. *PLoS One* 2018, 13 (11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207597>.
305. Prior, S. J.; Hagberg, J. M.; Phares, D. A.; Brown, M. D.; Fairfull, L.; Ferrell, R. E.; Roth, S. M. Sequence Variation in Hypoxia-Inducible Factor 1alpha (HIF1A): Association with Maximal Oxygen Consumption. *Physiol Genomics* 2003, 15 (1), 20–26. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00061.2003>.



306. Prior, S. J.; Hagberg, J. M.; Paton, C. M.; Douglass, L. W.; Brown, M. D.; McLenithan, J. C.; Roth, S. M. DNA Sequence Variation in the Promoter Region of the VEGF Gene Impacts VEGF Gene Expression and Maximal Oxygen Consumption. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006, 290 (5), H1848–H1855. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01033.2005>.
307. Rankinen, T.; Pérusse, L.; Borecki, I.; Chagnon, Y. C.; Gagnon, J.; Leon, A. S.; Skinner, J. S.; Wilmore, J. H.; Rao, D. C.; Bouchard, C. The Na(+)-K(+)-ATPase Alpha2 Gene and Trainability of Cardiorespiratory Endurance: The HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol* 2000, 88 (1), 346–351. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.1.346>.
308. Rankinen, T.; Gagnon, J.; Pérusse, L.; Chagnon, Y. C.; Rice, T.; Leon, A. S.; Skinner, J. S.; Wilmore, J. H.; Rao, D. C.; Bouchard, C. AGT M235T and ACE ID Polymorphisms and Exercise Blood Pressure in the HERITAGE Family Study. *Am J Physiol Hear. Circ Physiol* 2000, 279 (1), H368–H374. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.279.1.H368>.
309. Ring-Dimitriou, S.; Kedenko, L.; Kedenko, I.; Feichtinger, R. G.; Steinbacher, P.; Stoiber, W. Does Genetic Variation in PPARGC1A Affect Exercise-Induced Changes in Ventilatory Thresholds and Metabolic Syndrome? *J Exerc Physiol Online* 2014, 17 (2), 1–18.
310. Sonna, L. A.; Sharp, M. A.; Knapik, J. J.; Cullivan, M.; Angel, K. C.; Patton, J. F.; Lilly, C. M. Angiotensin-Converting Enzyme Genotype and Physical Performance during US Army Basic Training. *J Appl Physiol* 2001, 91 (3), 1355–1363. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.3.1355>.
311. Yoo, J.; Kim, B.-H.; Kim, S.-H.; Kim, Y.; Yim, S.-V. Genetic Polymorphisms to Predict Gains in Maximal O<sub>2</sub> Uptake and Knee Peak Torque after a High Intensity Training Program in Humans. *Eur J Appl Physiol* 2016, 116 (5), 947–957. <https://doi.org/10.1007/s00421-016-3353-7>.
312. Zarebska, A.; Jastrzebski, Z.; Kaczmarczyk, M.; Ficek, K.; Maciejewska-Karłowska, A.; Sawczuk, M.; Leońska-Duniec; Krol, P.; Cieszczyk, P.; Zmijewski, P.; Eynon, N. The GSTP1 c.313A>G Polymorphism Modulates the Cardiorespiratory Response to Aerobic Training. *Biol Sport* 2014, 261–266 (31), 4. <https://doi.org/10.5604/20831862.1120932>.

313. Romieu, I.; Dossus, L.; Barquera, S.; Blottière, H. M.; Franks, P. W.; Gunter, M.; Hwalla, N.; Hursting, S. D.; Leitzmann, M.; Margetts, B.; Nishida, C.; Potischman, N.; Seidell, J.; Stepien, M.; Wang, Y.; Westerterp, K.; Pattanee, W.; Wiseman, M.; Walter, W. C. Energy Balance and Obesity: What Are the Main Drivers? *Cancer Causes Control* 2017, 28 (28), 247–258. <https://doi.org/10.1007/s10552-017-0869-z>.

ISBN 978-83-67959-25-4

