

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Katedra antropologie a genetiky člověka



# **Genetická studie dětské obezity**

diplomová práce

Bc. Aneta Říhová

Vedoucí práce: RNDr. Pavlína Čejková, PhD.

Praha 2011

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci prováděla samostatně, s použitím dále uvedené literatury.

V Praze, dne: 24. 8. 2011

Aneta Říhová

Na tomto místě bych velice ráda poděkovala své školitelce, RNDr. Pavlíně Čejkové, PhD., za odborné vedení, podnětné rady, ochotu a věnovaný čas při psaní této práce. Dále bych ráda poděkovala Mgr. Musilovi a Mgr. Včelákovi za věnovaný čas a cenné rady během laboratorní části této práce. V neposlední řadě děkuji Ing. Hillovi, DrSc. za pomoc při statistickém zpracování práce. Velký dík patří také mé rodině za jejich podporu.

## ABSTRAKT

Obezita je multifaktoriální onemocnění. Genetické faktory se na jejím vzniku podílejí ze 40-70% (Barsh et al., 2000). Její výskyt je spjat s řadou zdravotních komplikací, které ovlivňují kvalitu života a zkracují jeho délku. Promítá se do stále mladšího věku a její prevalence ve světě roste. I když bylo popsáno několik stovek genetických markerů souvisejících s obezitou, stále ještě neznáme všechny příčiny, což znesnadňuje účinnost terapie.

Předmětem této práce bylo studium vybraných genů a jejich polymorfizmů: *FABP2* (rs179988) a *PLIN* (rs1052700 a rs894160). Cílem bylo prokázat asociaci zjištěných genotypů s antropometrickými a biochemickými parametry související s obezitou v souboru 299 dětí a adolescentů ve věku 7–18 let. Dalším cílem bylo prokázat vliv těchto genotypů na úspěšnost redukční terapie. Asociace polymorfizmů s antropometrickými a/nebo biochemickými parametry byla hodnocena zvlášť u chlapců a dívek.

Zjištěné frekvence genotypů se mezi pohlavími nelišily a byly v souladu s variabilitou jiných zkoumaných populací. U polymorfizmu rs1799883 nebyla nalezena asociace s naměřenými antropometrickými a biochemickými parametry, ani vliv na ztráty hmotnosti během redukční terapie. U TT homozygotních jedinců polymorfizmu rs1052700 byly nalezeny signifikantně vyšší hodnoty BMI a dalších antropometrických parametrů na začátku měření. Byl nalezen i mírný vliv na biochemické parametry glukózového metabolismu. U dívek s TT genotypem byly potvrzeny signifikantně nižší úbytky tukové hmoty v těle po redukční terapii, u chlapců došlo k výraznému poklesu tukuprosté hmoty. U chlapců dále došlo k většímu snížení hladiny inzulínu a HOMA-IR. Vliv polymorfizmu rs894160 na parametry na začátku měření byl potvrzen pouze u chlapců. Naopak byl prokázán signifikantní vliv minoritní A alely u rs894160 na rezistenci k redukční terapii, a to pouze u dívek.

Klíčová slova: DNA, polymorfizmus, obezita, asociace, děti, adolescenti

## ABSTRACT

Obesity is multifactorial disease. Genetics factors participate in its origin of 40–70% (Barsh et al., 2000). Incidence of obesity is associated with a number of complications, which affect quality of life and abbreviate its length. It is projected in constantly younger age and its prevalence in the world grows. Even though several hundred genetics markers associated with obesity have been described, we still do not know all causes, which complicates efficiency of treatment.

Subject of this study was research of selected genes and their polymorphisms: *FABP2* (rs179988) and *PLIN* (rs1052700 and rs894160). The aim was to establish association between genotypes and antropometric and biochemical parameters related to obesity in group of 299 children and adolescents aged 7–18 years. Next goal was to establish whether these polymorphisms affect success of reduction therapy. SNP associations with antropometric and/or biochemical parameters were evaluated for boys and girls separately.

Observed genotype frequencies between sex did not differ and they were in accordance with those explored in other populations. In rs1799883 polymorphism neither association with measured anthropometric and biochemical parameters nor effect on weight loss during reduction therapy have been found. The TT homozygote subjects of polymorphism rs1052700 had significantly higher BMI and other anthropometric parameters at the initial measurement. Was also observed a slight effect on biochemical parameters of glucose metabolism. In girls with TT genotypes were confirmed lower decrease of fat mass after reduction therapy, in boys there was significant decrease of fat free mass. In boys, there was also a greater reduction in insulin levels and HOMA-IR. Effect of polymorphism rs894160 on the parameters at the beginning of the measurement was confirmed only in boys. Conversely, we observed only in girls the significant impact of minor A allele of rs894160 on the resistance to reduction therapy.

Key words: DNA, polymorphism, obesity, association, children, adolescents

# OBSAH

<b>1</b>	<b>ÚVOD .....</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>OBEZITA U DĚTÍ A ADOLESCENTŮ .....</b>	<b>11</b>
2.1	Definice obezity .....	11
2.2	Prevalence obezity .....	11
2.2.1	Situace ve světě .....	11
2.2.2	Situace v České Republice .....	12
2.3	Diagnostika nadváhy a obezity .....	13
2.3.1	Antropometrické vyšetření .....	13
2.3.2	Biochemické vyšetření .....	15
2.4	Etiopatogeneze .....	16
2.4.1	Exogenní faktory .....	16
2.4.2	Endogenní faktory .....	16
2.4.3	Zdravotní rizika spojená s obezitou .....	18
2.5	Tuková tkáň a metabolismus .....	18
2.5.1	Složení tukové tkáně .....	18
2.5.2	Lipogeneze a lipolýza .....	19
2.5.3	Regulace příjmu a výdeje potravy .....	21
<b>3</b>	<b>VYBRANÉ KANDIDÁTNÍ GENY .....</b>	<b>22</b>
3.1	FABP2 .....	22
3.1.1	Ala54Thr (rs1799883) .....	22
3.2	PLIN .....	24
3.2.1	PLIN6 (rs1052700) .....	25
3.2.2	PLIN4 (rs891460) .....	26
<b>4</b>	<b>HYPOTÉZY A CÍLE .....</b>	<b>27</b>

<b>5</b>	<b>MATERIÁL .....</b>	<b>29</b>
5.1	Sledovaný soubor .....	29
5.2	Použité chemikálie a přístroje .....	32
5.2.1	Chemikálie .....	32
5.2.2	Přístroje .....	33
<b>6</b>	<b>METODY .....</b>	<b>35</b>
6.1	Izolace DNA.....	35
6.2	Měření koncentrace a čistoty DNA.....	35
6.3	PCR metoda .....	36
6.3.1	Komponenty reakce: .....	36
6.3.2	Princip reakce:.....	37
6.3.3	Amplifikace vybraného polymorfizmu <i>FABP2</i> genu.....	37
6.4	Horizontální elektroforéza v agarózovém gelu .....	39
6.5	RFLP metoda .....	39
6.6	Real-time PCR .....	41
6.7	Statistické zpracování dat.....	43
<b>7</b>	<b>VÝSLEDKY .....</b>	<b>45</b>
7.1	Hodnocení frekvence genotypů.....	45
7.2	Hodnocení vlivu vybraných polymorfizmů na antropometrické a biochemické parametry .....	47
7.3	Hodnocení změn tělesných parametrů a vlivu vybraných polymorfizmů na úspěšnost redukční terapie .....	49
<b>8</b>	<b>DISKUZE .....</b>	<b>54</b>
8.1	Frekvence alel a genotypů.....	54

8.2	Vliv vybraných polymorfizmů na antropometrické a biochemické parametry ....	55
8.3	Vliv vybraných polymorfizmů na úspěšnost redukční terapie.....	59
<b>9</b>	<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>63</b>
<b>10</b>	<b>SEZNAM ZKRATEK.....</b>	<b>65</b>
<b>11</b>	<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....</b>	<b>68</b>
<b>12</b>	<b>PŘÍLOHA – VÝSLEDKOVÉ TABULKY.....</b>	<b>80</b>
<b>13</b>	<b>PŘÍLOHA – GRAFY .....</b>	<b>104</b>



# **1 ÚVOD**

Obezita patří do skupiny civilizačních nemocí. Spolu s diabetem se řadí k nejméně frekventovanějším onemocněním nejen v České Republice, ale v celé Evropě a Severní Americe.

Obezita je multifaktoriální onemocnění. Její vznik je podmíněn řadou faktorů exogenního i endogenního původu. Hlavní příčinou je především nadměrná konzumace energeticky bohatých potravin, nedostatek pohybu a nepravidelné stravování. Genetické faktory se na jejím vzniku podílejí ze 40-70% (Barsh et al., 2000). I když bylo popsáno několik stovek genetických markerů souvisejících s obezitou, stále ještě neznáme všechny příčiny, a to znesnadňuje účinnost léčby. Centrum regulace příjmu potravy se nachází v hypotalamu. Jedním z mechanismů, jak dochází ke vzniku obezity, je hyperfagie. Další mechanismy vzniku obezity nebyly ještě objasněny.

Obezita není jen estetickou vadou, jak na ni bylo dříve pohlíženo, ale hlavně zdravotní. Její výskyt je spjat s řadou zdravotních komplikací, které ovlivňují kvalitu života a zkracují jeho délku. Promítá se do stále mladšího věku a její prevalence ve světě roste. Děti si nemoc bohužel přinášejí i do dospělosti, přispívá k předčasné smrti a handicapuje v dospělosti.

Podle WHO je celosvětová epidemie nadváhy a obezity rychle se stávající hlavní zdravotní problém v různých částech světa. Stoupající prevalence nadváhy a obezity je také spojena s mnohými chronickými nemocemi jako diabetes mellitus, kardiovaskulární nemoci (např. nemoci srdce, mrtvice, hypertenze), které jsou nejčastější příčinou smrti, dále některé druhy rakoviny jako rakovina prsu, tlustého střeva nebo endometria. Obézní děti mají často potíže s dýcháním, zvýšené riziko fraktur, hypertenzi, brzký nástup kardiovaskulárních chorob, inzulinovou rezistenci a psychické problémy (internetový odkaz I).

Mezi novější odvětví genetiky patří nutrigenetika a nutrigenomika. Tyto obory si kladou za cíl, vytvořit jídelníček každému člověku na míru, aby mohl vést dlouhý a zdravý život. I na českém trhu se již objevily firmy zabývající se touto problematikou. Jednou z motivací, proč tento obor vznikl, je bezesporu právě obezita, která se čím dál častěji objevuje u menších dětí.

V současné době se výzkum genetického pozadí obezity zaměřuje především na vytipované kandidátní geny, které byly určeny pomocí vazebných analýz a asociačních studií.

Tato práce je zaměřena na studium vybraných polymorfizmů genů *FABP2* rs179988 a *PLIN* rs1052700, rs894160 a jejím cílem je odhalit případný vliv zjištěných genotypů na antropometrické a biochemické parametry související s obezitou a prokázat asociaci těchto genotypů s úspěšností redukční terapie u dětí a adolescentů.

## **2 OBEZITA U DĚTÍ A ADOLESCENTŮ**

### **2.1 Definice obezity**

Obezita je definována nadměrným uložením tuku v organismu. Tato akumulace tělesného tuku představuje pro člověka zdravotní riziko. V mezinárodním seznamu diagnóz je uvedena pod kódem E66.

Kvalitativně lze obezitu klasifikovat na androidní a gynoidní typ. Androidní typ (obezita mužského typu, neboli typ jablko) je považována za rizikovou, dochází zde k akumulaci tuku v oblasti břicha. Gynoidní typ (obezita ženského typu, neboli typ hruška) se vyznačuje akumulací v oblasti hýždí a na končetinách.

### **2.2 Prevalence obezity**

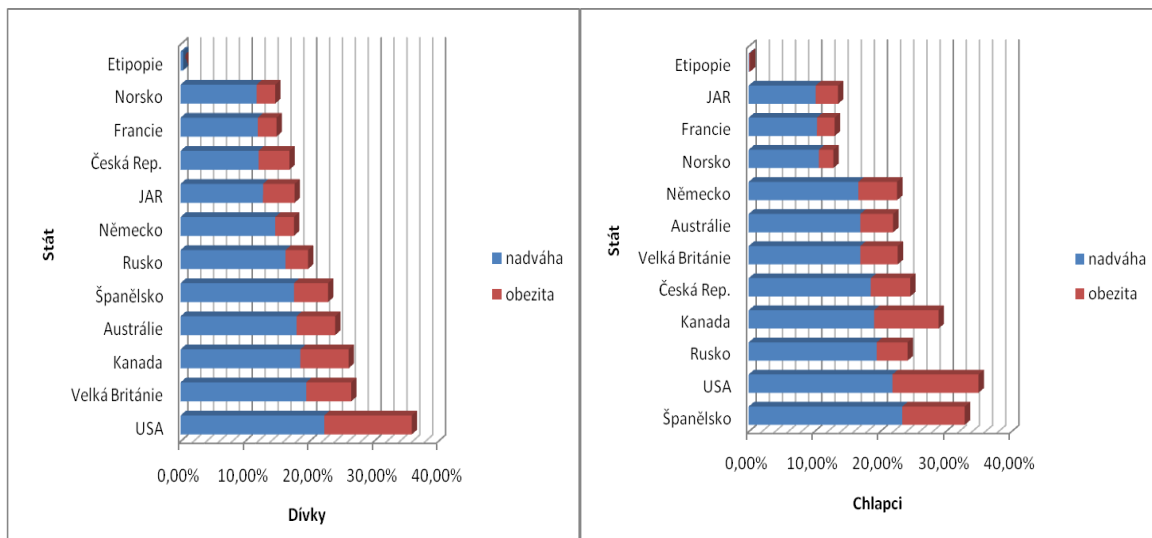
#### **2.2.1 Situace ve světě**

Z měření WHO z roku 2008 vyplývá, že alespoň jeden ze tří dospělých na světě má nadváhu a přibližně každý desátý je obézní. V celkových číslech má přibližně 1,5 miliardy dospělých nad 20 let nadměrnou hmotnost, z toho 200 milionů mužů a 300 milionů žen je obézních. Data z roku 2010 ukazují, že okolo 43 milionů dětí na světě pod 5 let má nadměrnou hmotnost, z toho 22 milionů je obézních (internetový odkaz II).

IOTF (International Obesity Task Force) odhaduje, že na světě je až 200 milionů dětí školního věku s nadměrnou hmotností, z toho je 40-50 milionů klasifikováno jako obézní. V Evropské unii je kolem 60% dospělých a 20% dětí školního věku obézních nebo s nadváhou. To je v celkových počtech asi 260 milionů dospělých a 12 milionů dětí (internetový odkaz III).

Prevalence nadváhy a obezity se v různých regionech a zemích liší. Podle IOTF se v zemích Afriky a některých částech Asie pohybuje pod 5 %, přes 20 % v Evropě až po 30 % v Americe a některých zemích Středního východu (graf 2.1).

Graf 2.1 Prevalence nadváhy a obezity u dětí ve věku 2-17 let ve světě podle dat IOTF  
(Data převzata z: internetový odkaz IV)



Evropské státy utratí 2 – 8 % rozpočtu zdravotnictví na prevenci, diagnostiku a léčbu přidružených onemocnění obezity, rovnající se 0,6 % HDP (Müller-Riemenschneider et al., 2008). V USA byly podle dat z roku 2008 výdaje na obezitu 147 miliard dolarů (Finkelstein et al., 2009).

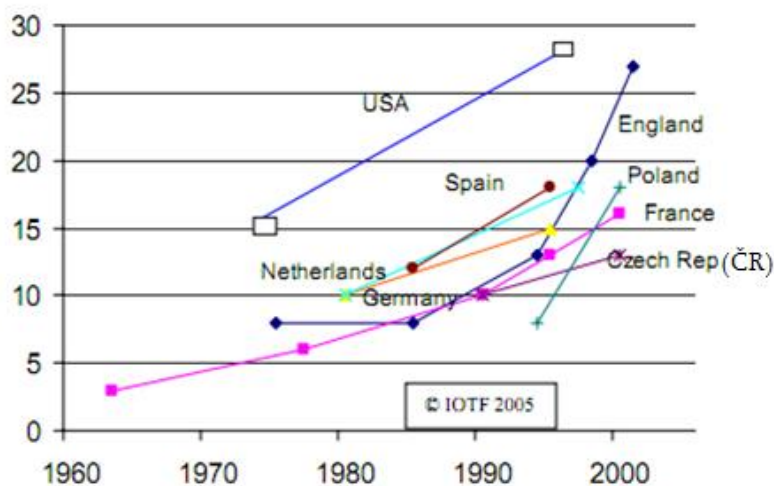
Obezita je problémem především vyspělých zemí. Rapidně ale roste i v mnoha rozvojových zemích. WHO odhaduje, že v roce 2020 bude třetina dívek a pětina chlapců klasifikována jako obézní.

### 2.2.2 Situace v České Republice

Také v ČR prevalence obezity u dětí (5–11 let) stále roste (graf 2.2). Podle IOTF bylo v roce 2008 v České Republice 23,9% mužů a 22,3% žen nad 20 let obézních. IOTF dále uvádí, že v roce 2005 mělo nadváhu 18,6% chlapců a 12,1% dívek ve věku 6–17 let, obezitou trpělo 6% chlapců a 4,8% dívek (internetový odkaz V).

V šetření EHIS CR 2008 (internetový odkaz VI) se podle subjektivního hodnocení zjistilo, že v České Republice trpělo nadváhou 54% respondentů (63% mužů a 46% žen). Rozdíl mezi pohlavími byl prokázán i po věkové standardizaci jako statisticky významný, pravděpodobnost výskytu nadváhy u mužů je 2,4x vyšší než u žen. Z těchto pak trpí obezitou 17% (17,4% mužů a 17,5% žen).

Graf 2.1 Graf znázorňující růst obezity (v%) u dětí ve věku 5-11 let v evropských zemích (upraveno dle IOTF, 2005)



## 2.3 Diagnostika nadváhy a obezity

### 2.3.1 Antropometrické vyšetření

Jak vyplývá z definice, diagnostika obezity je zaměřena v první řadě na měření tělesného tuku. Měřit tělesný tuk v těle lze několika způsoby, mezi které patří měření kožních řas, obvodových a šířkových parametrů, bioelektrické impedance (BIA), hydrodenzitometrie (měření pod vodou), nebo pomocí duální rentgenové absorpciometrie (DEXA). Měření kožních řas se provádí metodou Pařízkové, kdy se pomocí jednoduchého nástroje kaliperu měří tloušťka 10 kožních řas z různých částí těla. Metoda bioelektrické impedance je založena na měření průchodu střídavého proudu mezi horními končetinami držním přístroje v ruce, či mezi horní a dolní končetinou.

Obezitu lze také vyjádřit pomocí indexů, které vypočítáme dosazením rozměrů tělesné výšky a váhy do vzorce.

- Queteletův index, známý jako BMI (body mass index):

$$\text{BMI} = \text{hmotnost v kg} / (\text{výška v m})^2$$

Klasifikace obezity podle BMI:

BMI	klasifikace hmotnosti
do 18,5	podvýživa
18,6 - 24,4	normální hmotnost
25 - 29,9	nadváha
30 - 34,9	obezita 1. stupně (mírná)
35 - 39,9	obezita 2. stupně (střední)
nad 40	obezita 3. stupně (morbidní)

- Rohrerův index

$$\text{RI} = \text{hmotnost v g} \times 100 / \text{výška}^3 \text{ v cm}$$

Normální hodnoty:

muži	RI = 1,2 - 1,4
ženy	RI = 1,25 - 1,5

- WHR (waist to hip ratio)

$$\text{WHR} = \text{Obvod pasu v cm} / \text{obvod boků v cm}$$

Hodnocení typu distribuce tuku pomocí WHR:

	spíše periferní	vyrovnaná	spíše centrální	centrální risk
muži	□ 0,85	0,85 - 0,90	0,90 - 0,95	> 0,95
ženy	□ 0,75	0,75 - 0,80	0,80 - 0,85	> 0,85

Pro hodnocení antropometrických parametrů především v období dětství je důležitá standardizace naměřených hodnot. Tomuto předchází sběr dat z longitudinálních, popřípadě semilongitudinálních studií v dané populaci. Hodnotit lze pomocí percentilových grafů nebo z-skóre (SDS). V percentilových grafech jsou graficky znázorněny hlavní percentily referenční populace. Hodnota daného percentilu znamená, že dané procento referenční populace dosáhne této hodnoty a hodnot nižších. Hodnotí se tak

jedinec vzhledem k referenční populaci. Další možností individuálního hodnocení je výpočet z-skóre. Standardizace se provádí výpočtem z naměřených hodnot a z průměru směrodatných odchylek jednotlivých věkových skupin referenční populace (Provazník a kol., 2004).

$$z\text{-skóre} = \frac{x - X}{SD}$$

x = naměřená hodnota vyšetřovaného

X = průměrná hodnota daného parametru pro daný věk a pohlaví

SD = směrodatná odchylka průměru daného parametru pro daný věk a pohlaví

Pokud je hodnota z-skóre rovna nule, daná charakteristika odpovídá průměru dané populace. Hodnota z-skóre -2 a +2, odpovídá přibližně 2. a 98. percentilu.

### 2.3.2 Biochemické vyšetření

Pro diagnostiku přidružených komplikací obezity se využívá biochemických krevních testů. Nejčastěji se stanovuje hladina celkového cholesterolu, HDL, VLDL a LDL, které souvisejí s rozvojem aterosklerózy, dále glykémie, hladina inzulínu, c-peptidu, související s diabetem. Z hladiny inzulínu a glykémie lze vypočítat HOMA-IR, prokazující inzulínovou rezistenci.

Vzorec pro výpočet HOMA-IR:

$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{hladina glukózy nalačno [mmol/l]} \times \text{hladina inzulínu nalačno [\mu\text{U/ml}]}{22,5}$
--

## 2.4 Etiopatogeneze

Příčiny vzniku obezity u dětí jsou v podstatě stejné jako u dospělých.

### 2.4.1 Exogenní faktory

Obezita vzniká v důsledku porušení energetické rovnováhy, ve smyslu pozitivní energetické bilance. Jinými slovy, energetický příjem převyšuje energetický výdej. Faktorů, které ovlivňují tuto rovnováhu, je několik. Např. je to nadměrná konzumace energeticky bohatých potravin, nepravidelnost ve stravování, poruchy štítné žlázy, nedostatek pohybu. Proti těmto příčinám lze dobře bojovat a dokonce jim předcházet. Základem je úprava životního stylu a dietoterapie. Pokles hmotnosti již o 10% vede podle epidemiologických studií k poklesu prevalence cukrovky a nádorů vázaných na obezitu o 50% a k poklesu kardiovaskulární morbidity o 20% (Svačina a kol., 2008).

### 2.4.2 Endogenní faktory

Jako genetické příčiny obezity byly popsány různé formy dědičnosti. Mimo monogenních a polygenních forem to jsou například i syndromy, způsobené genomovým imprintingem.

Monogenní forma obezity vysvětluje asi 6% extrémní dětské obezity. Tyto děti trpí hyperfagií a porucha souvisí s defektem v leptin-melanokortinovém systému (Blakemore, Froguel, 2008).

Mezi prokázané geny patří leptin (ob gene, *LEP*) (Montague et al., 1997), leptinový receptor (*LEPR*) (Clement et al., 1998), pro-opiomelanocortin (*POMC*) (Krude et al., 1998), melanocortinový receptor 4 (*MC4R*) (Vaisse et al., 1998), prokonvertáza (*PC1*) (Jackson et al., 1997). Pro vznik obezity tedy stačí mutace pouze v jednom z těchto genů.

Mezi známé syndromy patří např. Prader-Willi, Alstorm, Bardet-Biedel a Cohenův syndrom. I když byly tyto syndromy geneticky zmapovány, stále ještě nebyly izolovány všechny kauzativní geny (Gunay-Aygun, 1997). Jedním z mechanismů, jak tyto syndromy vznikají, je již zmíněný genomový imprinting. Ten vysvětluje vznik Prader-Williho (PWS) a Beckwith-Wiedemanova syndromu (BWS). PWS je poměrně častý dysmorfický syndrom, charakterizovaný obezitou a hyperfagií. Příčinou syndromu bývá paternální



delece části dlouhých ramének 15 chromozómu (15q11-q13), nebo maternální dizomie. Příčinou BWS je paternální dizomie, nebo maternální delece části genů nacházejících se na chromozómu 11 (11p15), včetně genu *IGF2*.

Většina příčin obezity má ovšem polygenní povahu. Současný výzkum kandidátních genů je založen na asociačních studiích, kde jsou testovány stovky tisíc SNP. Pouze malá část z nich se nakonec potvrdí. Pomocí celogenomových vazebných analýz bylo identifikováno 400-600 vysoce polymorfních markerů. Od první vazebné analýzy publikované v roce 1997 rostl exponenciálně počet lokusů asociovaných s obezitou (Loos, 2009). V nejnovější genetické mapě lidské obezity (Human Obesity Gene Map) bylo hlášeno 253 lokusů z 61 vazebných analýz (Rankinen et al., 2006). Tento přístup je možný především díky rozvoji technologie, jako jsou genotypizační čipy, umožňující zkoumat několik SNP najednou. K porozumění architektury a funkce genu se využívá zvířecích modelů, především myších, za předpokladu podobnosti genu zvířecího s lidským. Mezi nejznámější kandidátní geny patří např. Peroxisome proliferator activator receptor (*PPAR- $\gamma$* ), Adiponectin (*ADIPOQ*), Resistin (*RETN*), NeuropeptidY (*NPY*), Melanin-concentrating hormone (*MCH*), Melanin concentrating hormone receptor (*MCHR1*), Angiotensin-converting enzyme gene (*ACE*), Adrenergicreceptor  $\beta$ 2 (*ADRB2*), Uncoupling protein 1(*UCP-1*), Perilipin (*PLIN*), Fatty acid binding protein (*FABP2*) a další.

Těm kandidátním genům a jejich polymorfizmům (rs1799883, rs1052700, rs418960), jež byly vybrány v rámci této diplomové práce, bude věnována kapitola 3. K pochopení funkce a mechanismu působení vybraných genů nejprve věnuji prostor pro osvětlení základního principu metabolismu a funkce tukové tkáně.

### **2.4.3 Zdravotní rizika spojená s obezitou**

Obézní děti a děti s nadváhou trpí podobnými zdravotními problémy jako postižení dospělí. Zdravotní rizika stoupají od BMI >25. Morbidní obezita je už závažným problémem a osoby s tímto stupněm nepřežívají většinou 60 let (Svačina a kol., 2008).

Mezi hlavní problémy patří:

- Kardiovaskulární komplikace: ateroskleróza, infarkt myokardu, hypertenze, hypercholesterolemie- se stoupající hmotností stoupá i riziko vzniku těchto onemocnění (Provazník a kol., 2004)
- Ortopedické problémy: onemocnění páteře, artróza kloubů (Hainer, 2004)
- Dýchací problémy: dušnost, spánková apnoe (Hainer, 2004)
- Nádory: kolorektální karcinom (ca), ca prsu, ca endometria (Donohoe et al., 2011; Provazník a kol., 2004)
- Psychologické: sociální izolace, ztráta sebevědomí, deprese (Hainer, 2004)
- Další metabolická onemocnění: diabetes mellitus 2. typu, metabolický syndrom- prevalence diabetu 2. typu je u obézních až 3x vyšší ve srovnání s osobami s normální váhou (Sucharda, 2008; Provazník a kol., 2004)

## **2.5 Tuková tkáň a metabolismus**

Tuková tkáň je endokrinní orgán, který hraje ústřední roli v regulaci energetické rovnováhy, glukózového a lipidového metabolismu a inzulínové senzitivity (Havel, 2004; Mora, 2002). Bílá tuková tkáň je distribuována po celém těle, nachází se jako podkožní zásoba, nebo je rozprostřena okolo orgánů.

### **2.5.1 Složení tukové tkáně**

Tuková tkáň obsahuje obrovskou variaci typů buněk. Mezi nejvíce početné buněčné typy patří adipocyty, pre-adipocyty, imunitní a endoteliální buňky (Halberg et al., 2008).

Základní stavební jednotkou tukové tkáně je adipocyt (AC). Ten obsahuje triacylglyceroly (TAG), které se ukládají v bílé tukové tkáni jako hlavní rezerva energie u savců. TAG jsou syntetizovány a ukládány v tukových kapénkách v cytosolu adipocytů při přemíře přijaté energie a jsou mobilizovány během energetického výdeje prostřednictvím lipolýzy (Ahmadian et al., 2007; Walther, Farese, 2009). Tukové kapénky obsahují mimo TAG také cholesterol, retinol, prostanoidy, steroidní hormony a cholesterol-esterová jádra (Trayhurn et al., 2006). Jsou obklopené fosfolipidovou vrstvou a pokryty různými proteiny. Většina z těchto proteinů je zakončena konzervativní N-terminální skupinou, pojmenovaná PAT doména podle perilipinu, adipophilinu a *TIP 47* (tail-interacting protein of 47 kDa) (Brasaemle, 2007).

AC sekretují produkty, které se souhrnně označují jako adipokiny (Halberg et al., 2008) a byly popsány jako spoluúčastníci negativních důsledků expanze tukové tkáně, jako jsou kardiovaskulární choroby, diabetes nebo rakovina (Ralaja, Scherer, 2003; Gavrilova et al., 2000; Petersen et al., 2002). Doposud byla věnována pozornost poměrně malé části adipokinů s důležitou fyziologickou funkcí, jako je leptin, adiponektin, resistin, interleukin 6 (*IL-6*), monocyte chemoattractant protein 1 (*MCP-1*) a tumor nekrotizující faktor alfa (*TNF- $\alpha$* ), které se účastní metabolismu, či imunitní odpovědi (Halberg et al., 2008).

### 2.5.2 Lipogeneze a lipolýza

Při pozitivní energetické bilanci převáží lipogeneze. V období dětství dochází k nárůstu počtu AC; v dospělosti se již AC nedělí a k nárůstu tukové tkáně dochází pouze zvětšováním objemu AC. Během nadměrného energetického příjmu se buňky tukové tkáně přizpůsobují a remodelují tak, aby vyhověly vzrůstajícímu požadavku ukládání TAG. Dále dochází ke spuštění řady modulačních a transkripčních faktorů, rozpadu a přestavbě extracelulární matrix a angiogenezi (Bays et al., 2008). Ke změnám buněčné morfologie dochází během maturace pre-adipocytů na adipocyty. Důležitý je například pokles fibronektinu, klíčového proteinu v extracelulární matrix, který je nezbytným předpokladem pro diferenciaci (Antras et al., 1989; Spiegelman, Gilty, 1983). Tento proces je ovlivňován mj. katecholaminy, které podporují tvorbu tukové tkáně a naopak zpomalují diferenciaci buněk (Zhu et al., 2003). Glukokortikoidy zase zhoršují proliferaci a podporují diferenciaci (Grégoire et al., 1991).

Lipolýza nastává během negativní energetické bilance. K tomuto procesu dochází na povrchu tukových kapének v cytosolu adipocytů. Během lipolýzy v adipocytech dochází k hydrolýze TAG a uvolňování MK a glycerolu do oběhu. MK využívají další orgány jako zdroj energie prostřednictvím  $\beta$ -oxidace k následnému vzniku ATP (Ahmadian et al., 2010). Původně se předpokládalo, že hormon-senzitivní lipáza (HSL) jako jeden z nejdůležitějších enzymů AC, katalyzuje uvolňování MK ze zásobárny TAG v adipocytech. Avšak *HSL* knockout myši nebyly obézní a akumulovaly v tukové tkáni přednostně diacylglyceroly (DAG) místo triacylglycerolů (Haemmerle et al., 2002). O pár let později byla objevena lipáza desnutrin/ATGL (adipocyte triglyceride lipase) a díky dalším výzkumům došlo k pochopení lipolytické kaskády (Villena et al., 2004, Jenkins et al., 2004, Zimmermann et al., 2004). Desnutrin/ATGL iniciuje lipolýzu pomocí štěpení TAG na volné MK a DAG, ty jsou dále štěpeny pomocí HSL na hlavní a sekundární MK a monoacylglyceroly (MAG). Monoacylglycerol-lipáza dále hydrolyzuje MAG, což vede ke konečnému rozštěpení na MK a glycerol (Ahmadian et al., 2009). Mezi důležité geny ovlivňující ukládání tuku v AC a výdeje energie v tělesných tkáních je např. *PPAR- $\gamma$*  (peroxisome proliferator-activated receptor). *PPAR- $\gamma$*  váže látky, které indukují proliferaci peroxizomů - organel, které se podílejí na oxidaci mastných kyselin.

Tento proces je v adipocytech regulován hormony. Ve stavu hladovění glukokortikoidy zařídí zvýšenou transkripci desnutrin/ATGL (Villena et al., 2004). Mimoto, katecholaminy aktivují proteinkinázu A (PKA) a ta fosforyluje HSL. PKA také fosforyluje proteiny na povrchu tukových kapének jako perilipiny, které poskytnou lipáze přístup k tukovým kapénkám (Brasaemle et al., 2007). Naopak, v době příjmu jídla se inzulin váže na receptory adipocytů a spouští signalizační dráhu prostřednictvím fosforylace a aktivace fosfodiesterázy 3B (PDE3B), čímž dojde k inhibici lipolýzy (Ahmadian et al., 2010). Lipolýza je také regulována apokrinními a parakrinními faktory jako  $\text{TNF-}\alpha$ , jenž stimuluje lipolýzu, a adenosin, který ji inhibuje (Jaworski et al., 2007; Dhalla et al., 2009).

Zvýšení lipolýzy může být potenciálně užitečný terapeutický cíl v léčbě obezity. Avšak dlouhodobě zvýšené hladiny MK v krvi jsou pozorovány u obézních i dalších metabolických nemocí jako inzulinová rezistence (Ahmadian et al., 2010). Bude proto otázkou budoucnosti, zda se podaří najít vyhovující terapii bez vedlejších účinků.

### 2.5.3 Regulace příjmu a výdeje potravy

Zvýšení příjmu potravy a pokles energetického výdeje vede k obezitě. Oba tyto mechanismy jsou regulovány hypotalamem. Geny, které se uplatňují v hypotalamu, jsou v první řadě leptin a jeho receptor, kteří zprostředkovávají signál o nepřiměřeném příjmu energie. Leptin je syntetizován v bílé tukové tkáni v závislosti na obsahu tuku v adipocytech (Froguel, Boutin, 2001). Mutace v tomto genu a v genu pro jeho receptor většinou vedou k obezitě. Interakce s hypotalamickým neuroendokrinním systémem vede přes inhibici orexigenních (stimulujících chuť k jídlu) peptidů jako neuropeptid Y, *MCH* (melanin concentrating hormone), orexin A a AgRP (agouti-related peptide) (Ahima et al., 2000; Schwartz et al., 2000; Arch, 2005) a stimulaci anorexigenních (potlačujících chuť k jídlu) peptidů jako proopiomelanocortin (POMC), kortikotropin uvolňující hormon (CRH) a CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) (Schwartz et al., 2000; Porte et al., 2005). Nejlépe prozkoumaným mechanismem regulace příjmu potravy je leptin-melanokortinový systém. V případě zvýšeného ukládání tukových zásob začnou adipocyty secernovat leptin. Ten prostřednictvím krevní cirkulace působí jako aferentní sytící signál tím, že aktivuje hypotalamické neurony v nukleus arkuatus k expresi *POMC* (Cowley et al., 2000; Heisler et al., 2002; Saper et al., 2002). *POMC* gen kóduje prohormon, který dává vzniknout různým produktům, mezi které patří ACTH,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -MSH (melanocyty stimulující hormon),  $\beta$ -endorfiny a  $\beta$ - a  $\gamma$ -lipotropiny (Bertagna, 1994; Castro et al., 1997). Minimálně jeden ze vzniklých peptidů tohoto prohormonu je v této anorexigenní odpovědi zahrnut prostřednictvím stimulace melanokortinového receptoru 4 (MC4R) v neuronech nukleus paraventricularis (Schwartz et al., 2000). Mutace *MC4R* genu jsou známé a poměrně dobře prozkoumané u monogenních forem obezity. Byly identifikovány i další periferní signály v centrální regulaci chuti k jídlu a energetické bilanci jako cholecystokinin, inzulín, ghrelin a peptid YY (Badman, Flier, 2005; Otto et al., 2005; Wynne et al., 2005), ale tato problematika je velice rozsáhlá a přesahuje rámec této práce.

## **3 VYBRANÉ KANDIDÁTNÍ GENY**

### **3.1 FABP2**

Gen *FABP2*: Tento gen kóduje protein vázající mastné kyseliny (Intestinal fatty-acid binding protein, IFABP). Skládá se ze 4 exonů, 3 intronů a nalézá se na dlouhých raménkách chromozomu 4 (4q28-q31).

Protein: Patří do rodiny intracelulárních proteinů vázajících lipidy, které jsou rozděleny do tří základních skupin: hepatický, kardiální a intestinální typ. IFABP je dlouhý 15 kD. Hojně se nachází v cytosolu epiteliálních buněk tenkého střeva.

Biologická funkce: Protein se účastní příjmu, intracelulárního metabolismu a transportu MK s dlouhým řetězcem. Obsahuje jediné vazebné místo, které má vysokou afinitu pro nasycené i nenasycené MK (Lowe et al., 1987). Po absorpci přijatých MK je většina konvertována na TAG, opouští enterocyty ve formě chylomikronů a putuje k periferním tkáním. TAG jsou hydrolyzovány LPL v kapilárách. Volné MK s dlouhým řetězcem jsou lokálně oxidovány či reesterifikovány, nebo se vrací do oběhu (Baier et al., 1995).

#### **3.1.1 Ala54Thr (rs1799883)**

Ala54Thr se nachází v kodónu 54 druhého exonu, kde dochází k záměně aminokyseliny alaninu za threonin:

5' - TCA AGC **G**CT TTT CGA -3' (Ala<sup>54</sup>)

5' - TCA AGC **A**CT TTT CGA -3' (Thr<sup>54</sup>)

(podle Baier et al., 1995)

*FABP2* byl zkoumán jako možný genetický faktor ovlivňující působení inzulínu u populace Pima indiánů, jelikož prevalence DM2 je u nich nejvyšší na světě. Více než polovina populace nad 35 let trpí touto nemocí (Knowler et al., 1990). U indiánů, kteří byli homozygoti nebo heterozygoti pro threonin-kódující alelu, byla potvrzena inzulínová

rezistence, která je hlavním rizikovým faktorem vzniku diabetu. Dále byla nalezena vyšší průměrná rychlost oxidace tuků ve srovnání s indiány s alanin-kódující alelou. Studie pomocí titrační mikrokolorimetrie s purifikovanými rekombinantními proteiny ukázala, že proteiny s threoninem měly dvakrát větší afinitu k mastným kyselinám s dlouhým řetězcem (C16-C20). Proto zřejmě protein s threoninem způsobí vyšší absorpci MK ze střeva, vyšší lipémii a tím zvýší oxidaci tuků, která ale inhibuje působení inzulínu *in vivo* (Baier et al., 1995). V další studii byla u Pima indiánů naměřena vyšší koncentrace NEFA po smíšeném jídle, vrcholila dříve a byla vyšší i po 7 hodinách po jídle u Thr homozygotů. Z toho vyplývá, že Thr alela je asociována s prodlouženou a vyšší odpovědí NEFA koncentrace po příjmu tuků. Jak již bylo řečeno, vyšší koncentrace může přispívat k inzulínové rezistenci a hyperinzulinemii u jedinců s touto alelou (Pratley et al., 2000). Byl zkoumán i vliv polymorfismu na tukový metabolismus u ne-obézních japonských Američanů. Muži s Thr alelou měli signifikantně zvýšenou hladinu TG ( $p=0,033$ ) v porovnání s Ala homozygoty. Ženy, nosičky Thr alely, měly signifikantně zvýšené hladiny celkového cholesterolu ( $p=0,033$ ) a LDL ( $p=0,023$ ) (Nakanishi et al., 2004). Studie Levy et al. (2001) potvrdila tento vztah mezi polymorfismem a intracelulárním lipidovým transportem v tenkém střevě. Vzorky intestinální tkáně s Thr alelou produkovaly více TAG (38%) a chylomikronů (31%) než s Ala alelou. Díky tomu může být běžný Thr polymorfismus potenciálně více škodlivý u jedinců, kteří konzumují stravu bohatou na nasycené mastné kyseliny.

Jelikož se inzulínová rezistence nalézá často u obézních lidí, může být tento polymorfismus jedním z rizikových faktorů vedoucích k obezitě. Studie prováděná u obézních Finů neprokázala asociaci zkoumaných genotypů na antropometrické parametry související s obezitou. Z toho se usuzovalo, že obezita není asociována se specifickými variantami *FABP2* genu. Avšak, byla nalezena tendence ke zvýšené koncentraci volných mastných kyselin v séru u Thr homozygotů. Tyto subjekty měly také zvýšenou hladinu VLDL a TAG (Sipiläinen et al., 1997). Podle další studie měli Thr homozygoti ve finské populaci vyšší postprandiální triacylglycerolémii po orálním tukovém zátěžovém testu než Ala homozygoti (Agren et al., 2001).

Dále byla prokázána signifikantně nižší hodnota celkové abdominální tukové tkáně u nosičů Thr alely, ale pouze u žen kavkazského původu ( $p=0,001$ ), nikoli u afro-američanek (Lara-Castro et al., 2005).

Tento polymorfismus byl zkoumán i ve vztahu k redukci hmotnosti u dospělých jedinců pomocí nízkokalorické diety a cvičení. U nosičů Ala alely byl zaznamenán signifikantní pokles tukové hmoty a dalších parametrů, u nosičů Thr alely signifikantně poklesl systolický tlak a hladina glukózy (de Luis et al., 2006).

Ala54Thr polymorfismus byl také zkoumán v souvislosti s kardiovaskulárními chorobami. U nosičů Thr alely ve švédské populaci byla nalezena vyšší prevalence mozkových mrtvic, pravděpodobně v souvislosti s vyšší koncentrací cholesterolu a triglyceridů (Carlsson et al., 2000).

## 3.2 PLIN

Gen *PLIN*: Tento gen kódující protein perilipin se u lidí nachází na dlouhých raménkách chromozomu 15 (15q26), kde je ve vazbě na diabetes (Mori et al., 2002), hypertriglycerolémii (Duggirala et al., 2000) a obezitu (Chagnon et al., 2000). Skládá se z 9 exonů a 8 intronů.

Protein: Lidský protein má dvě možné varanty mRNA, ze kterých vznikají dva proteiny, perilipin A a perilipin B. Tyto izoformy vznikají odlišným sestřihem transkriptu jednoho genu, *PLINu* (Greenberg et al., 1993). Perilipin A je převládající izoformou (Garcia et al., 2004). Lidský gen kóduje 522 aminokyselin dlouhý polypeptid, který je ze 79% stejný s krysím (Nishiu et al., 1998). Perilipiny jsou vysoce fosforylované proteiny, nacházející se na povrchu tukových kapének v adipocytech (Greenberg et al., 1991), buněk produkujících steroidy a v rupturovaných aterosklerotických plácích (Servetnick et al., 1995; Blanchette-Mackie et al., 1995; Faber et al., 2001).

Biologická funkce: Perilipin hraje klíčovou roli v buněčné regulaci ukládání TAG a jejich mobilizaci v tukové tkáni (Tai, Ordovas, 2007). Obě izoformy fungují jako inhibitory lipolýzy, chrání TAG v tukových kapénkách před degradací lipázou v adipocytech (Londos et al., 1999). Po aktivaci proteinkinázou A se perilipiny přemístí z tukových kapének pryč a dovolí hormon-senzitivní lipáze, aby hydrolyzovala TAG a uvolnila NEFA (Sztalryd et al., 2003; Fricke et al., 2004).

Je-li u myši gen *PLIN* cíleně vyřazen z funkce, dojde u pokusných jedinců k výrazným fenotypovým změnám a tyto myši jsou štíhlejší, svalnatější, mají zvýšenou



hladinu bazální lipolýzy a jsou rezistentní na dietou indukovanou obezitu. U těchto myší se ale rozvinula glukózová intolerance a inzulínová rezistence snadněji, pravděpodobně prostřednictvím zvýšené hladiny NEFA (Martinez-Botaz et al., 2000; Tansey, 2001). Nedávné studie zkoumaly expresi perilipinu u lidí a prokázaly, že exprese je zvýšená u obézních lidí (Kern et al., 2004). Vztah mezi perilipinem a inzulínovou rezistencí v této studii potvrzen nebyl.

Expresí perilipinu A u lidí byla nalezena také v arteriálních stěnách. V souvislosti s rozvojem aterosklerózy došlo ke změně exprese: v ateromech byla exprese zvýšená ve srovnání s makroskopicky neporušenou tkání (Forcheron et al., 2005).

Známých a doposud zkoumaných polymorfizmů je několik. Mimo dva vybrané a detailněji popsané níže to jsou např.: PLIN1 (rs2289487) v intronu 2, PLIN5 (rs2304795) v exonu 8 a PLIN7 (rs2304796).

### **3.2.1 PLIN6 (rs1052700)**

Polymorfismus 14995A>T, označovaný jako PLIN6, se nachází v exonu 9 (untranslated region).

Z dat studie Qi et al. (2004) vyplývá, že tento PLIN lokus může determinovat vznik obezity u populace kavkazského původu, a že ženy jsou více senzitivní k efektu perilipinu než muži.

U adolescentních pacientů podstupujících léčbu obezity byl nalezen vliv na úspěšnost redukční terapie. Adolescentní pacienti s T alelou (chlapci i dívky byly hodnoceni dohromady) měli po intervenci větší ztrátu hmotnosti a dalších antropometrických parametrů, došlo i ke snížení inzulínu nalačno a HOMA-IR. Avšak nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly mezi alelami při metabolickém měření v bazálu. Je to první studie, která prokázala, že varianta PLIN6 má lepší odezvu na intervenci u obézních dětí (Deram et al., 2008). Podle další studie byla zjištěna u dospělých TT homozygotních mužů absolvujících VLCD nižší tělesná hmotnost a tělesný tuk během všech měření (Soenen et al., 2009).

### 3.2.2 PLIN4 (rs891460)

Polymorfismus 11482G>A neboli PLIN4 se nachází v intronu 6.

Tento polymorfismus byl asociován s poklesem obsahu perilipinu a poklesu lipolytické aktivity u žen (Mottaqui-Tabar et al., 2003). Qi et al. (2004) našel vztah minoritní A alely s vyšší hladinou LDL cholesterolu ( $p=0,021$ ) u amerických žen. U amerických žen bylo nalezeno také vyšší riziko vzniku diabetu 2. typu ve vztahu k tomuto polymorfismu (Qi et al., 2008).

U dětí ve věku 7-14 let byla alela A asociována mj. s vyšší hladinou TG, cholesterolu, vyšší koncentrací inzulinu, vyšší HOMA-IR a podílí se na riziku rozvoje metabolického syndromu (Deram et al., 2008).

Podle jednoleté studie publikované Corella et al. (2005), byla alela A u dospělých jedinců španělské národnosti asociována s nižší bazální tělesnou hmotností. Byly nalezeny interakce mezi tímto polymorfismem a ztrátou hmotnosti u pacientů léčených po jeden rok nízkokalorickou dietou. Dále bylo prokázáno, že A alela má dominantní efekt, jelikož nebyly nalezeny signifikantní rozdíly mezi AA a AG genotypem. U alely A nedošlo k signifikantním změnám ve váze. Z toho vyplývá, že nosiči A alely jsou rezistentní ke ztrátě hmotnosti během léčby. I studie, jejímž předmětem byli muži i ženy absolvující VLCD, prokázala, že některé antropometrické parametry byly nižší u A nosičů při prvním měření, ale ve srovnání se studií Corella et al. také během celé intervence (Soenen et al., 2009).

## **4 HYPOTÉZY A CÍLE**

Cílem této diplomové práce bylo prozkoumat asociaci vybraných polymorfizmů rs1799883 v genu *FABP2*, rs1052700 a rs894160 v genu *PLIN* s obezitou u dětí a adolescentů.

1) Geny *FABP2* a *PLIN* byly zkoumány v několika různých populacích. Frekvence minoritní alely Thr (A) polymorfizmu rs1799883 se pohybuje od 0,14 po 0,31. Frekvence minoritní alely T polymorfizmu rs1052700 se pohybuje v rozmezí 0,22-0,36. Frekvence alely A polymorfizmu rs894160 se pohybuje okolo 0,24-0,32.

Cíl: Stanovit frekvence genotypů vybraných polymorfizmů u obézních dětí ve věku 7-18 let:

- a) porovnat je s ostatními populacemi a zjistit, zda námi sledovaný vzorek české populace patří mezi populace s vysokou či malou četností minoritních alel.
- b) porovnat frekvence mezi chlapci a dívkami a zjistit, zda se dané varianty genu vyskytují častěji u jednoho pohlaví.

2) Gen *FABP2* se účastní vstřebávání mastných kyselin z tenkého střeva. Lze proto očekávat, že nalezený polymorfizmus bude mít vliv na absorpci a intracelulární metabolismus MK a ovlivňovat tak množství tukové tkáně. U Thr alely byl také nalezen vliv na glukózový metabolismus, inzulínovou rezistenci a diabetes.

Cíl: Zjistit, zda se alely daného polymorfizmu podílí na vzniku obezity a inzulínové rezistence ve sledovaném souboru, jak bylo prokázáno v jiných studiích.

3) Perilipin hraje důležitou roli v lipolýze. Lze tedy předpokládat, že mutace v tomto genu bude ovlivňovat množství tukové tkáně. T alela (rs1052700) je asociována mj.

s vyšším zastoupením tělesného tuku u žen, u mužů se ale tento vztah nepotvrdil. Proto se usuzuje, že determinuje vznik obezity s vyšší senzitivitou žen k efektu perilipinu než mužů. Alela A (rs894160) je u dospělých jedinců asociována s nižší bazální tělesnou hmotností u obou pohlaví.

Cíl: Prokázat souvislost zkoumaných genotypů s měřenými parametry souvisejícími s obezitou a zjistit, zda je vliv polymorfizmů *PLINU* ovlivněn pohlavím.

4) Determinován je podle novějších studií i vliv polymorfizmů na hmotnostní úbytky během intervence. U Ala nosičů polymorfizmu rs1799883 se očekává větší pokles tukové hmoty a naopak rezistenci Thr nosičů k redukční terapii. U adolescentních pacientů s T alelou rs1052700 se očekává lepší odezva na redukční terapii. U GG homozygotů polymorfizmu rs894160 se očekává signifikantním pokles váhy a naopak u nosičů A alely rezistence ke ztrátě hmotnosti během léčby.

Cíl: Zjistit rozdíly v účinnosti redukční terapie vzhledem ke zjištěným genotypům a prokázat, zda má pohlaví vliv na úbytky měřených parametrů během intervence.

## **5 MATERIÁL**

Praktická část diplomové práce byla provedena v laboratoři Molekulární antropologie katedry Antropologie a genetiky člověka na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy v Praze.

### **5.1 Sledovaný soubor**

Sledovaný soubor tvořilo 299 dětí a adolescentů ve věku 7 – 18 let, podstupujících redukční terapii v Léčebně Dr. Filipa v Poděbradech. Lázeňský léčebný program zahrnoval redukční dietu, dále léčebnou tělesnou výchovu, míčové hry, terénní chůzi, plavání a cvičení v bazénu a edukaci.

Pacienti byli podrobeni antropologickému vyšetření a biochemickému krevnímu testu na začátku a na konci pobytu. Pacientům byla také odebrána krev za účelem získání DNA a její následné analýzy. Všechny tyto údaje byly uloženy do elektronické databáze v Microsoft Office Excel a podrobeny statistickému zpracování.

Antropologické vyšetření obnášelo měření hmotnosti, výškových, šířkových a obvodových parametrů, měření kožních řas. Ze zjištěných hodnot bylo vypočteno BMI, WHR, Rohrerův index a odhad tělesného složení podle Matiegkových rovnic. Měřené antropometrické a biochemické parametry jsou shrnuty v tabulce 5.1.

Sběr antropologických a biochemických dat probíhal v letech 2005-2009. Pacienti a jejich rodiče byli o studii informováni a byl podepsán informovaný souhlas ke zpracování získaných dat.

Tab. 5.1 Měřené antropometrické a biochemické parametry:

Parametr	Zkratka	Jednotka
Hodnota tělesné výšky jedince	Tělesná výška	[cm]
Body mass index	BMI	-
Hodnota hmotnosti jedince	Hmotnost	[kg]
Rohrerův index	Rohrerův index	-
Poměr obvodu pas/boky	WHR	-
Podíl hmotnosti tuku podle Matiegky	Tuk M	[kg]
Procentuální podíl tuku podle Matiegky	PROTM	[%]
Podíl svalstva podle Matiegky	SVALM	[kg]
Procentuální podíl svalstva podle Matiegky	PROSM	[%]
Procenta tuku podle modifikované metody Pařízkové	PROTU	[%]
Obvod hrudníku mezosternální	OTHM	[cm]
Obvod břicha	BRICH	[cm]
Obvod gluteální	GLUT	[cm]
Obvod relaxované paže	PAZRP	[cm]
Obvod stehna gluteální	STEGP	[cm]
Obvod stehna střední	STESP	[cm]
Kožní řasa nad bicepsem	KBICB	[mm]
Kožní řasa nad tricepsem	KTRIB	[mm]
Kožní řasa pod lopatkou	KSUBB	[mm]
Kožní řasa na břiše	KBRIB	[mm]
Kožní řasa suprailiakální	KSUPB	[mm]
Tukuprostá hmota (fat free mass)	FFM	[kg]
Fat mas index	FMI	-
Fat free mas index	FFMI	-
Tuková hmota (fat mass)	FM	[%]
Parametr	Zkratka	Jednotka
Hladina celkového cholesterolu	Cholesterol	[mmol/l]
HDL cholesterol (o nízké hustotě)	HDL	[mmol/l]
Hladina glykémie nalačno	Glykémie	[mmol/l]
Hladina c-peptidu nalačno	C- peptid	[nmol/l]
Hladina inzulínu nalačno	Inzulín	[mU/l]
Homeostatický model inzulínové rezistence	HOMA-IR	-

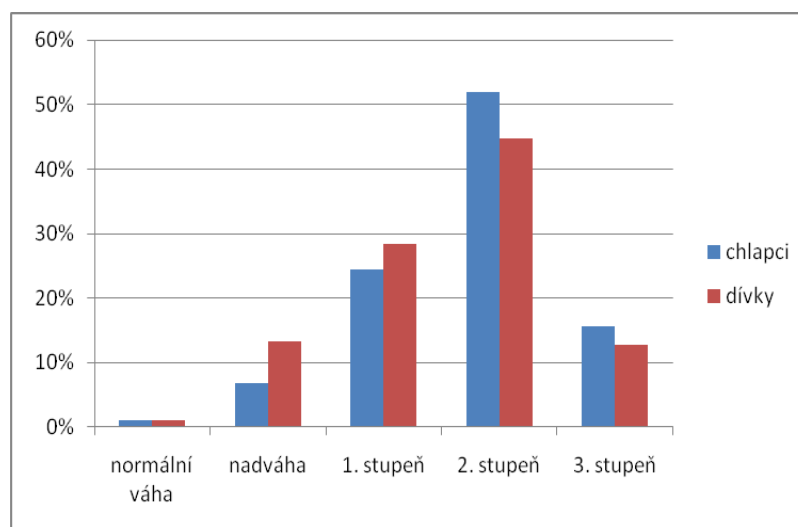
Průměrný věk pacientů ve sledovaném souboru byl 12,9 let u obou pohlaví. Nejvíce pacientů se vyskytovalo ve věku 11 – 15 let: 71,6% dívek a 79,4% chlapců (tab. 5.2).

Tab. 5.2 Zastoupení pacientů v jednotlivých věkových kategoriích

Věková skupina	Dívky (n = 197)	Chlapci (n = 102)
7	4	1
8	6	0
9	9	3
10	10	7
11	33	15
12	15	16
13	32	18
14	40	24
15	21	8
16	16	6
17	9	4
18	2	0

Pacienti absolvující redukční program přicházeli do léčebny nejčastěji s 2. stupněm obezity. U dívek se vyskytovala ve větším zastoupení nadváha a obezita 1. stupně oproti chlapcům. U těch naopak převažovaly vyšší stupně, tedy obezita 2. a 3. stupně (graf 5.1).

Graf 5.1 Procentuální zastoupení stupňů obezity u dívek a chlapců na začátku pobytu



## 5.2 Použité chemikálie a přístroje

### 5.2.1 Chemikálie

#### Izolace DNA:

- TE pufr  
1 mM EDTA, 10 mM Tris-HCl (pH=8,0)
- 0,5M EDTA (186,1 g / 1000 ml, pomocí NaOH pH upravené na 8,0)
- 10 % SDS (10 g/ 100 ml)
- Lysis B  
1 M Tris-HCl, NaCl, 0,5 mM EDTA
- Proteináza K (20 mg/1 ml)
- Chloroform-Isoamylalkohol (24:1)
- Isopropanol
- Ethanol (P-lab)

#### PCR amplifikace:

- 10x PCR pufr (Promega)
- 25 mM MgCl<sub>2</sub> (Promega)
- 2,5 mM dNTP mix (KaTaRa)  
(dATP, dGTP, dCTP, dTTP)
- 5U/μl Taq DNA polymeráza (rekombinantní protein), (Fermentas)
- Primery - forward, reverse (Generi Biotech)

#### Horizontální gelová elektroforéza:

- 5x TBE (pH=8,0)



45 mM Tris; 45 mM kyselina boritá, 0,5 M EDTA (pH=8,0)

- Agaróza (Promega)
- Bromfenolová modř (Promega)
- Ethidium bromid (10 mg/1 ml), (Sigma)

#### RFLP:

- 10x Pufir Tango (Fermentas)
- 10U/μl HhaI (Fermentas)

#### Real-time PCR amplifikace:

- 40x TaqMan SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems)
- 2x TaqMan Genotyping Master Mix (Applied Biosystems)

### **5.2.2 Přístroje**

#### Izolace DNA:

- Rotátor (Labnet)
- Centrifuga Z323K (HERMLE LaborTechnik)
- Termostat 1000 Hybridization Oven (Robbins Scientific)
- pH metr (Omega)

#### PCR amplifikace:

- Laminární box (BioAir Instruments)
- PCR thermocycler T-cy (CreaCon Technologies)
- Vortex (Velp Scientifica)

Real-time PCR amplifikace:

- Light Cycler® 480 (Roche)

Horizontální gelová elektroforéza:

- Analytické váhy (Scaltec)
- Zdroj jednosměrného proudu MP-300V (MS major science)
- Mikrovlnná trouba (Daewoo)
- Horizontální elektroforetické zařízení (Sigma-Aldrich)
- UV lampa + PC (Appligene oncor)

RFLP:

- PCR thermocycler T-cy (CreaCon Technologies)

Měření čistoty a koncentrace DNA:

- NanoDrop ND-1000 (Thermo Scientific)

## **6 METODY**

### **6.1 Izolace DNA**

Jako zdroj DNA byly použity lymfocyty z periferní krve. Krev byla odebrána do zkumavky s EDTA, aby se zabránilo jejímu sražení. Celková DNA byla získána vysolovací metodou. Nejprve byla krev zmrazena, čímž došlo k lýze erytrocytů. Po rozmražení se ke krvi přidala injekční voda v poměru 1:1 a centrifugovala se 20 minut při 4°C a 4000x g. Pro zajištění čistější DNA byl tento proces zopakován. Supernatant nad sedimentem bílých krvinek byl odlit do dezinfekčního roztoku a vzniklá peleta se resuspendovala v 15 ml injekční vody spolu s 5 ml 3,6% NaCl a opět centrifugovala 15 minut při 4°C a 3500x g. Supernatant byl opět odlit, peleta se resuspendovala v 5 ml roztoku Lysis B, 50 µl proteinázy K a 200 µl 10% SDS a nechala se v termostatu při 37°C po cca 12 hodin. Díky proteináze K, která má vyšší aktivitu v přítomnosti SDS, došlo k rozpouštění buněčné membrány leukocytů.

Po skončení inkubace byl přidán 1 ml nasyceného roztoku NaCl, 6 ml roztoku Chloroform – Isoamylalkohol v poměru 24:1, roztok se nechal extrahovat 1 hodinu na rotátoru a poté centrifugovat 10 minut při 4°C a 4000x g. NaCl vysráží proteiny a nečistoty do jemného prstence, který tvoří hranici mezi chloroformovou vrstvou s nečistotami a vodným prostředím s čistou DNA. Horní vrstva s DNA se opatrně přetáhla do zkumavky a vysrážela pomocí isopropanolu. DNA je tak pouhým okem viditelná jako bílé vlákno a pomocí háčku ji lze vytáhnout. Poté byla očištěna v 70% etanolu a přenesena do zkumavky s TE pufrem, díky kterému můžeme DNA uskladnit pro další použití.

### **6.2 Měření koncentrace a čistoty DNA**

Koncentrace a čistota byly měřeny spektrofotometrem NanoDrop ND-1000. Metoda vychází z fyzikální vlastnosti nukleových kyselin, a to schopnosti absorpce UV světla s maximem při vlnové délce 260 nm. Pokud se v roztoku nachází DNA, tak míra specifické absorpce odpovídá koncentraci ve vzorku. Problémem vyizolované DNA může být její nedostatečná čistota, která může zapříčinit např. nedostatečnou, či dokonce žádnou

amplifikaci při PCR. Přístroj měří při vlnových délkách 230, 260 a 280 nm. DNA nejvíce absorbuje při 260 nm, zatímco bílkoviny při 280 nm, což umožní měřit čistotu. Pokud je poměr A260/280 v rozmezí 1,8-2,0, je vzorek s DNA čistý, pokud je hodnota pod 1,8, ve vzorku se nacházejí bílkoviny, zatímco hodnota nad 2 ukazuje na kontaminaci vzorku RNA.

Pro genotypizaci PLIN6 a PLIN4 byly vzorky naředěny na pracovní koncentraci 10 ng/μl.

### 6.3 PCR metoda

Polymerázová řetězová reakce je základní a často využívaná metoda v molekulární biologii. Slouží k amplifikaci vybraných úseků DNA. Výhodou je, že stačí pouze malé množství templátu, ze kterého lze získat obrovské množství kopií. Její vyžití je dnes např. v diagnostice genetických onemocnění, infekčních chorob, nebo identifikaci osob v kriminalistice.

#### 6.3.1 Komponenty reakce:

- DNA templát: DNA izolovaná z periferní krve.
- Primery: oligonukleotidové řetězce o délce 18-35 bází, komplementární k určité sekvenci DNA a ohraničující úsek, který chceme amplifikovat. Pro reakci se používají primery dva, každý pro jedno vlákno DNA, které jsou komplementární vždy k 3' konci oblasti vybrané části templátové DNA. Jednotlivé primery by neměly být navzájem komplementární, aby nedošlo k jejich slepování, jejich teplota tání by se měla co nejvíce shodovat a obsah CG by se měl pohybovat v rozmezí 40–60%. Jejich sekvence by měla být jedinečná, aby se nenašly nespecificky.
- dNTP (deoxynukleotidtrifosfáty): deoxyadenozintrifosfát (dATP), deoxytyminozintrifosfát (dTTP), deoxyguanozintrifosfát (dGTP) a deoxycytozintrifosfát (dCTP) slouží jako stavební kameny pro nově syntetizovaný

řetězec. Jednotlivé dNTP jsou přidávány do řetězce pomocí DNA dependentní DNA polymerázy na základě komplementarity bází.

- Taq polymeráza: enzym, izolovaný z termofilní bakterie *Thermus aquaticus*. Katalyzuje syntézu řetězce ve směru 3' → 5'.
- Pufr: zajišťuje optimální prostředí pro správnou funkci Taq polymerázy.
- Mg<sup>2+</sup>: hořčnaté ionty slouží ke stabilizaci dvoušroubovice DNA.

### 6.3.2 Princip reakce:

Principem reakce je cyklické střídání teplot, díky kterému dochází k exponenciálnímu nárůstu požadovaných DNA fragmentů. První fází je denaturace při teplotě 92–95°C. Při této teplotě dochází k rozdělení dvouřetězcové DNA. Ve druhé fázi (annealing) dochází k nasednutí primerů při teplotě 45-60°C. Poslední fází cyklu je extenze, kdy dochází k prodlužování řetězce činností Taq polymerázy při 72°C. Další fází je opět denaturace následujícího cyklu. Počet cyklů se pohybuje mezi 20–40 opakováními.

### 6.3.3 Amplifikace vybraného polymorfizmu *FABP2* genu

V rámci diplomové práce byla pomocí PCR amplifikována část druhého exonu genu *FABP2*, ve které se nachází vybraný polymorfizmus rs1799883.

Sekvence primerů:

Forward: 5'- ACA GGT GTT AAT ATA GTG AAA AG-3'

Reverse: 5'- TAC CCT GAG TTC AGT TCC GTC-3'

Množství jednotlivých složek v jedné PCR reakční směsi o objemu 25,5 µl:

dH<sub>2</sub>O 18,5 µl

pufr	2,5 $\mu$ l
MgCl <sub>2</sub> (25 mM)	1,5 $\mu$ l
dNTP	0,5 $\mu$ l
primer přímý	0,5 $\mu$ l
primer zpětný	0,5 $\mu$ l
5U/ $\mu$ l Taq polymeráza	0,5 $\mu$ l
DNA templát	1 $\mu$ l

#### Postup:

Do mikroskopické kumavky bylo napipetováno příslušné množství dH<sub>2</sub>O, pufru, MgCl<sub>2</sub>, dNTP, primerů a nakonec Taq polymerázy (dle počtu reakcí). Takto vzniklý mastermix byl promíchán pomocí vortexu a rozpipetován do mikroskopických kumavek a do každé byl přidán DNA templát. Celý proces byl prováděn na ledu. Následně byly mikroskopické kumavky vloženy do termocycleru a spuštěn naprogramovaný cyklus střídání teplot.

#### Teplotní režim:

1. Iniciační denaturace	94°C	2 min
2. Denaturace	94°C	45 sec
3. Annealing	55°C	1 min
4. Elongace	72°C	45 sec
5. Terminační elongace	72°C	5 min
6. Zchlazení	4°C	$\infty$

Opakování kroků 2-4: 40x

## 6.4 Horizontální elektroforéza v agarózovém gelu

Tato metoda se využívá k separaci nukleových kyselin a proteinů, na základě jejich pohyblivosti v elektrickém poli. Principem je pohyb negativně nabitě fosfátové skupiny, která je součástí DNA, ke kladně nabitě elektrodě, anodě. Větší molekuly se v agarózovém gelu pohybují pomaleji, zatímco menší snadněji a tím i rychleji. V agarózovém gelu lze separovat fragmenty o velikosti 50 bp–20 kbp. Podle velikosti amplifikovaného fragmentu se volí koncentrace gelu od 0,8 do 5%.

K vizualizaci fragmentů se používá např. ethidium bromid (EtBr), který má schopnost navázat se na DNA (mezi sousední báze) a po ozáření UV světlem fluoreskuje.

V experimentální části práce byla elektroforéza využita k detekci amplifikátu části *FABP2* genu a k vizualizaci výsledků RFLP metody, též u *FABP2*. V prvním případě byl použit 2% gel, v druhém případě 4% gel. Pokud se DNA fragment amplifikoval, mohla být provedena RFLP metoda. Po restrikci následovala opět elektroforéza. Výsledkem byly fragmenty o velikostech 180, 99 a 81 bp.

Gel se připraví rozvařením agarózy v roztoku 5x TBE. Po rozvaření se do tekutého gelu přidá ethidium bromid v koncentraci 5 µl na 1 ml roztoku 5x TBE a zamíchá. Vzniklý gel se nechá ztuhnout ve vaničce s hřebenem cca 30 minut. Po ztuhnutí se vloží do vany s 5x TBE pufrem tak, aby hladina pufru byla několik milimetrů nad povrchem gelu. Do jamek v gelu byl nanesen PCR produkt spolu s bromfenolovou modří, která napomáhá klesnout DNA na dno jamek. Při každé elektroforéze byla nanesena i negativní kontrola, aby nedošlo k chybě ve výsledcích zapříčiněných kontaminací.

## 6.5 RFLP metoda

Tato metoda byla využita pro identifikaci Ala<sup>54</sup>Thr polymorfizmu *FABP2* genu. Produkt získaný polymerázovou řetězovou reakcí byl tedy podroben RFLP analýze (restriction fragment length polymorphism). Jedná se o reakci využívající enzymů, restrikčních endonukleáz, které mají schopnost rozštěpit DNA. Každý enzym rozpoznává určitou sekvenci, kterou štěpí. Pro naše účely byl použit enzym HhaI. Tento enzym je produkován bakterií *Haemophilus haemolyticus* a štěpí DNA v místě:

5'...G C G↓C...3'

3'...C↑G C G...5'

Množství jednotlivých složek v jedné reakční směsi o objemu 32  $\mu$ l pro RFLP:

dH <sub>2</sub> O	18 $\mu$ l
pufř Y*Tango (2x)	2 $\mu$ l
10U/ $\mu$ l HhaI	2 $\mu$ l
PCR produkt	10 $\mu$ l

Postup:

Veškerá práce byla prováděna ve sterilních rukavicích a na ledu.

Nejprve se do mikrozkušavky napipetuje příslušné množství dH<sub>2</sub>O, pufřu a HhaI a promíchá pomocí vortexu. Poté se směs rozpipetuje do potřebného množství mikrozkušavek a do každé z nich se přidá PCR produkt. Opět se tato směs promíchá pomocí vortexu a nechá se inkubovat při 37°C po dobu 16 hodin.

Výsledek je vizualizován pomocí agaróзовé elektroforézy (Obr. 6.1). Pokud alela kódovala treonin, vznikl produkt o délce 180 bp, pokud alanin, vznikly rozštěpením dva produkty, jeden o délce 99 bp, druhý 81 bp, jelikož tato alela obsahuje restrikční místo pro tento enzym.



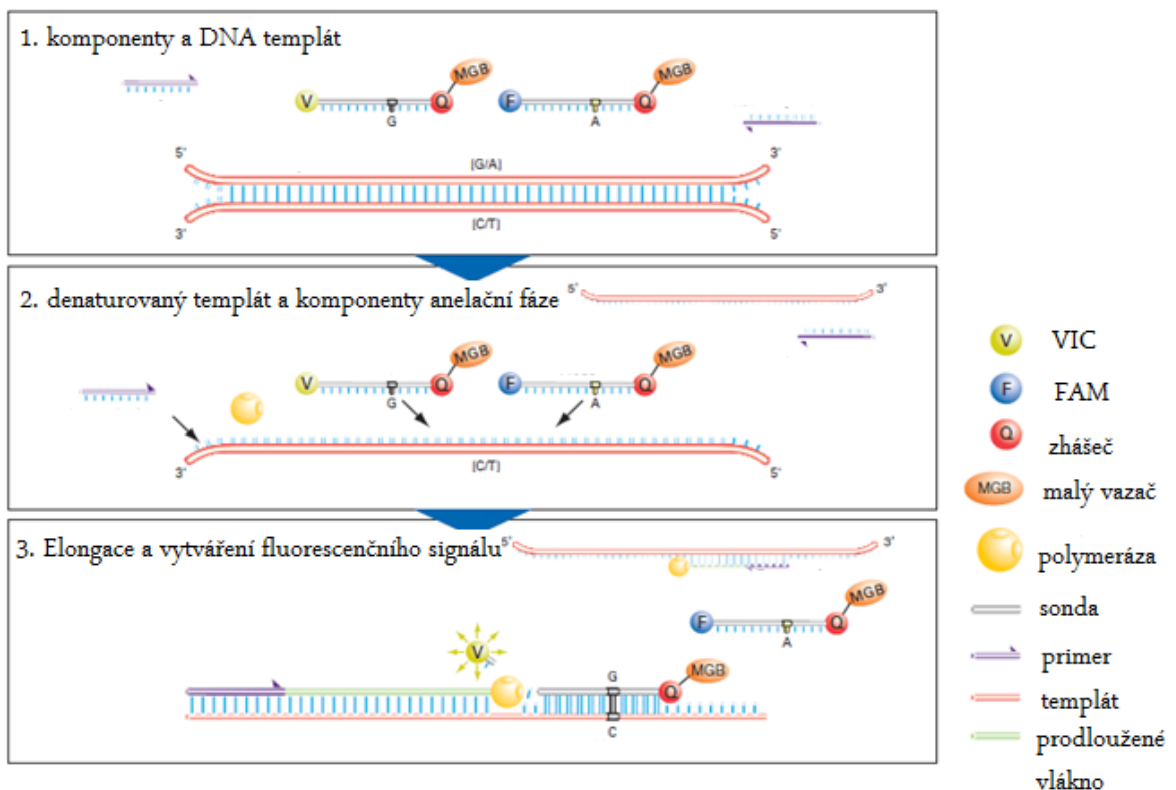
Obr. 6.1. Vizualizace restrikčních fragmentů pomocí gelové elektroforézy. Dráhy 1 a 2 (zleva) poukazuje na Ala homozygoty, dráhy 3, 4, 6, 7, 8 a 9 na Ala/Thr heterozygoty, dráha 5 na Thr homozygota.



## 6.6 Real-time PCR

Tato metoda je založena na přímé detekci DNA během reakce pomocí fluorescenčně značených sond. Tímto způsobem byly zpracovávány dva polymorfizmy: rs894160 rs1052700 v genu *PLIN*.

Genotypizace byla provedena pomocí komerčně dostupné TagMan SNP Genotyping Assay od firmy Applied Biosystems. Sada obsahuje směs primerů a sond pro konkrétní SNP a jejich přesná sekvence se nezveřejňuje. Princip reakce je vysvětlen pomocí obr. 6.2. Real-time PCR bylo provedeno přístrojem Light Cycler® 480. Výsledek genotypizace je zobrazen pomocí bodového diagramu (graf 6.1).



Obr. 6.2. Schéma průběhu real-time PCR. TaqMan sondy jsou oligonukleotidy s fluorescenční značkou (fluoroforem) na 5'-konci a zhášecem na 3'-konci. Sonda se váže na vnitřní část amplifikované sekvence. Fluorofor má schopnost emitovat světlo o určité vlnové délce po předchozí absorpci a zhášec ho absorbovat a emitovat ve formě tepla, či světla o jiné vlnové délce. Když se sonda naváže na DNA, je využita 5'-exonukleázová schopnost Taq polymerázy. Tím dojde k ukončení zhášení a emisi fluorescence. Pro každou alelu je připravena jedna fluorescenční barva (fluorofor) – VIC a FAM, kterou přístroj

*rozezná a odliší tak jednotlivé homozygoty od heterozygotů. (převzato z: TaqMan® SNP Genotyping Assays Protocol, Applied biosystems: internetový odkaz VII)*

Množství jednotlivých složek v jedné reakční směsi o objemu 4  $\mu$ l pro real-time PCR:

H <sub>2</sub> O	1,375 $\mu$ l
Taq Man genotyping Master Mix (2x)	2,500 $\mu$ l
Taq Man genotyping Assay (40x)	0,125 $\mu$ l

Postup:

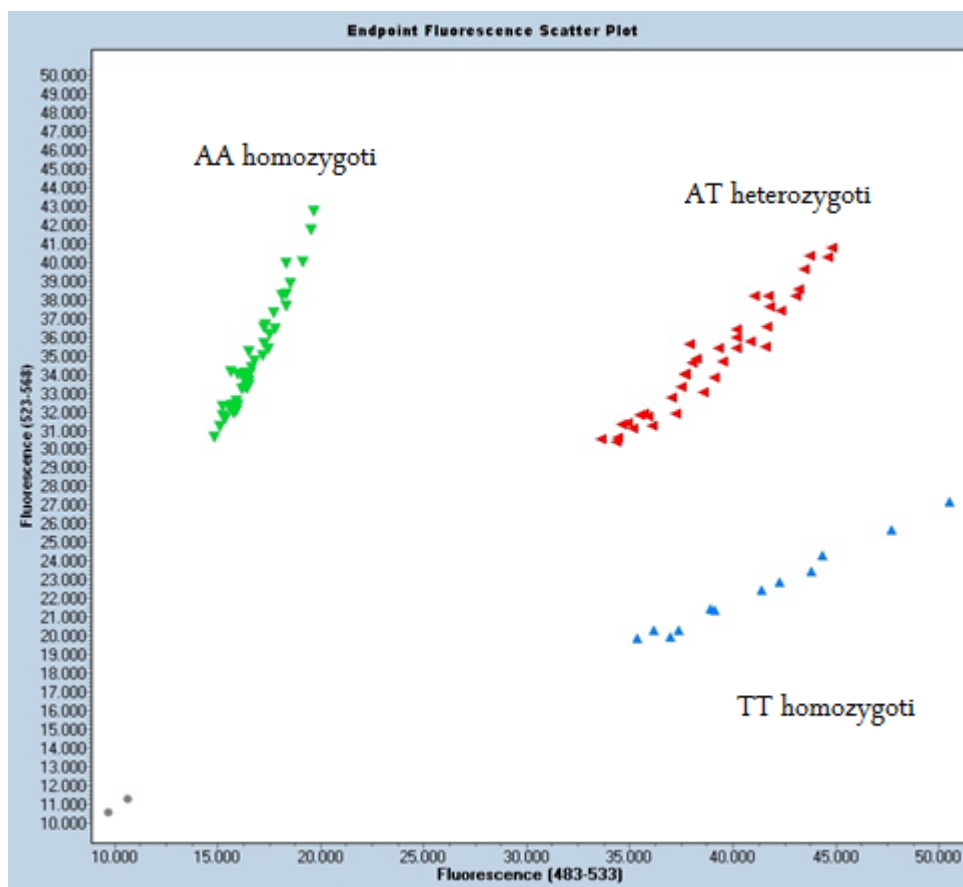
Při práci byly použity speciální optické amplifikační destičky s 96 jamkami. Do každé z nich byl napipetován 1  $\mu$ l templátové DNA, kromě první a poslední jamky, které sloužily jako negativní kontrola. Poté byl připraven a do jamek na destičce rozpipetován reakční mix. Na takto připravené destičky byla přilepena ochranná folie a destička umístěna do cykleru, kde se spustil naprogramovaný teplotní režim. Celý proces byl připravován na ledu.

Teplotní režim:

1. Iniciační denaturace	95°C	10 min
2. Denaturace	92°C	15 sec
3. Annealing + elongace	60°C	1 min

Opakování kroků 2-3: 40x

Graf 6.1 Bodový diagram zobrazující výsledek genotypizace rs1052700 real-time RCR. Pomocí fluoroforů VIC a FAM jsou barevně odděleny homozygoti od heterozygotů



## 6.7 Statistické zpracování dat

Programy použité pro analýzu dat: Microsoft Office Excel 2007, NCSS 2007, OpenEpi Version 2.3.1.

Pro studovaný soubor byly vypočteny základní statistické charakteristiky. Pro vyjádření střední hodnoty byl použit medián a aritmetický průměr, pro stanovení míry variability horní a dolní kvartil.

Jelikož sledovaný soubor vykazuje výraznou věkovou variabilitu jedinců a nerovnoměrné rozložení v jednotlivých věkových skupinách (interval skupiny je 1 rok),

byla v této práci provedena standardizace dat pomocí z-skóre. V případě dat, u kterých nemohlo být vypočteno z-skóre, byla provedena adjustace na věk.

Rozdíly sledovaných parametrů mezi definovanými skupinami byly sledovány robustním neparametrickým Kruskal-Wallis testem, následovaný robustním vícenásobným porovnáním pomocí Dunnova testu s Bonferroniho korekcí. Principem testu je porovnání variability (mediánů) uvnitř jednotlivých skupin s variabilitou mezi skupinami. Statisticky signifikantní významnost byla stanovena pro hladinu významnosti ( $\alpha$ ) menší než 0,05.

Data, která musela být adjustována na věk, byla nejprve transformována (mocninná transformace) a poté byla provedena polynomičká regrese. Pokud se neprokázala závislost parametru na věku, parametr byl analyzován Kruskal-Wallis a Dunnovým testem s Bonferroniho korekcí. Jestliže se závislost na věku prokázala, byl daný parametr hodnocen pomocí obecného lineárního modelu (analýza kovariance - ANCOVA). Tato metoda se používá, pokud chceme odfiltrovat faktor, který nepříznivě ovlivňuje variabilitu (v našem případě věk) sledovaných dat.

Porovnání frekvence alel mezi chlapci a dívkami bylo provedeno pomocí  $\chi^2$  testu a Fisherova exaktního testu.

## 7 VÝSLEDKY

V rámci této diplomové práce bylo genotypizováno:

- 285 vzorků FABP2
- 272 vzorků PLIN6
- 270 vzorků PLIN4

Naměřené antropometrické parametry byly hodnoceny zvlášť podle jednotlivých polymorfizmů, genotypů a podle pohlaví. Pro standardizované hodnocení antropometrických parametrů byly použity hodnoty z-skóre. U dat, která nemohla být přepočtena na z-skóre, byla provedena adjustace na věk.

### 7.1 Hodnocení frekvence genotypů

Frekvence alel a genotypů byly hodnoceny u celého sledovaného souboru dohromady, ale i zvlášť s ohledem na pohlaví. Hodnoty se mezi chlapci a dívkami výrazně nelišily.

- **FABP2 (rs1799883)**

Výskyt frekvence A a G alel polymorfizmu rs1799883 v souboru je 28% a 72%. Procentuální zastoupení genotypů AA, AG a GG je 6,31%, 43,51% a 50,18% (tab. 7.1).

Rozdíly frekvencí alel mezi chlapci a dívkami nebyly statisticky významné: OR=1,16 CI (0,60-2,25) (p=NS).

Tab. 7.1 Frekvence alel a genotypů v genu FABP2 (rs1799883)

FABP2					
	alelická frekvence		genotypová frekvence		
	A	G	GG	AG	AA
<b>Celkem</b> (n = 285)	160 (28,07%)	410 (71,93%)	143 (50,18%)	124 (43,51%)	18 (6,31%)
<b>Dívky</b> (n = 191)	104 (27,23%)	278 (72,77%)	97 (50,79%)	84 (43,98%)	10 (5,23%)
<b>Chlapci</b> (n = 94)	56 (29,79%)	132 (70,21%)	46 (48,94%)	40 (42,55%)	8 (8,51%)

- **PLIN (rs1052700)**

Frekvence A a T alel PLIN6 v souboru je 69% a 31%. Zastoupení AA, AT a TT genotypů je 47,43%, 42,65% a 9,92% (tab. 7.2). Rozdíl mezi frekvencemi alel u chlapců a dívek nebyl statisticky významný: OR=1,15 CI (0,61-2,18) (p=NS).

Tab. 7.2 Frekvence alel a genotypů v genu PLIN (rs1052700)

	alelická frekvence		genotypová frekvence		
	A	T	AA	AT	TT
<b>Celkem</b> (n = 272)	374 (68,75%)	170 (31,25%)	129 (47,43%)	116 (42,65%)	27 (9,92%)
<b>Dívky</b> (n = 183)	255 (69,67%)	111 (30,33%)	89 (48,63%)	77 (42,08%)	17 (9,29%)
<b>Chlapci</b> (n = 89)	119 (66,85%)	59 (33,15%)	40 (44,94%)	39 (43,82%)	10 (11,24%)

- **PLIN (rs894160)**

Frekvence A a G alel polymorfizmu rs894160 v souboru je 28% a 71%. Zastoupení AA, AG a GG genotypů je 9,26%, 39,15% a 52,59% (tab. 7.3). Rozdíly frekvencí alel mezi chlapci a dívkami nebyly statisticky významné: OR=1 CI (0,51-1,95) (p=NS).

Tab. 7.3 Frekvence alel a genotypů v genu *PLIN* (rs894160)

	alelická frekvence		genotypová frekvence		
	A	G	GG	AG	AA
<b>Celkem</b> (n = 270)	153 (28,33%)	387 (71,66%)	142 (52,59%)	103 (39,15%)	25 (9,26%)
<b>Dívky</b> (n = 181)	103 (28,45%)	259 (71,55%)	95 (52,49%)	69 (38,12%)	17 (9,39%)
<b>Chlapci</b> (n = 89)	50 (28,09%)	128 (71,91%)	47 (52,81%)	34 (38,20%)	8 (8,99%)

## 7.2 Hodnocení vlivu vybraných polymorfizmů na antropometrické a biochemické parametry

- ***FABP2* (rs1799883)**

U polymorfizmu rs1799883 v genu *FABP2* nebyl nalezen vliv jednotlivých alel na naměřené antropometrické parametry ani u chlapců, ani u dívek.

U AA homozygotních dívek byla zaznamenána nižší hodnota hmotnosti (z-skóre), ovšem nebyla statisticky významná ( $p=NS$ ). Naopak procentuální podíl tukové hmoty byl u AA homozygotních dívek vyšší, ale ani zde nedosáhl statistické významnosti ( $p=0,055$ ). V souladu s tímto nálezem byly zjištěny nižší hodnoty procentuálního a celkového podílu svalstva u těchto homozygotních dívek ( $p=NS$ ) (tab. 12.1 a 12.2).

U AA homozygotních chlapců bylo zamenáno nižší z-skóre hmotnosti, BMI, Rohrerova indexu a oproti dívkám i podílu hmotnosti tuku a procentuálního podílu svalstva oproti AG a GG, avšak statistická významnost potvrzena nebyla (tab. 12.4 a 12.5).

V tabulkách 12.3 a 12.6 je uvedena biochemická charakterizace jedinců. Předmětem zájmu byly především hodnoty glukózy, inzulínu, HOMA-IR a cholesterolu, vzhledem ke zjištění předešlých studií. U dívek ani u chlapců statisticky významné rozdíly mezi genotypy zaznamenány nebyly. U AA homozygotních dívek byly nalezeny nižší hodnoty celkového cholesterolu, HDL, c-peptidu, inzulínu a HOMA-IR oproti AG a GG ( $p=NS$ ). U AA homozygotních chlapců byly nalezeny vyšší hodnoty celkového

cholesterolu, HDL a glykémie, c-peptid byl u těchto homozygotů naopak nižší ( $p=NS$ ). Stanovit hranice biochemických parametrů u dětí je obtížné. U některých hodnot se hranice mezi dětmi a dospělými rozlišují, u jiných nikoliv. Norma pro hodnocení HOMA-IR u dětí je stále předmětem studií. Hladina celkového cholesterolu se pohybovala na horní hranici normy pro děti, která je do 4,4 mmol/l. U dospělých je horní hranice stanovena 5 mmol/l a medián těchto hodnot překročen nebyl. Ani ostatní parametry nebyly nad hranicemi morem. HDL cholesterol se pohyboval nad minimální hodnotou 1,0 mmol/l, glykémie byla pod stanovenou hranicí 5,5 mmol/l u dětí. Horní hranice c-peptidu 1,47 nmol/l překročena také nebyla. Hraniční hodnoty HOMA-IR byly u dospělých stanoveny na 2,5 (Matthews et al. 1985). U dětí se podle několika studií pohybují od 2,22 u dívek a 2,67 u chlapců v prepubertální periodě, v pubertální periodě až po 5,22 u dívek a 3,82 u chlapců (Kurtoglu et al., 2010). Další studie uvádí hodnotu 3,16 (Keskin et al., 2004), Tresaco et al. (2005) uvádí hodnoty u dětí ve věku 7-16 let mezi 50-75 percentilem 2,07-2,83.

- ***PLIN (rs1052700)***

V polymorfizmu rs1052700 byla nalezena asociace s některými naměřenými antropometrickými i biochemickými parametry. U obou pohlaví byly nalezeny signifikantně vyšší hodnoty BMI z-skóre u TT homozygotů (graf 13.1 a 13.3). Tab. 12.7 ukazuje, že u TT homozygotních dívek byl medián hodnot 4,74, oproti nosičkám A alely: AA 3,85 a AT 3,59 ( $p=0,036$ ). U chlapců (tab. 12.10) byl medián hodnot BMI z-skóre 5,33, oproti AA 4,39 a AT 3,94 ( $p=0,032$ ). U TT dívek byla dále nalezena vyšší hodnota z-skóre u suprailiackální kožní řasy ( $p=0,040$ ) (graf 13.2) a stejně tak byla vyšší hodnota tukuprosté hmoty: 56,83 u TT, zatímco u AA a AT byly hodnoty 53,22 a 49,56, statistické významnosti ale nedosáhly ( $p=0,088$ ) (tab. 12.8). U chlapců byly dále naměřeny statisticky významně vyšší hodnoty z-skóre u Rohrerova indexu ( $p=0,008$ ) (graf 13.4) a obvodu stehna ( $p=0,015$ ) (graf 13.5). Hodnoty Rohrerova indexu u dívek leží nad hranicí statistické významnosti ( $p=0,061$ ).

I u biochemických parametrů byl nalezen vliv tohoto polymorfizmu. U TT homozygotních chlapců byly nalezeny signifikantně vyšší hodnoty c-peptidu: 1,21 vs. 0,70 a 0,75 u AT a AA genotypů ( $p=0,031$ ) (graf 13.6). V souladu s tímto byly nalezeny vyšší hodnoty inzulínu: 21,6 vs. 10,76 a 11,89 ( $p=0,055$ ) a HOMA-IR: 4,03 vs. 2,27 a 2,24



( $p=0,073$ ), které ale nedosáhly statistické významnosti (tab. 12.12). U dívek výsledky statisticky významné nebyly, ačkoli byly nalezeny vyšší hodnoty c-peptidu ( $p=0,060$ ), inzulínu ( $p=0,108$ ) i HOMA-IR ( $p=0,194$ ) u TT genotypu (tab. 12.9).

- ***PLIN* (rs894160)**

Na základě statistického zpracování byla u tohoto polymorfizmu nalezena asociace s vybranými antropometrickými parametry pouze u chlapců (tab. 12.16). AA homozygoti měli signifikantně větší hodnoty z-skóre u obvodu stehna ( $p=0,025$ ) oproti AG a GG genotypům (2,96 vs. 1,77 a 1,59) (graf 13.7). U dívek tato asociace zpozorována nebyla ( $p=0,435$ ) (tab. 12.13). U AA homozygotních chlapců i dívek byly nalezeny vyšší hodnoty BMI, statisticky ale nevýznamné.

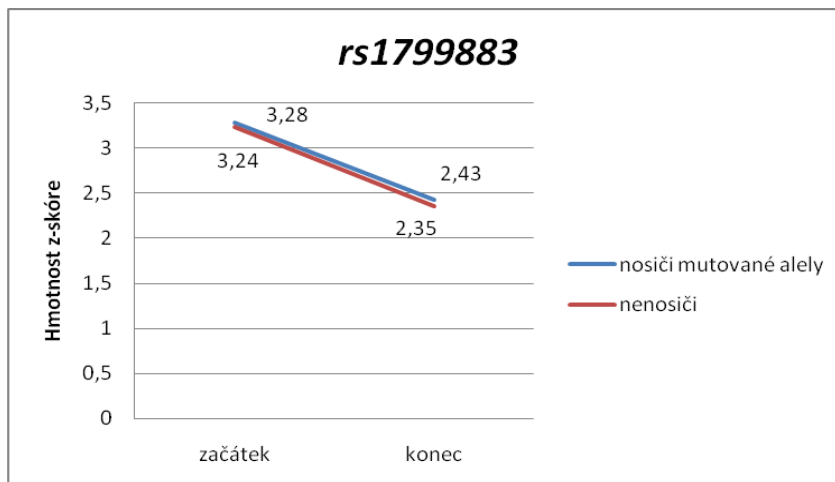
Vliv tohoto polymorfizmu na vybrané biochemické parametry potvrzen nebyl. U AA homozygotních chlapců a dívek byly ale nalezeny vyšší hodnoty celkového cholesterolu a nižší hodnoty HDL ( $p=NS$ ), u dívek byla také nalezena vyšší glykémie, hladina c-peptidu, inzulínu a HOMA-IR ( $p=NS$ ) (tab. 12.15), u chlapců byly nalezeny vyšší hodnoty c-peptidu, inzulínu, HOMA-IR, ale nižší hodnoty glykémie ( $p=NS$ ) (tab. 12.18).

### **7.3 Hodnocení změn tělesných parametrů a vlivu vybraných polymorfizmů na úspěšnost redukční terapie**

- ***FABP2* (rs1799883)**

U obou pohlaví došlo k poklesu hmotnosti během redukčního programu. Průměrný pokles z-skóre u nosičů mutované alely byl 0,85, u nenosičů 0,89 ( $p=NS$ ) (graf 7.1).

Graf 7.1 Průměrný pokles hmotnosti (z-skóre) u nosičů (AA+AG) a nenosičů (GG) mutované alely

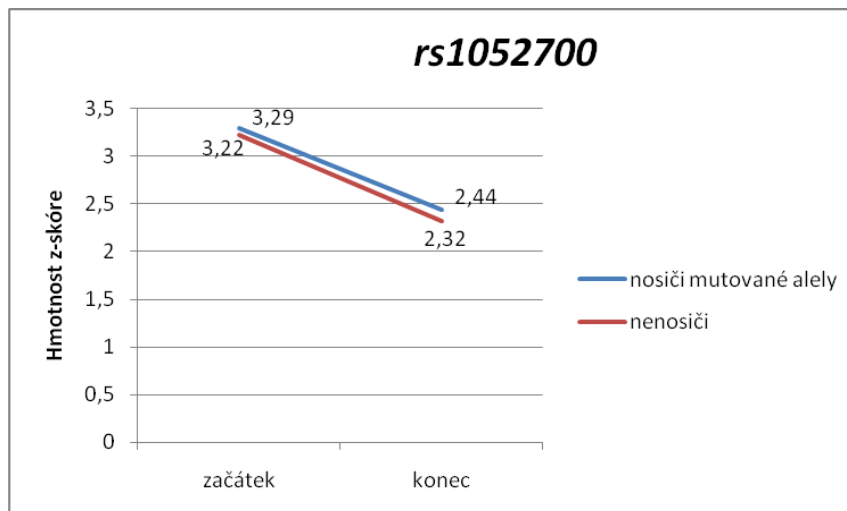


V souboru nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly mezi genotypy u obou pohlaví, nebyl proto shledán vliv tohoto polymorfizmu na úspěšnost redukční terapie. U AA homozygotních dívek (tab. 12.18) došlo k menšímu poklesu BMI: o 0,98 oproti 1,06 a 1,09 u AG a GG genotypů (p=NS). I u dalších parametrů jako Rohrerova index, podílu tukové hmoty, obvodu paže, kožní řasy na břicho došlo k poklesu z-skóre (p=NS). Naopak došlo k nárůstu procentuálního podílu svalstva o 0,57 u AA a o 0,93 a 1,35 u AG a GG (p=NS). U chlapců (tab. 12.21) také došlo k menšímu poklesu BMI u AA homozygotů: o 1,10 vs. 1,23 a 1,30 u AG a GG genotypů (p=NS), stejně jakou u Rohrerova indexu, WHR, tukové hmoty, obvodu břicha a dalších (p=NS). K nárůstu procentuálního zastoupení svalové hmoty došlo o 1,09 u AA homozygotů vs. a 1,30 a 1,05 SDS u AG a GG (p=NS). Ani rozdíly v poklesu biochemických parametrů nebyly statisticky významné (tab. 12.20 a 12.23).

- **PLIN (rs1052700)**

U obou pohlaví došlo k poklesu hmotnosti během redukčního programu. Průměrný pokles z-skóre u nosičů mutované alely byl o 0,85, u nenosičů o 0,90 (p=NS) (graf 7.2).

Graf 7.2 Průměrný pokles hmotnosti (z-skóre) u nosičů (AA+AG) a nenosičů (GG) mutované alely



Statisticky významné rozdíly antropometrických parametrů mezi genotypy byly nalezeny u dívek (tab. 12.24 a 12.25) i u chlapců (tab. 12.28). U chlapců byl nalezen i vliv na biochemické parametry (tab. 12.29).

Procentuální podíl tuku se u genotypu AA u dívek snížil o 1,04, u AT o 0,86 a u TT pouze o 0,55 ( $p=0,037$ ) (graf 13.8). I u dalších parametrů – Tuk M, PROTU, STEGP, KBRIB a FM byly zaznamenány menší redukce hodnot u TT homozygotních dívek ( $p=NS$ ). K nárůstu hodnot došlo u z-skóre procentuálního podílu svalové hmoty u AA o 1,06, u AT o 0,93 a u TT o 1,11 ( $p=NS$ ). Větší pokles antropometrických parametrů u TT homozygotních dívek byl nalezen u FFM: o 2,76 vs. 1,62 a 1,41 u AT a AA genotypů ( $p=0,069$ ).

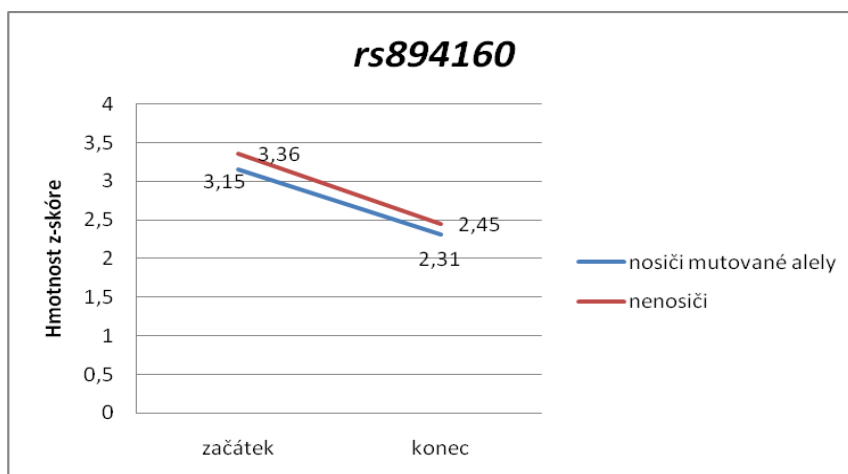
U TT homozygotních chlapců došlo k největšímu poklesu tukuprosté hmoty (FFM) oproti ostatním sledovaným genotypům: 2,92 vs. 0,89 a 2,41 u AT a AA ( $p=0,031$ ) (graf 13.9). Dále u těchto homozygotů došlo k poklesu BMI o 1,32 vs. 1,17 a 1,27 u AT a TT genotypů ( $p=NS$ ) a dalších sledovaných parametrů ( $p=NS$ ). Nejblíže statistické významnosti bylo zmenšení obvodu hrudníku ( $p=0,088$ ) o 0,86 u AA, o 0,75 u AT a o 0,62 SDS u TT genotypů. K nárůstu procentuálního zastoupení svalové hmoty došlo o 0,94 u AA, o 1,10 u AT a o 1,13 u TT chlapců ( $p=NS$ ).

Z biochemických hodnot u chlapců došlo ke statisticky významnému poklesu inzulinu (graf 13.10) a HOMA-IR (graf 13.11) u TT homozygotních chlapců. K poklesu hladiny inzulinu došlo o 11,41 vs. 3,44 a 3,18 u AT a AA genotypů ( $p=0,014$ ). Pokles HOMA-IR byl u TT homozygotů o 2,28 vs. 0,68 a 0,61 u AT a AA genotypů ( $p=0,017$ ). U dívek se tento vliv nepotvrdil ( $p=NS$ ) (tab. 12.26).

- **PLIN (rs894160)**

U obou pohlaví došlo k poklesu hmotnosti během redukčního programu. Průměrný pokles z-skóre u nosičů mutované alely byl o 0,91, u nenosičů o 0,84 ( $p=NS$ ) (graf 7.3).

Graf 7.3 Průměrný pokles hmotnosti z-skóre u nosičů (AA+AG) a nenosičů (GG) mutované alely



U tohoto polymorfizmu byly nalezeny statisticky významné genotypové rozdíly antropometrických parametrů pouze u dívek (tab. 12.30 a 12.31). V souboru chlapců zaznamenány nebyly (tab. 12.33 a 12.34). Asociace se změnami v biochemických parametrech nebyla signifikantní ani u jednoho pohlaví (tab. 12.32 a 12.35).

Rozdíly v podílu hmotnosti tuku byl nejvyšší u GG homozygotek, AA homozygotky měly naopak úbytky nejmenší ( $p=0,003$ ) (graf 13.12). Došlo k poklesu z-skóre u GG o 1,48, u AG heterozygotek byl pokles o 1,21 a u AA homozygotek o 0,98. U

chlapců se tento vliv nepotvrdil ( $p=0,397$ ). U GG, AG a AA genotypů došlo k poklesu z-skóre o 1,53; 1,60, 1,86 (tab. 12.33). Větší pokles z-skóre ( $p=0,009$ ) procentuálního podílu tuku byl opět u GG genotypu (-1,10) oproti AG (-0,82) a AA (-0,65) (graf 13.13). U chlapců došlo k poklesu o 0,83; 1,01 a 1,33 SDS. Tyto genotypové rozdíly nebyly statisticky významné ( $p=NS$ ). Statisticky významné rozdíly u dívek byly zjištěny též u z-skóre kožní řasy nad bicipsem ( $p=0,007$ ) (graf 13.14), oproti chlapcům ( $p=0,737$ ). U GG genotypu došlo k poklesu o 1,17, u AG o 0,80 a AA o 0,30. U chlapců (GG, AG, AA) byl pokles o 1,1; 1,2 a 1,4. Po adjustaci na věk se u dívek potvrdila i asociace s FMI, FFMI a FM (tab. 12.31). U FMI došlo k výraznějšímu poklesu u GG homozygotních dívek: o 2,29 oproti AG a AA: o 1,87 a 1,58 ( $p=0,003$ ) (graf 13.15). Ke stejnému trendu došlo i u FFMI: o 0,90 oproti 0,69 a 0,68 u AG a AA genotypům ( $p=0,006$ ) (graf 13.16). U TT homozygotních dívek došlo k poklesu FM o 4,98 vs. 3,82 a 3,53 u AG a GG ( $p=0,028$ ) (graf 13.17). U chlapců byly tyto hodnoty nesignifikantní (tab. 12.34).

## 8 DISKUZE

### 8.1 Frekvence alel a genotypů

Frekvence alel a genotypů byly vypočteny zvlášť u chlapců a dívek. Cílem bylo vyhodnotit, zda se výskyt genotypů všech tří vybraných polymorfizmů může lišit v závislosti na pohlaví. Dalším cílem bylo porovnat, zda se frekvence zkoumané české populace bude lišit od ostatních světových populací.

- ***FABP2* (rs1799883)**

U polymorfizmu rs1799883 bylo nalezeno o 2,56% více chlapců – nosičů mutované Thr alely (A) oproti dívkám. Výskyt Thr homozygotů byl v souboru chlapců také vyšší, o 3,28%, statistická významnost se ale nepotvrdila ( $p=NS$ ).

Pro porovnání frekvencí s dalšími studovanými soubory na světě byla vypočtena i celková frekvence mutované Thr alely, která byla v námi zkoumaném souboru 0,28. Baier et al. (1995) uvádí frekvenci této alely u Pima indiánů 0,29. Ke stejným hodnotám došel i de Luis et al. (2008) u obézních pacientů španělského původu. Sipiläinen et al. (1997) uvádí frekvenci u finských obézních žen 0,28. Nižší frekvence Thr alely byly nalezeny u žen afro-amerického (19%) vs. kavkazoidního (24%) původu (Lara-Castro et al., 2005). V kanadské populaci byla zjištěna frekvence u obézních mužů 31% (Berthier et al., 2001). Jedny z nejnižších frekvencí této alely byly zaznamenána u domorodého obyvatelstva v Chile a v Kanadě – 18,2% a 14% (Pérez-Bravo et al., 2006; Hegele et al., 1996). Variabilita frekvencí mezi populacemi se pohybuje v rozmezí cca  $\pm 10\%$ . Frekvence v české populaci byly vzhledem k uvedeným shledány jako průměrné.

- ***PLIN (rs1052700)***

Nosičů mutované (T) alely PLIN6 v souboru chlapců bylo o 2,82% více než dívek. TT homozygotů bylo více pouze o 1,95%. Ani u toho polymorfizmu nemá pohlaví vliv na výskyt mutované alely u obézních pacientů ( $p=NS$ ).

Frekvence mutované alely v námi sledovaném souboru je u PLIN6 0,31. Frekvence této alely u dospělých Američanů je 0,36 (Qi et al., 2004). T alela u dětí brazilské národnosti ve věku 7–14 let byla oproti námi zkoumanému souboru naopak v nižším počtu, tedy 0,26 (Deram et al., 2008). U hispánské populace karibského původu byla frekvence pouze 0,22 (Smith et al., 2008). Španělská studie publikovaná Corella et al. (2005) uvádí u obézních pacientů kavkazoidního původu hodnotu až 0,38.

- ***PLIN (rs894160)***

Rozdíly ve frekvencích A alely mezi pohlavími byly u PLIN4 nepatrné. Nosiček mutované alely bylo pouze o 0,36% více oproti chlapcům a AA homozygotních dívek bylo více o 0,4%. Ani u tohoto polymorfizmu nebyla prokázána statistická významnost ( $p=NS$ ).

Nosičů minoritní A alely polymorfizmu PLIN4 bylo ve sledovaném souboru 0,28. Podobná data byla nalezena u amerických žen kavkazoidního původu (Qi et al., 2004), kde byla frekvence A alely 0,299. Dle americké studie Nurses' Health Study (Qi et al., 2008) byla frekvence u těchto obézních a neobézních žen 0,28 a 0,32. U hispánské populace karibského původu byla frekvence 0,27 (Smith et al., 2008). Deram et al. (2008) uvádí frekvenci 0,30 u dětí brazilského původu ve věku 7-14 let, zatímco výskyt A alely u obézních pacientů kavkazoidního původu je 0,24 (Corella et al., 2005).

## **8.2 Vliv vybraných polymorfizmů na antropometrické a biochemické parametry**

Tyto polymorfizmy byly vybrány na základě předešlých studií, které naznačovaly jejich vliv na vznik obezity. Do dnešní doby nebylo provedeno mnoho studií zabývajících se genetickou stránkou obezity u dětí.

- **FABP2 (rs1799883)**

V souladu s našimi výsledky, ve studii Sipiläinen et al. (1997) nebyly u obézních Finů prokázány rozdíly v distribuci pohlaví, věku, BMI, tukuprosté hmoty, procent tělesného tuku, obvodu pasu a WHR mezi Thr homozygoty, heterozygoty a Ala homozygoty. K podobným výsledkům došli i během měření lipidového profilu. Byla nalezena tendence ke zvýšené hladině volných masných kyselin, celkového cholesterolu, VLDL a TAG u Thr homozygotů. Stejně jako v naší studii, kde byla detekována tendence k vyšší hladině celkového cholesterolu, byly výsledky nesignifikantní. Ani de Luis et al. (2006) neobjevili statisticky významné rozdíly mezi genotypy. Také u francouzských Kanadčanů (mužů) se vztah k obezitě nezjistil. Byla potvrzena pouze lehce zvýšená hladina lipidů v krvi u nosičů Thr alely ( $p=0,04$ ) (Berthier et al., 2001). Žádný vliv nebyl nalezen ani u domorodé populace v Chile (Pérez-Bravo et al., 2006).

Ve studii publikované Lara-Castro et al. (2005) byla prokázána signifikantně nižší hodnota viscerální a subkutánní tukové tkáně u nosičů Thr alely u žen kavkazoidního původu ( $p=0,001$ ). V rozporu s tím byly nalezeny v námi sledovaném souboru u Thr homozygotních dívek (AA) vyšší hodnoty procentuálního zastoupení tukové tkáně a obvodu břicha, hodnoty však nebyly statisticky významné ( $p=0,055$  a  $p=0,699$ ).

U AA homozygických dívek byl v naší studii nalezen nižší HOMA-IR, nižší hladiny c-peptidu a inzulínu ( $p=NS$ ). Ačkoli tento fakt nebyl statisticky potvrzen, mohlo by to znamenat, že u nosiček G alely je vyšší riziko rozvoje inzulínové rezistence. U chlapců byly nalezeny též nižší hladiny c-peptidu, HOMA-IR a inzulínu v porovnání s GG homozygoty a vyšší hladiny glukózy u AA homozygotů ( $p=NS$ ). U chlapců ale byly hodnoty méně výrazné a pouze v porovnání AA s GG homozygoty. Riziko rozvoje inzulínové rezistence a diabetu, jak bylo zjištěno v několika studiích (Baier et al., 1995; Albala et al., 2007) nelze potvrdit. Albala et al. (2004) zkoumali vliv polymorfizmu na inzulínovou rezistenci a obezitu u žen. Byla zde nalezena vyšší hladina inzulínu nalačno u Thr homozygotek ve srovnání s ostatními genotypy ( $p \leq 0,05$ ). U dívek v námi sledovaném souboru byla naopak hladina inzulínu u Thr homozygotek nižší, ale statistická významnost se nepotvrdila ( $p=NS$ ).

Stan et al. (2005) publikovali studii zabývající se vlivem polymorfizmu na zvýšené riziko rozvoje syndromu inzulínové rezistence (IRS) u dětí (ve věku 9, 13, 16 let), který je



spojený s dyslipidemií. Byla pozorována odlišnost v efektu FABP2 u statusu syndrom inzulínové rezistence na celkový cholesterol, LDL, TG a inzulin ( $p=0,045$ ;  $0,018$ ;  $0,017$ ;  $0,044$ ). Průměrná koncentrace celkového cholesterolu a LDL u IRS+ byla nižší u Ala homozygotů. V námi sledovaném souboru byly hladiny cholesterolu u Ala homozygotních chlapců nižší ( $p=NS$ ), u Ala homozygotních dívek naopak vyšší ( $p=NS$ ).

- ***PLIN (rs1052700)***

V námi sledovaném souboru byla nalezena asociace s některými sledovanými parametry u obou pohlaví, zatímco studie Deram et al. (2008) nepotvrdila vliv genotypů na žádný z jimi měřených dat u dětí brazilské populace ve věku 7-14 let, ale byl zde nalezen vliv genotypů tohoto polymorfizmu na ztráty hmotnosti během intervence.

Qi et al. (2004) našel asociaci PLIN6 s procentuálním zastoupením tělesného tuku ( $p=0,010$ ) a obvodem pasu ( $p=0,045$ ) u amerických žen. U mužů se žádné signifikantní asociace v této studii nenašly. Byl zkoumán i vliv na biochemické parametry, ale žádná signifikantní asociace nebyla potvrzena. V našem souboru se potvrdil vliv jak u dívek tak u chlapců. U obou pohlaví byla nalezena statisticky významně vyšší hodnota BMI, u dívek dále suprailiackální kožní řasa, u chlapců také Rohrerův index a obvod stehna a z biochemických parametru byla u TT homozygotů nalezena vyšší hodnota c-peptidu. Ze získaných dat autoři Qi et al. usuzují, že ženy jsou více senzitivní k efektu perilipinu než muži. Tento fakt se v našem souboru nepotvrdil, byl prokázán vliv na obě pohlaví. Vzhledem k vysokým hodnotám c-peptidu, inzulínu a HOMA-IR se u TT homozygotních chlapců může rozvinout inzulínová rezistence.

Naopak Soenen et al. (2009) našli u TT homozygotních mužů holandské populace hodnoty BMI nižší oproti AT a AA genotypům. Stejně tak i u hmotnosti, tukové hmoty, obvodu pasu. Tato data jsou opět v rozporu s našimi, jelikož u TT homozygotních mužů byly hodnoty vyšší oproti ostatním genotypům.

Ze zmíněných studií lze usuzovat, že daný polymorfizmus může být ovlivněn původem, rozdílným působením perilipinu u dětí a dospělých a použitím rozdílných statistických metod během hodnocení výsledků.

- **PLIN (rs894160)**

Asociace hodnot sledovaných na začátku pobytu s obezitou byla v našem souboru nalezena pouze u z-skóre obvodu stehna u chlapců ( $p=0,025$ ). U AA homozygotů byla naměřena výrazně větší hodnota oproti GG homozygotům. Na rozdíl od našeho souboru u dětí ve věku 7-14 let žijících v Brazílii nebyla nalezena žádná asociace s bazálními antropometrickými hodnotami. Zato byla nalezena asociace s biochemickými hodnotami. U nosičů A alely brazilského původu byla nalezena vyšší hladina TAG ( $p=0,003$ ), nižší hladina HDL ( $p=0,003$ ), vyšší hladina inzulínu ( $p=0,0034$ ) a HOMA-IR ( $p=0,015$ ) (Deram et al., 2008). Stejně tendence k nalezeným výsledkům studie Deram et al. byly sledovány i v našem souboru, statistická významnost se ale nepotvrdila. S ohledem na biochemické normy měřených parametrů se u těchto dětí nejedná o poruchu lipidového metabolismu ani inzulínovou rezistenci. Tento rozdíl může být zapříčiněn odlišným věkovým rozsahem souboru a odlišným hodnocením genotypů, zatímco v našem souboru byly všechny tři genotypy porovnávány mezi sebou, Deram et al. hodnotili nosiče alely A dohromady, čímž získali i větší skupiny, které mohly porovnat.

Podle studie publikované Corella et al. (2005), jejímž předmětem zájmu byli obézní dospělí jedinci kavkazoidního původu žijících ve Španělsku, je alela A je asociována s nižší bazální tělesnou hmotností u obou pohlaví. I v další studii byla u mužů tělesná váha, BMI, obvod pasu a tělesný tuk signifikantně nižší u nosičů alely A (Soenen et al., 2009). Ani u jednoho pohlaví v námi studovaném souboru tyto asociace zaznamenány nebyly. Vzhledem k malému počtu AA homozygotů může být počet měření nedostačující. Další možností je vliv A alely pouze na dospělé jedince. U francouzských mužů a žen se však asociace tohoto genotypu s obezitou nepotvrdila (Meirhaeghe et al., 2006).

U amerických žen kavkazoidního původu byla nalezena asociace tohoto polymorfizmu s vyšší hladinou LDL cholesterolu u nosiček A alely ( $p=0,021$ ), který v námi sledovaném souboru měřen nebyl, ale hodnoty celkového cholesterolu byly v porovnání s tímto naopak nižší. U mužů v této studii asociace nalezena nebyla (Qi et al., 2004).

U neobézních amerických žen bylo pro nosičky A alely nalezeno riziko diabetu 2. typu (Qi et al., 2008). Právě vyšší hodnoty glykémie, inzulínu, c-peptidu a HOMA-IR u nosiček A alely v našem souboru ( $p=NS$ ), by mohly v pozdějším věku vést i inzulínové rezistenci a rozvoji diabetu.

### 8.3 Vliv vybraných polymorfizmů na úspěšnost redukční terapie

I přes velký počet prováděných studií genetického pozadí obezity je stále málo studií, které se zabývají vlivem kandidátních genů na úspěšnost redukční terapie u obézních, především dětí.

- ***FABP2* (rs1799883)**

U tohoto polymorfizmu nebyly v naší práci nalezeny žádné statisticky významné rozdíly mezi genotypy v odpovědi na redukční terapii. Na základě předešlých studií byly očekávány rozdíly v poklesu některých parametrů mezi alelami.

Levy et al. (2001) prokázali, že Thr alela hraje důležitou roli v asimilaci mastných kyselin z přijaté potravy v tenkém střevě *in vivo*: Thr alela byla asociována se zvýšenou sekrecí nově esterifikovaných triglyceridů. Agren et al. (2001) se zabývali rozdílností v postprandiální odpovědi jedinců odlišných genotypů na příjem tuků. Po orálním zátěžovém tukovém testu byla u Thr homozygotů nalezena vyšší hladina 14-18C mastných kyselin v chylomikronech a VLDL. Pratley et al. (2000) zjistil, že u Thr homozygotů dochází po příjmu smíšeného jídla k vyšší a prodloužené odpovědi na příjem tuků *in vivo*. Vzhledem k tomuto zjištění by bylo vhodné během redukční terapie více omezovat příjem tuků u Thr homozygotů.

Studii, zabývající se vlivem polymorfizmu ve vztahu k odezvě obézních nedibetických dospělých jedinců žijících ve Španělsku na nízkokalorickou dietu a cvičení publikoval de Luis et al. (2006). Potvrdil, že u nosičů mutantní alely (Thr) došlo k signifikantnímu poklesu BMI, váhy, obvodu pasu, systolického tlaku a hladiny glukózy, u Ala homozygotů byl zaznamenán signifikantní pokles též BMI, váhy a obvodu pasu, dále tukové hmoty, LDL cholesterolu a leptinu, i když bazální hodnoty u obou skupin nosičů statisticky významně nelišily. Vliv diety a cvičení byl zkoumán také u japonských žen (Takakura et al., 2005). U nosiček Thr alely byl zaznamenán signifikantně větší obvod pasu po intervenci oproti Ala homozygotním ženám. Tudíž jsou tyto ženy více rezistentní ke ztrátám tukové hmoty. Ačkoli v námi sledovaném souboru se tyto předpoklady statisticky neptvrdily ( $p=NS$ ), byly poklesy tukové hmoty a některých obvodových charakteristik u Thr homozygotních dívek menší oproti nosičkám Ala alely.

Další studie, publikovaná de Luis et al. (2008) zkoumala vliv dvou odlišných diet (s nízkým obsahem tuku, či s nízkým obsahem cukru) na účinnost redukce hmotnosti. Byly nalezeny pouze signifikantně nižší hladiny leptinu u nosičů Ala alely u obou diet. U první i druhé diety došlo u všech genotypů k poklesu BMI, váhy a obvodu pasu ( $p=NS$ ). I v našem sledovaném souboru došlo k poklesu zmíněných parametrů, rozdílnost mezi genotypy prokázána nebyla.

Riziko rozvoje inzulínové rezistence u nosičů Thr již bylo prokázáno. Marín et al. (2005) se zabýval změnami inzulínové senzitivity v závislosti na typu přijatých tuků v potravě u tohoto polymorfizmu. Inzulínová senzitivita poklesla u jedinců s Thr alelou pokud dietu s vysokým obsahem nasycených mastných kyselin nahradila dieta s vysokým obsahem mononeasycených mastných kyselin nebo dieta s nízkým obsahem tuků a vysokým obsahem cukrů. Ačkoli v našem sledovaném souboru k signifikantnímu poklesu HOMA-IR nedošlo, je úprava dietních zvyklostí jedním z možných léčebných postupů u obézních jedinců s tímto polymorfizmem.

- ***PLIN (rs1052700)***

Statisticky významné rozdíly antropometrických parametrů byly nalezeny u chlapců i dívek. U TT homozygotních dívek byly nalezeny menší ztráty hodnot PROT<sub>M</sub> ( $p=0,037$ ) a FM ( $p=0,073$ ) a naopak došlo k výraznějšímu úbytku FFM ( $p=0,069$ ). Též u TT homozygotních chlapců došlo k výraznějšímu úbytku FFM ( $p=0,031$ ). U TT homozygotních chlapců byl prokázán i vliv na biochemické parametry. Výrazně se snížily hladiny inzulínu ( $p=0,014$ ) a došlo k poklesu HOMA-IR ( $p=0,017$ ).

První studie, která prokázala, že varianta PLIN6 má lepší odezvu na intervenci u obézních dětí byla publikovaná Deram et al. (2008). Bylo dokázáno, že adolescentní pacienti ve věku 7-14 let (data hodnocena dohromady u obou pohlaví) s T alelou měli po intervenci větší ztrátu hmotnosti ( $P=0,002$ ), BMI z-skóre ( $p=0,003$ ) a také obvod pasu ( $P=0,05$ ), nižší inzulín nalačno ( $p=0,02$ ) a nižší HOMA-IR ( $p=0,012$ ). Jelikož byla naměřená data u chlapců a dívek hodnocena dohromady, nelze objektivně usoudit, zda by byly nalezeny stejné výsledky u biochemických parametrů i u samotných dívek, nebo zda by se potvrdil stejný vztah jako v našem sledovaném souboru, tedy že by se detekovala asociace pouze u chlapců. Vztah antropometrických parametrů k daným genotypům byl

ovšem nalezen u obou pohlaví a souhrnně lze říci, že u TT homozygotů dochází k výraznějším ztrátám hmotnosti a dalších hodnot během intervence a naopak nosiči A alely jsou k úbytkům více rezistentní.

Podle studie Soenen et al. (2009) byla zjištěna u TT homozygotních mužů absolvujících VLCD (very low calory diet) nižší tělesná hmotnost a tělesný tuk po intervenci. U žen tyto výsledky potvrzeny nebyly. Tato studie potvrzuje zřejmý vliv na větší ztráty hmotnosti během redukční terapie u mužů a v našem sledovaném souboru i chlapců. U dívek není vliv jednoznačný, jelikož Soenen et al. u dívek asociaci nenalezl a i v našem sledovaném souboru byl nalezen pouze jeden statisticky signifikantní výsledek (PROTM  $p=0,037$ ).

- ***PLIN (rs894160)***

Zatímco u dívek byl prokázán vliv genotypu na úspěšnost redukční terapie - dívky s genotypem AA jsou pravděpodobně více rezistentní ke ztrátám tukové hmoty, u chlapců tento vztah potvrzen nebyl. U AA dívek došlo k nižšímu úbytku TukM ( $p=0,003$ ), stejně tak PROTМ ( $p=0,009$ ), nižšímu FMI ( $p=0,003$ ), FFMI ( $p=0,006$ ) a FM ( $p=0,028$ ) a KBICB ( $p=0,007$ ). U chlapců se jevila naopak opačná tendence těchto parametrů, avšak nesignifikantní. Nejmenší ztráty u chlapců byly u GG homozygotů, největší u AA homozygotů.

Další studie, jejímž předmětem byly děti (7-14 let), potvrdila vliv pouze na HDL cholesterol (Deram et al., 2008). Jiná signifikantní asociace nalezena po intervenci nebyla. Tento rozdíl může být zapříčiněn odlišným hodnocením dat ve studii Deram et al. Data nebyla hodnocena zvlášť u chlapců a dívek, a protože se v souboru nacházelo více dívek (156 vs. 78), mohlo dojít ke zkreslení výsledků této studie.

Podle jednoleté studie publikované Corella et al. (2005) byly nalezeny interakce mezi tímto polymorfizmem a ztrátou hmotnosti u dospělých pacientů kavkazoidního původu léčených po jeden rok nízkokalorickou dietou. Bylo prokázáno, že A alela má dominantní efekt, jelikož nebyly nalezeny signif. rozdíly mezi AA a AG genotypem. Dieta zaznamenala signifikantní pokles váhy u GG ( $z\ 114,3 \pm 3,9\ \text{kg}$  na  $105,5 \pm 3,5\ \text{kg}$  za 1 rok), naopak A alela neukázala signifikantní změny ve váze (ze  $105,0 \pm 4,6\ \text{kg}$  na  $104,3 \pm 4,4\ \text{kg}$

za 1 rok). Z toho vyplývá, že nosiči A alely jsou rezistentní ke ztrátě hmotnosti během léčby. Tento trend je v souladu s našimi výsledky, ovšem u studie Corella et al. nebyly nalezeny signifikantní rozdíly mezi pohlavími a tudíž byla data hodnocena dohromady, zatímco v našem souboru byla asociace potvrzena pouze u dívek.

K rozdílným výsledkům došli ve studii Soenen et al. (2009), jelikož u žen s alelou A došlo k výraznějším ztrátám hmotnosti a tukové hmoty. U mužů, nosičů A alely, absolvujících VLCD byla tělesná váha, BMI, obvod pasu, tělesný tuk a koncentrace leptinu signifikantně nižší nejen při prvním měření, ale také během celé intervence. V našem souboru se tato fakta statisticky potvrdit nepodařilo.

Na základě výsledků naší studie provedené na českých dětech by bylo možné doporučit před zahájením intervenčního programu genetické vyšetření námi sledovaných polymorfizmů rs1052700 a rs894160. Vzhledem k menšímu poklesu procentuálního podílu tuku u TT homozygotních dívek ( $p=0,037$ ) polymorfizmu rs1052700 oproti ostatním genotypům a vyšším bazálním hodnotám BMI ( $p=0,036$ ) a KSUPB ( $p=0,040$ ) lze doporučit, aby k těmto dívkám bylo během redukční terapie pro dosažení požadovaného cíle přistupováno přísněji, s větší intenzitou cvičebního programu a větším omezením energetického příjmu. U TT homozygotních chlapců došlo během redukčního programu k vyšším úbytkům tukuprosté hmoty. Na základě toho lze doporučit, aby tito chlapci během intervence absolvovali intenzivnější cvičební program, zaměřený také na silový trénink. U AA homozygotních dívek polymorfizmu rs894160 byla prokázána rezistence k úbytkům tukové hmoty během intervence, konkrétně u parametrů TUKM ( $p=0,003$ ), PROT M ( $p=0,009$ ), FMI ( $p=0,003$ ), FFMI ( $p=0,006$ ), FM ( $p=0,028$ ). S ohledem na toto zjištění by měly dívky absolvovat radikálnější terapii a hlídat si svůj energetický příjem i mimo intervenci. U chlapců vliv tohoto polymorfizmu potvrzen nebyl a nelze proto navrhnout zvláštní opatření. Také u polymorfizmu rs1799883 nebyl prokázán vliv na úspěšnost redukční terapie. Vzhledem ke zjištěním předešlých studií lze pouze doporučit, aby nosiči Thr alely omezili příjem tuků, především těch, obsahujících MK s dlouhým řetězcem.

## 9 ZÁVĚR

Tématem diplomové práce bylo studium genetických příčin obezity. Tato práce je výjimečná v tom, že nezkoumá vliv vybraných polymorfizmů u dospělých jedinců, nýbrž u dětí a adolescentů české populace ve věku 7–18 let.

Hlavním cílem bylo provést genotypizaci vybraných polymorfizmů u obézních dětí a adolescentů a prokázat jejich vliv na antropometrické parametry. Dalším cílem bylo zjistit, zda rozdíly během redukční terapie mezi nosiči daných alel jsou statisticky významné a potvrdit tak jejich vliv na úspěšnější redukci hmotnosti, či naopak rezistenci ke ztrátám na váze. Vytyčené cíle byly splněny. Byla provedena detekce SNPs a zjištěn vliv genotypů na naměřené parametry. Dále bylo provedeno statistické vyhodnocení vlivu genotypů na úspěšnost redukční terapie. Jelikož byly v dřívějších studiích nalezeny rozdíly vlivu jednotlivých alel u mužů a žen, byla pohlaví hodnocena zvlášť.

Vliv polymorfizmu rs1799883 genu *FABP2* na bazální antropometrické parametry ani vliv na úspěšnost redukční terapie potvrzen nebyl.

Naopak u polymorfizmu rs1052700 genu *PLIN* byla asociace s bazálními antropometrickými parametry potvrzena. U obou pohlaví byly zjištěny významně vyšší hodnoty BMI Z-skóre u TT genotypu (♂  $p=0,032$ , ♀  $p=0,036$ ), u dívek také vyšší hodnota suprailiackální kožní řasy ( $p=0,04$ ). U chlapců dále vyšší z-skóre Rohrerova indexu ( $p=0,008$ ) a gluteálního obvodu stehna ( $p=0,015$ ). Rozdílný vliv redukční terapie na antropometrické parametry byl u dívek nalezen u procentuálního zastoupení tuku v těle. U TT homozygotek byly zaznamenány výrazně nižší úbytky oproti AA a AT genotypům ( $p=0,037$ ). U chlapců byl zaznamenán větší pohles hladiny inzulínu ( $p=0,014$ ) a HOMA-IR ( $p=0,017$ ) a tukuprosté hmoty ( $p=0,031$ ). U dívek se vliv na změny biochemických parametrů během redukční terapie nepotvrdily.

Vliv *PLIN* polymorfizmu rs894160 na bazální antropometrické a biochemické hodnoty nebyl výrazný. Pouze u AA homozygotních chlapců byly detekovány vyšší hodnoty z-skóre obvodu stehna oproti AG a GG genotypům ( $p=0,025$ ), ale vliv na redukční terapii potvrzen nebyl. U AA homozygotních dívek byla nalezena rezistence k

poklesu měřených hodnot během redukční terapie. Signifikantně byl tento vztah potvrzen u parametrů procentuálního ( $p=0,009$ ) a celkového ( $p=0,003$ ) podílu tuku v těle, kožní řasy nad bicepsem ( $p=0,007$ ), tukové hmoty ( $p=0,028$ ), FMI ( $p=0,003$ ) a FFMI ( $p=0,006$ ).

Některé prezentované závěry jsou v souladu s již publikovanými výsledky, jiné se potvrdit nepodařilo. Vzhledem k malým počtům homozygotních nosičů minoritních alel by bylo vhodné rozšířit soubor a využít jiných statistických metod, které by například umožnily odhalit možné interakce s dalšími faktory.



## **10 SEZNAM ZKRATEK**

A	báze adenin
AC	adipocyt
ACTH	adrenokortikotropní hormon
Ala	alanin
ATP	adenosin trifostát
BMI	body mass index
bp	páry bazí
C	báze cytosin
DAG	diacylglycerol
dH <sub>2</sub> O	destilovaná voda
DM2	diabetes mellitus 2. Typu
DNA	deoxyribonukleová kyselina
dNTP	deoxyribonukleotid trifostát
EDTA	kyselina ethylendiamintetraoctová
EHIS	Evropské výběrové šetření o zdravotním stavu (European Health Interview Survey)
EtBr	ethidium bromid
FABP2	protein vázající mastné kyseliny (fatty acid binding protein 2)
G	báze guanin
gDNA	genomická deoxyribonukleová kyselina

HDL	lipoprotein o vysoké hustotě (high-density lipoprotein)
HDP	hrubý domácí produkt
HOMA-IR	homeostatický model inzulínové rezistence (homeostasis model assessment for insulin resistance)
IGF2	inzulinu podobný růstový faktor (insulin-like growth factor 2)
IOTF	International Obesity Task Force
LDL	lipoprotein o nízké hustotě (low-density lipoprotein)
LPL	lipoproteinová lipáza
MAG	monocylglycerol
MK	masné kyseliny
mRNA	mediátorová ribonukleová kyselina (messenger RNA)
NEFA	neesterifikované masné kyseliny (nonesterified fatty acid)
PCR	polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)
PLIN	perilipin
RFLP	polymorfismus délky restričních fragmentů (restriction fragment length polymorphism)
SDS	dodecylsulfát sodný
SNP	jednonukleotidový polymorfismus (single nucleotid polymorfism)
T	báze thymin
TAG	triacylglycerol
TBE	Tris- borát EDTA
Thr	threonin
UV	ultrafialové záření

VLCD	velice nízkokalorická dieta (very low calory diet)
VLDL	lipoprotein o velmi nízké hustotě (very low-density lipoprotein)
WHO	světová zdravotnická organizace (World health organization)
WHR	poměr obvodu pasu a boků (waist to hip ratio)

## **11 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY**

- Agren J. J., Vidgren H. M., Laakso M., Uusitupa M. I. (2001) *Postprandial response of individuals fatty acid in subjects homozygous for the threonine- or alanine- encoding allele in codon 54 of the intestinal fatty acid binding protein 2 gene.* Am J Clin Nutr 73:31-35.
- Ahima, R. S., Saper, C. B., Flier, J. S., Elmquist, J. K. (2000) *Leptin regulation of neuroendocrine systems.* Front Neuroendocrinol 21:263–307.
- Ahmadian M., Duncan R. E., Jaworski K., Sarkadi-Nagy E., Sul H. S. (2007) *Triacylglycerol metabolism in adipose tissue.* Future Lipidol 2:229–237.
- Ahmadian M., Duncan R. E., Sul H. S. (2009) *Skinny of fat metabolism: Lipolysis and fatty acid utilization.* Trends Endocrinom Metab 20(9):424-428.
- Ahmadian M., Wang Y., Sul H. S. (2010) *Medicine in focus: Lipolysis in adipocytes.* Int J Biochem Cell Biol 42:555-559.
- Albala C., Santos J. L., Cifuentes M., Villarroel A. C., Lera L, Liberman C., Angel B., Pérez-Bravo F. (2004) *Intestinal FABP2 A54T Polymorphism: Association with insulin resistance and obesity in women.* Obesity Research 12(2):340-345.
- Albala C., Villarroel A., Santos J. L., Angel B., Lera L., Liberman C., Sanchez H., Pérez-Bravo F. (2007) *FABP2 Ala54Thr polymorphism and diabetes in Chilean elders.* Diabetes Res Clin Pract 77(2):245-50.
- Antrax J., Hilliou F., Redziniak G., Pairault J. (1989) *Decrease biosynthesis of actin and cellular fibronectin during adipose conversion of 3T3-F442A cells. Reorganization of the cytoarchitecture and extracellular matrix fibronectin.* Biol Cell 66:247-254
- Arch J. R. S. (2005) *Central regulation of energy balance: inputs, outputs and leptin resistance.* Proc Nutr Soc 64:39–46.
- Badman M. K., Flier J. S. (2005) *The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars.* Science 307:1909–1914.

- 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. (1995) *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 95:1281-1287.
- Barsh G. L., Farooqi I. S., O'Rahilly S. (2000) *Genetics of body-weight regulation.* Nature 404:644-651.
- Bays H. E., González-Campoy J. M., Bray G. A., Kitabchi A. E., Bergman D. A., Schorr A. B., Rodbard H. W., Henry R. R. (2008) *Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity.* Expert Rev Cardiovasc Ther 6(3):343-68.
- Bertagna X. (1994) *Proopiomelanocortin-derived peptides.* Endocrinol Metab Clin North Am 23(3):467-85.
- Berthier M. T., Couillard Ch., Prud'homme D., Nadeau A., Bergeron J., Tremblay A., Després J. P., Vohl M. C. (2001) *Effects of the FABP2 A54T mutation on triglyceride metabolism of visceraly obese men.* Obesity research 9(11):668-675.
- Blakemore A. I. F., Froguel P. (2008) *Is obesity our genetic legacy?* J Clin Endocrinol Metab 93(11):S51-S56.
- Blanchette-Mackie E. J., Dwyer N. K., Barber T., Coxey R. A., Takeda T., Rondinone C. M., Theodorakis J. L., Greenberg A. S., Londos C. (1995) *Perilipin is located on the surface layer of intracellular lipid droplets in adipocytes.* J Lipid Res 36:1211-1226.
- Brasaemle D. L. (2007) *Thematic review series: adipocyte biology. The perilipin family of structural lipid droplet proteins: stabilization of lipid droplets and control of lipolysis.* J Lipid Res 48:2547-2559.
- Carlsson M., Orho-Melander M., Hedenbro J., Almgren P., Groop L. C. (2000) *The T54 allele of the intestinal fatty acid-binding protein 2 is associated with a parental history of stroke.* J Clin Endocr Metab 85:2801-2804.
- Castro, M. G. and Morrison, E. (1997) *Posttranslational processing of proopiomelanocortin in the pituitary and in the brain.* Crit Rev Neurobiol 11(1):35-57.

- Clement K., Vaisse C., Lahlou N., Cabrol S., Pelloux V., Cassuto D., Gormelen M., Dina C., Chambaz J., Lacorte J. M., Basdevant A., Bougneres P., Lebouc Y., Froguel P., Guy G. B. (1998) *A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction*. Nature 392:398–401.
- Corella D., Qi L., Sorlí J. V., Godoy D., Portolés O., Coltell O., Greenberg A. S., Ordovas J. M. (2005) *Obese subject carrying the 11482G>A polymorphism at the perilipin locus are resistant to weight loss after dietary energy restriction*. J Clin Endocrinol Metab 90:5121-5126.
- Cowley M. A., Smart J. L., Rubinstein M., Cerdan M. G., Diano S., Horvath T. L., Cone R. D., Low M. J. (2001) *Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus*. Nature 411:480-4.
- De Luis D. A., Aller R., Izaola O., Gonzales Sagrado M., Conde R. (2006) *Influence of ALA54THR polymorphism of fatty acid binding protein 2 on lifestyle modification response in obese subject*. Ann Nutr Metab 50:354-360.
- De Luis D. A., Aller R., Izaola O., Gonzales Sagrado M., Conde R. (2008) *Influence of Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein 2 on weight loss and insulin levels secondary to two hypocaloric diets: A randomized clinical study*. Diab Res Clin Pract 82(1):113-8.
- Deram S., Nicolau Ch. Y., Perez-Martinez P., Guazzelli I., Halpern A., Wajchenberg B. L., Ordovas J. M., Villares S. M. (2008) *Effects of perilipin (PLIN) gene variation on metabolic syndrome risk and weight loss in obese children and adolescent*. J Clin Endocrinol Metab 93(12):4933-4940.
- Dhalla A. K., Chisholm J. W., Reaven G. M., Belardinelli L. (2009) *A1 adenosine receptor: role in diabetes and obesity*. Handb Exp Pharmacol 193:271–295.
- Donohoe C. L., Doyle S. L., Reynolds J. V. (2011) *Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk*. Diabetol Metab Syndr 3:12.
- Duggirala R., Blangero J., Almasy L., Dyer T. D., Williams K. L., Leach R. J., O’Connell P., Stern M. P. (2000) *A major susceptibility locus influencing plasma triglyceride*

*concentrations is located on chromosome 15q in mexican americans. Am J Hum Genet* 66:1237-1245.

Faber B. C., Cleutjens K. B., Niessen R. L., Aarts P. L., Boon W., Greenberg A. S., Kitslaar P. J., Tordoir J. H., Daemen M. J. (2001) *Identification of genes potentially involved in rupture of human atherosclerotic plaques. Circ Res* 89:547-554

Finkelstein E. A., Trogon J. G., Cohen J. W., Dietz W. (2009) *Annual medicinal spending attributable to obesity: payer – and service-specific estimates. Health Aff (Millwood)* 285:w822-31.

Forcheron F., Legedz L., Chinetti G., Feugier P., Letexier D., Bricca G., Beylot M. (2005) *Genes of cholesterol metabolism in human atheroma: overexpression of perilipin and genes promoting cholesterol storage and repression of ABCA1 expression. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:1711-1717.

Fricke K., Heitland A., Maronde E. (2004) *Cooperative activation of lipolysis by protein kinase A and protein kinase C pathways in 3T3-L1 adipocytes. Endocrinology* 145:4940-4947.

Froguel P., Boutin P. (2001) *Genetics of Pathways Regulating Body Weight in the Development of Obesity in Humans. Exp Biol Med* 226(11):991–996.

Garcia A., Subramanian V., Sekowski A., Bhattacharyya S., Love M. W., Brasaemle D. L., (2004) *The amino and carboxyl termini of perilipin A facilitate the storage of triacylglycerols. J Biol Chem* 279:8409–8416.

Gavrilova O., Marcus-Samuels B., Graham D., Kim J. K., Shulman G. I., Castle A. L., Vinson C., Eckhaus M., Reitman M. L. (2000) *Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. J Clin Invest* 105:271–278.

Greenberg A. S., Egan J. J., Wek S. A., Garty N. B., Blanchette-Mackie E. J., Londos C. (1991) *Perilipin, a major hormonally regulated adipocyte specific phosphoprotein associated with the periphery of lipid storage droplet. J Biol Chem* 266:11341-11346.

Greenberg A. S., Egan J. J., Wek S. A., Moos M. C. Jr., Londos C., Kimmel A. R. (1993) *Isolation of cDNAs for perilipins A and B: sequence and expression of lipid droplet-associated proteins of adipocytes. Proc Nat Acad Sci* 90:12035-12039.

- Grégoire F., Genart C., Hauser N., Remacle C. (1991) *Glucocorticoids induce a drastic inhibition of proliferation and stimulate differentiation of adult rat fat cell precursors*. *Exp Cell Res* 196(2):270-8.
- Gunay-Aygun M., Cassidy S. B., Nicholls R. D. (1997) *Prader-Willi and other syndromes associated with obesity and mental retardation*. *Behav Genet* 27(4):307-24.
- Hainer V., Bendlová B. (2004) *Etiopatogeneze obezity*. In V. Hainer a kol. (Eds.), *Základy klinické obezitologie* (s. 277-281). Praha: Grada Publishing.
- Halberg N., Wernstedt I., Scherer P. E., (2008) *The adipocytes as an endocrine cell*. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 37:753 – 768.
- Havel P. J. (2004) *Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism*. *Diabetes* 53:143-151.
- Hegele R. A., Harris, S. B., Hanley, A. J. G., Sadikian, S., Connelly, P. W., Zinman, B. (1996) *Genetic variation of intestinal fatty acid-binding protein associated with variation in body mass in aboriginal Canadians*. *J Clin Endocr Metab* 81: 4334-4337.
- Heisler L. K., Cowley M. A., Tecott L. H., Fan W., Low M. J., Smart J. L., Rubinstein M., Tatro J. B., Marcus J. N., Holstege H., Lee C. E., Cone R. D., Elmquist J. K. (2002) *Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine*. *Science* 297:609-11.
- Haemmerle G., Zimmermann R., Strauss J. G., Kratky D., Riederer M., Knipping G., Zechner R. (2002) *Hormone-sensitive lipase deficiency in mice changes the plasma lipid profile by affecting the tissue-specific expression pattern of lipoprotein lipase in adipose tissue and muscle*. *J Biol Chem* 277(15):12946-52.
- Chagnon Y. C., Borecki I. B., Pérusse L., Roy S., Lacaille M., Chagnon M., Ho-Kim M. A., Rice T., Province M. A., Rao D. C., Bouchard C. (2000) *Genome-wide search for genes related to the fat-free body mass in the Quebec family study*. *Metabolism* 49(2):203-207.
- Jackson R. S., Creemers J. W., Ohagi S., Raffin-Sanson M. L., Sanders L., Montague C. T., Hutton J. C., O'Rahilly S. (1997) *Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene*. *Nat Genet* 16:303–306.



- Jaworski K., Sarkadi-Nagy E., Duncan R. E., Ahmadian M., Sul H. S. (2007) *Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 293:G1–4.
- Jenkins C. M., Mancuso D. J., Yan W., Sims H. F., Gibson B., Gross R. W. (2004) *Identification, cloning, expression, and purification of three novel human calcium-independent phospholipase A2 family members possessing triacylglycerol lipase and acylglycerol transacylase activities*. J Biol Chem 279:48968–48975.
- Kern P. A., Di Gregorio G., Rassouli N., Ranganathan G. (2004) *Perilipin expression in human adipose tissue is elevated with obesity*. J Clin Metab 89:1352-1358.
- Keskin M., Kurtoglu S., Kendirci M., Atabek E., Yazici C. (2004) *Homeostasis model assessment is more reliable than fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescent*. Pediatrics 115(4):e500-3.
- Knowler W. C., Pettitt D. J., Saad M. F., Bennett P. H., (1990) *Diabetes mellitus in the Pima Indians. Incidence, risk factor and pathogenesis*. Diabetes Metab Rev 6:1-27.
- Krude H., Biebermann H., Luck W., Horn R., Brabant G., Gruters A. (1998) *Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans*. Nat Genet 19:155–157.
- Kurtoglu S., Hatipoglu N., Mazicioglu M., Kendirci M., Keskin M., Kondolot M. (2010) *Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal period*. J Clin Res Endo 2(3):100-106.
- Lara-Castro C., Hunter G. R., Lovejoy C., Gower B. A., Fernández J. R. (2005) *Association of the intestinal fatty acid-binding protein Ala<sup>54</sup>Thr polymorphism and abdominal adipose tissue in african-american and caucasian women*. J Clin Endocrinol Metab 90(2):1196-1201
- Levy E., Ménard D., Delvin E., Stan S., Mitchell G., Lambert M., Ziv E., Feoli-Fonseca J. C., Seidman E. (2001) *The polymorphism at codon 54 of the FABP2 gene increases fat absorption in human intestinal explants*. J Biol Chem 276(43):39679-39684.

- Londos C., Gruia-Gray J., Brasaemle D. L., Rondinone C. M., Takeda T., Dwyer N. K., Barber T., Kimmel A. R., Blanchette-Mackie E. J. (1996) *Perilipin: possible roles in structure and metabolism of intracellular neutral lipids in adipocytes and steroidogenic cell*. Int J Obes Relat Metab Disord 20:97-101.
- Londos C., Brasaemle D. L., Schulz C. J., Adler-Wailes D. C., Levin D. M., Kimmel A. R., Rondinone C. M. (1999) *On the control of lipolysis in adipocytes*. Ann NY Acad Sci 892:155-168.
- Loos R. J. F. (2009) *Recent progress in the genetics of common obesity*. Br J Clin Pharmacol 68(6):811-29.
- Lowe, J. B., J. C. Sacchettini, M. Laposata, J. J. McQuillan, and J. I. Gordon. (1987) *Expression of rat intestinal fatty acid-binding protein in Escherichia coli*. J Biol Chem 262:5931-5937.
- Marín C., Pérez-Jiménez F., Gómez p., Delgado J., Paniagua J. A., Lozano A., Cortés B., Jiménez-Gómez Y., Gómez M. J., López-Miranda J. (2005) *The Ala54Thr polymorphism of the fatty acid-binding protein 2 gene is associated with a change in insulin sensitivity after a change in the type of dietary fat*. Am J Clin Nutr 82(1):196-200
- Martinez-Botas J., Anderson J. B., Tessier D., Lapillonne A., Chang B H., Quast M. J., Gorenstein D., Chen K. H., Chan L. (2000) *Absence of perilipin results in leanness and reverses obesity in *Lepr*<sup>(db/db)</sup> mice*. Nat Genet 26:474-479.
- Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S., Naylor B. A., Treacher D. F., Turner R. C. (1985) *Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia 28:412-419.
- Meirhaeghe A., Thomas S., Ancot F., Cottel D., Arveiler D., Ferrieres J., Amouyel P. (2006) *Study of the impact of perilipin polymorphisms in a French population*. J Negat Results Biomed 5:10.
- Montague C. T., Farooqi I. S., Whitehead J. P., Soos M. A., Rau H., Wareham N. J., Sewter C. P., Digby J. E., Mohammed S. N., Hurst J. A., Cheetham C. H., Earley A. R., Barnett A. H., Prins J. B., O'Rahilly S. (1997) *Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans*. Nature 387:903-908

- Mora S., Pessin J. E. (2002) *An adipocyte view of signaling and intracellular trafficking*. *Diabetes Metab Res Rev* 18:345-356.
- Mori Y., Otabe S., Dina C., Yasuda K., Populaire C., Lecoeur C., Vatin V., Durand E., Hara K., Okada T., Tobe K., Boutin P., Kadowaki T., Froguel P. (2002) *Genome-wide search for type 2 diabetes in Japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q, and 20q and identifies two new candidate Loci on 7p and 11p*. *Diabetes* 51:1247-1255.
- Mottaqui-Tabar S., Rydén M., Löfgren P., Faulds G., Hoffstedt J., Brookes A. J., Andersson I., Arner P., (2003) *Evidence for an important role of perilipin in the regulation of human adipocytes lipolysis*. *Diabetologia* 46(6):789-797.
- Müller-Riemenschneider F., Reinhold T., Berghöfer A., Willich S. N. (2008) *Health-economic burden of obesity in Europe*. *Eur J Epidemiol* 23(8):499-509.
- Nakanishi S., Yamane K., Kamei N., Okubo M., Kohno N. (2004) *The effect of polymorphism in the intestinal fatty acid-binding protein 2 gene on fat metabolism is associated with gender and obesity amongst non-diabetic Japanese-Americans*. *Diabetes Obes Metab* 6(1):45-49.
- Nishiu J., Tanaka T., Nakamura Y. (1998) *Isolation and chromosomal mapping of the human homolog of perilipin (PLIN), a rat adipose tissue-specific gene, by differential display method*. *Genomics* 48: 254-257.
- Otto B., Spranger J., Benoit S. C., Clegg D. J., Tschop M. H. (2005) *The many faces of ghrelin: new perspectives for nutrition research?* *Br J Nutr* 93:765–771.
- Pérez-Bravo F., Fuentes M., Angel B., Sanchez E., Carrasco E., Santos J. L., Lera L., Albala C. (2006) *Lack of association between the fatty acid binding protein 2 (FABP2) polymorphism with obesity and insulin resistance in two aboriginal population from Chile*. *Acta Diabetol* 43:93-98.
- Petersen K. F., Oral E. A., Dufour S., Befroy D., Ariyan C., Yu C., Cline G. W., DePaoli A. M., Taylor S. I., Gorden P., Shulman G. I. (2002) *Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy*. *J Clin Invest* 109:1345–1350.

- Porte Jr. D., Baskin D. G., Schwartz M. W. (2005) *Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from C. elegans to humans*. *Diabetes* 54:1264–1276.
- Pratley R. E., Baier L., Pan D. A., Salbe A. D., Storlien L., Ravussin E., Bogardus C. (2000) *Effects of an Ala54Thr polymorphism in the intestinal fatty acid-binding protein on responses to dietary fat in humans*. *J Lipid Res* 41:2002-2008.
- Provazník K., Komárek L. a kol. (2004) *Manuál prevence v lékařské praxi*. FORTUNA, ISBN 80-7168-942-4.
- Qi L., Shen H., Larson I., Schaefer E. J., Greenberg A. S., Tregouet D. A., Corella D., Ordovas J. M. (2004) *Gender-specific association of perilipin gene holotype with obesity risk in a white population*. *Obesity research* 12:1758-1765.
- Qi L., Zhang C., Greenberg A., Hu F. B. (2008) *Common variation in perilipin gene, central obesity, and risk of type 2 diabetes in US women*. *Obesity* 16(5):1061-5
- Rajala M. W., Scherer P. E. (2003) *Minireview: The adipocyte-- at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis*. *Endocrinology* 144(9):3765-73.
- Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y. C., Weisnagel S. J., Argyropoulos G., Walts B., Perusse L., Bouchard C. (2006) *The human obesity gene map: the 2005 update*. *Obes Res* 14:529–644.
- Saper C. B., Chou T. C., Elmquist J. K. (2002) *The need to feed: homeostatic and hedonic control of rating*. *Neuron* 36:199-211.
- Servetnick D. A., Brasaemle D. L., Gruia-Gray J., Kimmel A. R., Wolff J., Londos C. (1995) *Perilipins are associated with cholesteryl ester droplets in steroidogenic adrenal cortical and Leydig cells*. *J Biol Chem* 270:16970-16973.
- Schwartz M. W., Woods S. C., Porte D. Jr., Seeley R. J., Baskin D. G. (2000) *Central nervous system control of food intake*. *Nature* 404:661-71.
- Sipiläinen R., Uusitupa M., Heikkinen S., Rissanen A., Laakso M. (1997) *Variants in the human intestinal fatty acid binding protein 2 gene in obese subject*. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2629-2632.

Smith C. E., Tucker K. L., Yiannakouris N., Garcia-Bailo B., Mattei J., Lai Ch-Q., Parnell L. D., Ordovas L. M. (2008) *Perilipin polymorphism interacts with dietary carbohydrates to modulate anthropometric traits in hispanic of caribbean origin*. J Nutr 138:1852-1858.

Soenen S., Mariman E. C. M., Vogels N., Bouwman F. G., den Hoed M., Brown L., Westerterp-Plantenga M. S. (2009) *Relationship between perilipin gene polymorphism and body weight and body composition during weight loss and weight maintenance*. Physiology & Behavior 96:723-728.

Spiegelman B. M., Ginty C. A. (1983) *Fibronectin modulation of cell shape and lipogenic gene expression in 3t3-adipocytes*. Cell 35:657-666.

Stan S., Lambert M., Delvin E., Paradis G., O'loughlin J., Hanley J. A., Levy E. (2005) *Intestinal fatty acid binding protein and microsomal triglyceride transfer protein polymorphism in French-Canadian youth*. J Lipid Res 46(2):320-327.

Sucharda P. (2008) *Obezita a metabolický syndrom: on syndromu inzulínové rezistence k „syndromu centrální obezity“?* Interní Med 10(4):165-166.

Svačina Š. a kol. (2008) *Klinická dietologie*. GRADA, ISBN 978-80-247-2256-6.

Sztalryd C., Xu G., Dorward H., Tansey J. T., Contreras J. A., Kimmel A. R., Londos C. (2003) *Perilipin A is essential for the translocation of hormone-sensitive lipase during lipolytic activation*. J Cell Biol 161:1093-1103.

Tai E. S., Ordovas J. M., (2007) *The role of perilipin in human obesity and insulin resistance*. Curr Opin Lipidol 18:152–156.

Takakura Y., Yoshioka K., Umekawa T., Kogure A., Toda H., Yoshikawa T., Youshida T. (2005) *Thr54 allele of the FABP2 gene affects resting metabolit rate and visceral obesity*. Diabetes Res Clin Pract 67(1):36-42.

Tansey J. T., Sztalryd C., Gruija-Gray J., Roush D. L., Zee J. V., Gavrilova O., Reitman M. L., Deng C. X., Li C., Kimmel A. R., Londos C. (2001) *Perilipin ablation results in a lean mouse with aberrant adipocyte lipolysis, enhanced leptin production, and resistance to diet-induced obesity*. Proc Natl Acad Sci 98:6494-6499.

Trayhurn P., Bing Ch. (2006) *Appetite and energy balance signals from adipocytes*. *Philos Trans R Soc B* 361:1237-1249.

Tresaco B., Bueno G., Pineda I., Moreno L. A., Garagorri J. M., Bueno M. (2005) *Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children*. *J Physiol Biochem* 61(2):381-8.

Vaisse C., Clement K., Guy G. B., Froguel P. (1998) *A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity*. *Nat Genet* 20:113–114.

Villena J. A., Roy S., Sarkadi-Nagy E., Kim K. H., Sul H. S. (2004) *Desnutrin, an adipocyte gene encoding a novel patatin domain-containing protein, is induced by fasting and glucocorticoids: ectopic expression of desnutrin increases triglyceride hydrolysis*. *J Biol Chem* 279:47066–47075.

Walther T. C., Farese R. V. Jr. (2009) *The life of lipid droplets*. *Biochim Biophys Acta* 1791:459–466.

Wynne K., Stanley S., McGowan B., Bloom S. (2005) *Appetite control*. *J Endocrinol* 184(2):291–318.

Zimmermann R., Strauss J. G., Haemmerle G., Schoiswohl G., Birner-Gruenberger R., Riederer M., Lass A., Neuberger G., Eisenhaber F., Hermetter A., Zechner R. (2004) *Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase*. *Science* 306:1383–1386.

Zhu X. H., He Q. L., Lin Z. H. (2003) *Effect of catecholamines on human preadipocytes proliferation and differentiation*. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi* 19(4):282-4.

Internetové odkazy:

I. WHO, březen 2011:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>

II. WHO, březen 2011:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>

III. IOTF, 2010:

<http://www.iaso.org/iotf/obesity/obesitytheglobalepidemic/>

IV. IOTF:

<http://www.iaso.org/iotf/obesity/?map=children>

V. IOTF:

<http://www.iaso.org/iotf/obesity/>

VI. ÚZIS ČR, červenec 2010:

<http://www.uzis.cz/rychle-informace/svetove-setreni-zdravi-5-dil-uvod-rizikovym-faktorom-zdravi-nadvaha-obezita>

VII. Applied Biosystems, 2011:

[http://www3.appliedbiosystems.com/cms/groups/mcb\\_marketing/documents/generaldocuments/cms\\_040597.pdf](http://www3.appliedbiosystems.com/cms/groups/mcb_marketing/documents/generaldocuments/cms_040597.pdf)

## 12 PŘÍLOHA – VÝSLEDKOVÉ TABULKY

Tab. 12.1 Charakteristika antropometrických parametrů na začátku pobytu v souboru dívek u rs1799883, z-skóre

FABP2 rs1799883				
	<b>GG</b>	<b>AG</b>	<b>AA</b>	<b>p</b>
	n = 97	n = 84	n = 10	
Tělesná výška	0,38 (-0,47; 1,10)	0,38 (-0,33; 1,08)	0,20 (-0,30; 0,35)	0,555
BMI	3,66 (2,83; 4,79)	3,83 (2,65; 4,66)	3,65 (2,86; 4,01)	0,744
Hmotnost	3,13 (2,32; 4,13)	3,16 (2,22; 4,25)	2,79 (2,12; 3,31)	0,547
Rohrerův index	3,44 (2,71; 4,56)	3,53 (2,69; 4,29)	3,56 (2,84; 4,26)	0,939
WHR	2,42 (1,65; 3,21)	2,65 (1,88; 3,04)	2,41 (2,00; 3,17)	0,901
Tuk M	3,75 (2,99; 4,99)	3,75 (2,73; 4,89)	4,00 (2,97; 4,66)	0,900
PROTM	2,76 (2,13; 3,42)	2,71 (2,23; 3,25)	3,70 (2,91; 4,11)	0,055
SVALM	2,74 (1,54; 3,65)	2,55 (1,73; 3,72)	1,51 (1,10; 3,07)	0,363
PROSM	-2,46 (-3,36; -1,20)	-2,33 (-3,63; -1,00)	-2,71 (-4,27; -1,83)	0,694
PROTU	2,85 (2,45; 3,18)	2,79 (2,34; 3,27)	3,08 (2,51; 3,21)	0,796
OTHM	2,67 (2,17; 3,60)	2,69 (1,94; 3,46)	2,99 (2,59; 3,12)	0,699
BRICH	3,78 (3,21; 4,90)	4,04 (3,05; 4,99)	4,29 (3,13; 4,49)	0,948
GLUT	2,63 (1,97; 3,51)	2,62 (1,77; 3,36)	2,10 (1,87; 3,23)	0,625
PAZRP	2,88 (2,13; 3,62)	2,89 (2,00; 3,81)	2,66 (2,15; 2,85)	0,439
STEGP	1,44 (0,72; 2,10)	1,30 (0,61; 2,05)	1,22 (0,54; 2,81)	0,964
STESP	0,38 (-0,07; 1,05)	0,50 (-0,10; 1,21)	0,19 (-0,18; 2,05)	0,888
KBICB	2,82 (1,63; 3,55)	2,42 (1,63; 3,21)	2,37 (2,01; 3,60)	0,466
KTRIB	2,42 (1,91; 3,36)	2,68 (1,90; 3,29)	2,83 (2,11; 3,26)	0,849
KSUBB	3,82 (3,17; 4,85)	3,87 (2,76; 4,75)	4,20 (3,71; 4,89)	0,504
KBRIB	2,71 (2,33; 3,49)	2,67 (2,05; 3,41)	2,86 (2,44; 4,09)	0,357
KSUPB	4,50 (3,75; 5,41)	4,28 (3,40; 5,18)	4,35 (4,18; 4,69)	0,500

*Medián (dolní kvartil; horní kvartil)*



Tab. 12.2 Charakteristika antropometrických parametrů na začátku pobytu v souboru dívek u rs179988

FABP2 rs1799883				
	<b>GG</b>	<b>AG</b>	<b>AA</b>	<b>p</b>
	n = 97	n = 84	n = 10	
FFM [kg]	52,64 (40,99; 57,26)	52,91 (44,04; 59,16)	42,86 (29,42; 49,15)	0,163
FMI	9,37 (8,49; 10,61)	10,01 (7,94; 11,04)	9,93 (7,89; 11,22)	0,714
FFMI	3,70 (3,28; 4,32)	3,69 (3,16; 4,12)	4,17 (3,75; 4,48)	0,374
FM [%]	32,50 (30,44; 35,66)	32,30 (30,33; 35,34)	36,30 (33,30; 37,94)	0,226

*Medián (dolní kvartil; horní kvartil)*

Tab. 12.3 Charakteristika biochemických parametrů na začátku pobytu v souboru dívek u rs1799883

FABP2 rs1799883				
	<b>GG</b>	<b>AG</b>	<b>AA</b>	<b>p</b>
	n = 97	n = 84	n = 10	
Cholesterol [mmol/l]	4,31 (3,69; 5,00)	4,24 (3,69; 4,99)	4,00 (3,73; 4,62)	0,734
HDL [mmol/l]	1,28 (1,12; 1,48)	1,23 (1,09; 1,46)	1,16 (0,96; 1,40)	0,361
Glykémie [mmol/l]	4,30 (4,00; 4,60)	4,30 (4,06; 4,6)	4,30 (4,23; 4,45)	0,816
C- peptid [nmol/l]	0,78 (0,65; 0,97)	0,75 (0,59; 0,91)	0,64 (0,55; 0,98)	0,570
Inzulín [mU/l]	10,32 (7,13; 14,86)	11,12 (7,25; 15,20)	8,88 (7,31; 10,82)	0,571
HOMA-IR	1,84 (1,35; 2,90)	2,06 (1,44; 2,89)	1,56 (1,40; 2,16)	0,623

*Medián (dolní kvartil; horní kvartil)*

Tab. 12.4 Charakteristika antropometrických parametrů na začátku pobytu v souboru chlapců u rs1799883, z-skóre

FABP2 rs1799883				
	<b>GG</b>	<b>AG</b>	<b>AA</b>	<b>p</b>
	n = 46	n = 40	n = 8	
Tělesná výška	0,22 (-0,43; 0,88)	0,22 (-0,25; 1,07)	0,53 (-0,97; 0,94)	0,962
BMI	4,33 (3,52; 5,46)	3,88 (3,12; 4,88)	3,80 (3,34; 4,60)	0,457
Hmotnost	3,22 (2,27; 4,23)	2,67 (2,16; 3,93)	2,79 (2,43; 3,54)	0,892
Rohrerův index	4,13 (3,43; 5,04)	3,82 (2,93; 4,68)	3,24 (2,83; 3,93)	0,248
WHR	2,75 (1,92; 3,17)	2,51 (2,10; 3,10)	2,83 (2,48; 3,11)	0,897
Tuk M	5,19 (3,89; 6,11)	4,58 (3,88; 5,79)	4,92 (3,89; 5,54)	0,882
PROTM	3,05 (2,63; 3,49)	3,17 (2,60; 3,71)	2,96 (2,68; 3,25)	0,505
SVALM	2,31 (1,35; 3,32)	2,21 (1,28; 3,29)	1,46 (1,10; 2,46)	0,657
PROSM	-3,56 (-5,26; -1,69)	-3,19 (-4,21; -2,05)	-2,79 (-4,02; -2,00)	0,731
PROTU	2,13 (1,73; 2,29)	1,98 (1,66; 2,34)	1,91 (1,69; 2,18)	0,747
OTHM	3,35 (2,13; 4,43)	2,89 (2,10; 4,11)	3,23 (2,91; 3,81)	0,697
BRICH	4,11 (3,17; 5,18)	4,08 (3,07; 5,12)	3,68 (3,34; 4,36)	0,754
GLUT	2,89 (1,84; 3,71)	2,69 (2,05; 3,38)	2,40 (2,04; 3,37)	0,807
PAZRP	3,00 (2,07; 3,33)	2,59 (2,04; 3,56)	2,76 (2,21; 3,28)	0,969
STEGP	2,03 (1,07; 2,72)	2,00 (1,44; 2,56)	1,09 (0,83; 1,50)	0,187
STESP	0,91 (0,22; 1,79)	1,09 (0,29; 1,80)	0,24 (-0,01; 0,89)	0,260
KBICB	3,75 (2,52; 5,29)	3,44 (2,61; 4,55)	3,11 (2,52; 4,42)	0,827
KTRIB	3,79 (3,06; 4,23)	3,34 (2,62; 4,32)	3,96 (3,16; 4,58)	0,621
KSUBB	5,13 (4,21; 6,23)	4,58 (4,02; 5,62)	4,79 (3,70; 6,28)	0,529
KBRIB	3,35 (3,01; 4,16)	3,58 (2,86; 4,25)	3,24 (2,85; 3,88)	0,966
KSUPB	4,76 (3,98; 5,79)	4,79 (3,98; 5,55)	4,50 (4,25; 4,97)	0,856

*Medián (dolní kvartil; horní kvartil)*

Tab. 12.5 Charakteristika antropometrických parametrů na začátku pobytu v souboru chlapců u rs1799883

FABP2 rs1799883				
	<b>GG</b>	<b>AG</b>	<b>AA</b>	<b>p</b>
	n = 46	n = 40	n = 8	
FFM [kg]	55,59 (48,98; 67,63)	55,08 (42,29; 64,31)	56,10 (46,99; 62,18)	0,788
FMI	10,21 (9,08; 11,23)	9,88 (8,77; 11,11)	9,91 (9,02; 10,40)	0,623
FFMI	3,62 (3,24; 4,20)	3,71 (3,06; 4,30)	3,39 (3,19; 3,96)	0,464
FM [%]	33,26 (30,27; 35,34)	32,31 (30,37; 36,45)	33,27 (29,04; 34,42)	0,577

*Medián (dolní kvartil; horní kvartil)*

Tab. 12.6 Charakteristika biochemických parametrů na začátku pobytu v souboru chlapců u rs1799883

FABP2 rs1799883				
	<b>GG</b>	<b>AG</b>	<b>AA</b>	<b>p</b>
	n = 46	n = 40	n = 8	
Cholesterol [mmol/l]	4,26 (3,78; 4,52)	4,22 (3,93;4,81)	4,78 (4,18; 5,41)	0,677
HDL [mmol/l]	1,25 (1,03; 1,37)	1,28 (1,04; 1,37)	1,37 (1,25;1,52)	0,137
Glykémie [mmol/l]	4,40 (4,10; 4,50)	4,40 (4,20; 4,75)	4,70 (4,38; 4,83)	0,309
C- peptid [nmol/l]	0,89 (0,63; 1,06)	0,72 (0,56; 0,90)	0,66 (0,61; 0,91)	0,271
Inzulín [mU/l]	12,41 (8,20; 15,74)	11,16 (6,82; 15,94)	12,23 (7,29; 13,95)	0,562
HOMA-IR	2,41 (1,86; 3,08)	2,24 (1,43; 3,04)	2,39 (1,39; 2,83)	0,686

*Medián (dolní kvartil; horní kvartil)*

Tab. 12.7 Charakteristika antropometrických parametrů na začátku pobytu v souboru dívek u rs1052700, z-skóre

PLIN6 rs1052700				
	AA	AT	TT	p
	n = 89	n = 77	n = 17	
Tělesná výška	0,22 (-0,45; 0,97)	0,33 (-0,32; 1,10)	0,68 (-0,03; 1,00)	0,598
BMI	3,85 (2,62; 4,86)	3,59 (2,66; 4,57)	4,74 (3,52; 5,33)	<b>0,036</b>
Hmotnost	3,23 (1,85; 4,27)	3,04 (2,28; 3,66)	4,19 (2,95; 4,88)	0,081
Rohrerův index	3,47 (2,63; 4,35)	3,29 (2,71; 4,24)	4,29 (3,31; 4,81)	0,061
WHR	2,51 (1,92; 3,17)	2,39 (1,65; 3,09)	2,88 (1,72; 3,71)	0,543
Tuk M	3,44 (2,64; 4,93)	3,75 (3,10; 4,82)	4,41 (3,19; 4,81)	0,356
PROTM	2,71 (2,05; 3,38)	2,89 (2,24; 3,70)	2,34 (1,76; 3,45)	0,194
SVALM	2,54 (1,45; 3,59)	2,59 (1,54; 3,55)	3,95 (2,09; 4,70)	0,138
PROSM	-2,27 (-3,40; 1,02)	-2,31 (-3,58; -0,99)	-2,62 (-3,36; -1,40)	0,878
PROTU	2,70 (2,26; 3,13)	3,00 (2,47; 3,27)	2,94 (2,58; 3,38)	0,096
OTHM	2,69 (1,18; 3,80)	2,66 (2,17; 3,18)	3,39 (2,58; 4,03)	0,055
BRICH	3,88 (2,90; 5,07)	3,88 (3,16; 4,43)	4,64 (3,59; 4,92)	0,194
GLUT	2,59 (1,76; 3,49)	2,65 (1,87; 3,30)	3,47 (2,14; 3,80)	0,134
PAZRP	2,92 (2,00; 3,80)	2,73 (2,20; 3,50)	3,62 (2,15; 4,13)	0,297
STEGP	1,37 (0,56; 2,20)	1,34 (0,68; 1,92)	1,48 (0,74; 2,18)	0,840
STESP	0,37 (-0,21; 1,24)	0,44 (-0,05; 1,08)	0,63 (0,06; 1,09)	0,726
KBICB	2,42 (1,55; 3,21)	2,82 (1,92; 3,55)	2,82 (1,63; 3,32)	0,285
KTRIB	2,42 (1,61; 3,25)	2,51 (1,95; 3,27)	2,88 (2,14; 3,43)	0,338
KSUBB	3,77 (2,71; 4,64)	3,85 (3,33; 5,00)	3,82 (3,53; 4,83)	0,162
KBRIB	2,62 (1,88; 3,19)	2,71 (2,34; 3,57)	2,79 (2,36; 3,71)	0,111
KSUPB	3,99 (3,43; 4,89)	4,50 (3,75; 5,29)	5,00 (4,08; 5,55)	<b>0,040</b>

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.8 Charakteristika antropometrických parametrů na začátku pobytu v souboru dívek u rs1052700

PLIN6 rs1052700				
	AA	AT	TT	p
	n = 89	n = 77	n = 17	
FFM [kg]	53,22 (42,84; 59,16)	49,56 (40,97; 56,08)	56,83 (53,36; 65,99)	0,088
FMI	9,41 (7,88; 10,77)	9,70 (8,22; 10,59)	10,21 (9,13; 11,06)	0,626
FFMI	3,67 (3,16; 4,27)	3,84 (3,32; 4,19)	3,82 (3,36; 4,23)	0,819
FM [%]	32,31 (29,56; 35,60)	32,93 (31,38; 35,74)	30,82 (29,23; 34,76)	0,220

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.9 Charakteristika biochemických parametrů na začátku pobytu v souboru dívek u rs1052700

PLIN6 rs1052700				
	AA	AT	TT	p
	n = 89	n = 77	n = 17	
Cholesterol [mmol/l]	4,30 (3,69; 4,90)	4,29 (3,79; 5,02)	4,22 (3,74; 5,02)	0,818
HDL [mmol/l]	1,27 (1,10; 1,48)	1,26 (0,09; 1,52)	1,20 (1,12; 1,35)	0,731
Glykémie [mmol/l]	4,30 (4,01; 4,60)	4,23 (4,00; 4,50)	4,30 (4,00; 4,40)	0,714
c- peptid [nmol/l]	0,74 (0,60; 0,91)	0,76 (0,60; 0,99)	0,92 (0,79; 1,04)	0,060
Inzulín [mU/l]	9,90 (6,56; 14,10)	10,65 (7,30; 14,86)	11,71 (9,87; 21,75)	0,108
HOMA-IR	1,88 (1,29; 2,76)	2,01 (1,44; 2,92)	2,15 (1,84; 4,16)	0,194

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.10 Charakteristika antropometrických parametrů na začátku pobytu v souboru chlapců u rs1052700, z-skóre

PLIN6 rs1052700				
	AA	AT	TT	p
	n = 40	n = 39	n = 10	
Tělesná výška	0,08 (-0,76; 0,78)	0,47 (-0,25; 0,96)	0,22 (-0,27; 0,92)	0,509
BMI	4,39 (3,26; 5,40)	3,94 (2,86; 5,08)	5,33 (4,43; 6,20)	<b>0,032</b>
Hmotnost	2,81 (2,35; 3,67)	2,60 (1,88; 4,35)	4,23 (3,48; 5,59)	0,089
Rohrerův index	4,16 (3,19; 5,38)	3,47 (2,97; 4,30)	4,75 (4,38; 5,78)	<b>0,008</b>
WHR	2,75 (2,44; 3,29)	2,44 (1,90; 3,10)	2,65 (2,10; 3,03)	0,233
Tuk M	4,82 (3,87; 5,39)	5,04 (3,80; 6,31)	6,22 (4,77; 7,34)	0,138
PROTM	3,05 (2,63; 3,37)	3,18 (2,64; 3,67)	3,22 (2,57; 4,24)	0,566
SVALM	2,13 (1,00; 3,26)	1,77 (1,35; 3,37)	2,76 (2,36; 3,08)	0,289
PROSM	-3,03 (-4,03; -1,89)	-3,56 (-4,59; -2,03)	-4,69 (-5,35; -2,96)	0,425
PROTU	1,98 (1,71; 2,33)	1,97 (1,73; 2,19)	2,28 (2,11; 2,75)	0,073
OTHM	3,06 (2,24; 3,99)	3,28 (2,11; 4,41)	3,80 (1,99; 4,38)	0,828
BRICH	4,11 (3,31; 4,73)	3,75 (2,94; 5,24)	5,16 (3,77; 6,50)	0,104
GLUT	2,63 (2,13; 3,18)	2,81 (1,81; 3,55)	3,82 (3,10; 4,68)	0,059
PAZRP	2,64 (2,13; 3,29)	2,50 (1,91; 3,48)	3,23 (2,98; 3,58)	0,161
STEGP	1,78 (1,18; 2,42)	1,57 (1,00; 2,86)	2,92 (1,96; 3,55)	<b>0,015</b>
STESP	0,91 (0,26; 1,63)	0,69 (0,04; 2,09)	1,75 (1,12; 2,26)	0,085
KBICB	3,48 (2,50; 4,77)	3,32 (2,40; 4,44)	3,97 (3,13; 4,62)	0,504
KTRIB	3,79 (2,58; 4,53)	3,35 (2,87; 4,32)	3,83 (2,84; 4,06)	0,862
KSUBB	4,81 (4,11; 6,13)	4,90 (4,33; 6,25)	4,71 (4,11; 5,94)	0,949
KBRIB	3,33 (2,84; 3,95)	3,58 (2,98; 4,42)	3,64 (3,08; 4,53)	0,496
KSUPB	4,59 (4,00; 5,43)	4,59 (3,70; 5,46)	5,43 (4,81; 6,09)	0,248

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.11 Charakteristika antropometrických parametrů na začátku pobytu v souboru chlapců u rs1052700

PLIN6 rs1052700				
	AA	AT	TT	p
	n = 40	n = 39	n = 10	
FFM [kg]	53,17 (47,20; 63,97)	54,25 (45,14; 62,49)	64,44 (57,09; 77,05)	0,234
FMI	9,84 (9,25; 10,95)	10,18 (8,97; 11,21)	10,58 (8,97; 12,21)	0,590
FFMI	3,75 (3,21; 4,25)	3,69 (3,05; 4,25)	3,27 (3,27; 3,78)	0,749
FM [%]	32,44 (29,31; 35,42)	33,32 (31,45; 35,90)	31,00 (29,31; 34,92)	0,391

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.12 Charakteristika biochemických parametrů na začátku pobytu v souboru chlapců u rs1052700

PLIN6 rs1052700				
	AA	AT	TT	p
	n = 40	n = 39	n = 10	
Cholesterol [mmol/l]	4,30 (3,97; 4,71)	4,28 (3,50; 4,70)	4,59 (4,25; 5,15)	0,104
HDL [mmol/l]	1,30 (1,06; 1,46)	1,26 (1,05; 1,38)	1,27 (1,04; 1,36)	0,548
Glykémie [mmol/l]	4,50 (4,25; 4,70)	4,40 (4,27; 4,60)	4,25 (4,13; 4,73)	0,660
c- peptid [nmol/l]	0,75 (0,57; 0,92)	0,70 (0,60; 0,97)	1,21 (0,75; 1,38)	<b>0,031</b>
Inzulín [mU/l]	11,89 (7,34; 13,69)	10,76 (6,64; 14,70)	21,60 (14,19; 30,12)	0,055
HOMA-IR	2,24 (1,45; 2,74)	2,27 (1,34; 3,04)	4,03 (2,76; 5,98)	0,073

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.13 Charakteristika antropometrických parametrů na začátku pobytu v souboru dívek u rs894160, z-skóre

PLIN4 rs894160				
	GG	AG	AA	p
	n = 95	n = 69	n = 17	
Tělesná výška	0,30 (-0,45; 1,13)	0,28 (-0,43; 1,00)	0,61 (0,05; 0,75)	0,880
BMI	3,91 (2,76; 5,08)	3,59 (2,66; 4,62)	4,14 (3,21; 4,41)	0,527
Hmotnost	3,29 (2,15; 4,34)	3,03 (2,27; 3,85)	3,20 (2,72; 3,57)	0,593
Rohrerův index	3,88 (2,71; 4,76)	3,41 (2,35; 4,18)	3,88 (2,89; 4,24)	0,469
WHR	2,41 (1,87; 3,22)	2,51 (1,76; 3,14)	2,74 (1,65; 2,94)	0,994
Tuk M	4,01 (2,89; 4,98)	3,48 (2,82; 4,76)	3,51 (2,86; 4,63)	0,389
PROTM	2,79 (2,23; 3,44)	2,63 (2,04; 3,20)	2,63 (1,76; 3,57)	0,285
SVALM	2,53 (1,54; 3,69)	2,69 (1,70; 3,51)	2,74 (1,46; 4,10)	0,990
PROSM	-2,43 (-3,60; 1,27)	-2,21 (-3,46; -0,75)	-2,62 (-3,14; -0,27)	0,520
PROTU	2,79 (2,40; 3,20)	2,92 (2,44; 3,27)	2,77 (2,34; 3,11)	0,914
OTHM	2,85 (2,16; 3,79)	2,62 (1,99; 3,17)	3,01 (2,42; 3,39)	0,389
BRICH	4,02 (3,13; 4,98)	4,00 (3,04; 4,90)	3,60 (3,29; 4,32)	0,637
GLUT	2,70 (1,86; 3,58)	2,59 (1,87; 3,45)	2,63 (1,88; 3,30)	0,618
PAZRP	2,85 (2,10; 3,87)	2,80 (2,15; 3,62)	2,73 (2,12; 3,29)	0,742
STEGP	1,48 (0,65; 2,26)	1,25 (0,64; 2,00)	1,48 (1,03; 1,88)	0,435
STESP	0,46 (-0,09; 1,27)	0,23 (-0,11; 1,08)	0,38 (0,06; 0,72)	0,794
KBICB	2,61 (1,63; 3,68)	2,23 (1,63; 2,88)	2,53 (1,63; 2,88)	0,150
KTRIB	2,68 (1,71; 3,42)	2,35 (1,91; 3,13)	2,42 (1,92; 3,05)	0,783
KSUBB	3,99 (3,01; 4,84)	3,62 (2,94; 4,64)	3,52 (3,12; 5,00)	0,607
KBRIB	2,67 (2,06; 3,81)	2,67 (2,22; 3,21)	2,52 (2,05; 3,75)	0,765
KSUPB	4,35 (3,68; 5,30)	4,35 (3,73; 5,04)	4,08 (3,29; 5,56)	0,808

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)



Tab. 12.14 Charakteristika antropometrických parametrů na začátku pobytu v souboru dívek u rs894160

PLIN4 rs894160				
	GG	AG	AA	p
	n = 95	n = 69	n = 17	
FFM [kg]	51,79 (40,85; 59,16)	53,36 (43,56; 57,85)	44,65 (37,28; 57,07)	0,724
FMI	9,69 (8,22; 11,25)	9,70 (8,03; 10,44)	9,25 (8,03; 11,05)	0,092
FFMI	3,87 (3,28; 4,39)	3,58 (3,18; 3,89)	3,90 (3,13; 4,38)	0,121
FM [%]	32,53 (30,76; 35,63)	32,23 (30,15; 34,40)	32,91 (29,49; 36,16)	0,343

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.15 Charakteristika biochemických parametrů na začátku pobytu v souboru souboru dívek u rs894160

PLIN4 rs894160				
	GG	AG	AA	p
	n = 95	n = 69	n = 17	
Cholesterol [mmol/l]	4,24 (3,68; 4,86)	4,31 (3,85; 5,05)	4,36 (3,73; 4,84)	0,495
HDL [mmol/l]	1,25 (1,09; 1,50)	1,28 (1,12; 1,46)	1,18 (1,04; 1,39)	0,419
Glykémie [mmol/l]	4,25 (4,00; 4,50)	4,23 (4,00; 4,60)	4,40 (4,20; 4,60)	0,324
C- peptid [nmol/l]	0,75 (0,61; 0,98)	0,74 (0,61; 0,96)	0,84 (0,74; 0,90)	0,686
Inzulín [mU/l]	10,40 (6,93; 15,67)	9,74 (7,07; 13,24)	12,74 (10,78; 16,64)	0,128
HOMA-IR	1,93 (1,35; 2,93)	1,84 (1,35; 2,51)	2,38 (1,98; 3,37)	0,122

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.16 Charakteristika antropometrických parametrů na začátku pobytu v souboru chlapců u rs894160, z-skóre

PLIN4 rs894160				
	GG	AG	AA	p
	n = 47	n = 34	n = 8	
Tělesná výška	0,24 (-0,59; 0,70)	0,21 (-0,33; 0,94)	0,73 (-0,48; 1,28)	0,704
BMI	4,33 (3,26; 5,44)	4,12 (3,09; 4,91)	4,76 (4,14; 6,06)	0,425
Hmotnost	3,06 (2,21; 3,94)	2,67 (2,27; 3,66)	4,63 (2,93; 5,59)	0,277
Rohrerův index	4,06 (3,12; 5,09)	3,77 (3,04; 4,81)	4,52 (3,31; 5,35)	0,556
WHR	2,73 (2,16; 3,23)	2,51 (1,95; 3,15)	2,68 (2,49; 3,02)	0,793
Tuk M	5,10 (3,87; 5,64)	3,72 (3,85; 6,16)	6,43 (3,50; 7,62)	0,509
PROTM	3,09 (2,68; 3,43)	3,16 (2,63; 3,64)	3,33 (2,46; 4,49)	0,771
SVALM	2,15 (1,17; 3,26)	2,05 (1,38; 3,30)	2,85 (2,47; 3,66)	0,332
PROSM	-3,52 (-4,98; -2,09)	-3,17 (-4,57; -1,93)	-3,47 (-5,70; -2,39)	0,738
PROTU	1,99 (1,71; 2,30)	2,09 (1,74; 2,25)	2,23 (1,92; 2,79)	0,492
OTHM	3,03 (2,24; 3,96)	3,32 (2,13; 4,42)	3,90 (1,87; 4,69)	0,801
BRICH	4,08 (3,46; 4,97)	3,91 (2,96; 5,17)	5,00 (3,27; 6,75)	0,379
GLUT	2,69 (2,14; 3,45)	2,55 (1,91; 3,32)	3,76 (2,75; 4,26)	0,345
PAZRP	2,69 (2,15; 3,33)	2,67 (2,07; 3,21)	3,57 (2,89; 4,08)	0,252
STEGP	1,59 (0,97; 2,41)	1,77 (1,19; 2,89)	2,96 (2,45; 3,37)	<b>0,025</b>
STESP	0,77 (0,22; 1,44)	1,28 (0,21; 2,31)	1,74 (1,24; 2,14)	0,113
KBICB	3,46 (2,57; 4,85)	3,40 (2,43; 4,45)	3,82 (2,62; 4,91)	0,793
KTRIB	3,58 (2,59; 4,49)	3,82 (2,92; 4,08)	3,93 (3,29; 4,54)	0,837
KSUBB	5,10 (3,66; 6,65)	4,75 (4,42; 5,79)	4,81 (4,09; 5,68)	0,939
KBRIB	3,33 (2,84; 4,13)	3,79 (3,01; 4,44)	3,33 (2,86; 4,10)	0,546
KSUPB	4,59 (3,98; 5,38)	5,02 (4,10; 5,59)	4,85 (3,72; 5,86)	0,718

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.16 Charakteristika antropometrických parametrů na začátku pobytu v souboru chlapců u rs894160

PLIN4 rs894160				
	GG	AG	AA	p
	n = 47	n = 34	n = 8	
FFM [kg]	56,91 (48,62; 67,18)	53,63 (46,17; 61,41)	62,91 (47,34; 78,91)	0,646
FMI	9,94 (8,95; 11,00)	9,91 (9,21; 11,24)	10,88 (8,21; 11,82)	0,764
FFMI	3,62 (3,04; 4,04)	3,90 (3,26; 4,47)	3,60 (3,16; 3,90)	0,605
FM [%]	32,76 (29,25; 34,52)	33,38 (31,45; 36,43)	33,68 (28,83; 36,56)	0,265

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.17 Charakteristika biochemických parametrů na začátku pobytu v souboru chlapců u rs894160

PLIN4 rs894160				
	GG	AG	AA	p
	n = 47	n = 34	n = 8	
Cholesterol [mmol/l]	4,26 (3,91; 4,70)	4,30 (3,73; 4,81)	4,42 (4,12; 5,01)	0,587
HDL [mmol/l]	1,27 (1,05; 1,43)	1,26 (1,07; 1,40)	1,16 (1,03; 1,36)	0,751
Glykémie [mmol/l]	4,50 (4,23; 4,75)	4,45 (4,30; 4,65)	4,05 (3,83; 4,43)	0,150
C- peptid [nmol/l]	0,76 (0,60; 0,92)	0,69 (0,61; 1,08)	0,84 (0,58; 1,16)	0,626
Inzulín [mU/l]	11,70 (6,98; 13,95)	11,36 (7,08; 16,21)	15,74 (9,53; 21,58)	0,682
HOMA-IR	2,33 (1,45; 2,77)	2,49 (1,22; 3,24)	3,01 (2,03; 3,45)	0,769

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.18 Rozdíly antropometrických parametrů naměřených na konci pobytu v souboru dívek u rs1799883, z-skóre

FABP2 rs1799883				
	<b>GG</b>	<b>AG</b>	<b>AA</b>	<b>p</b>
	n = 97	n = 84	n = 10	
BMI	-1,09 (-1,33; -0,89)	-1,06 (-1,24; -0,84)	-0,98 (-1,09; -0,88)	0,317
Hmotnost	-0,89 (-1,09; -0,70)	-0,81 (-0,97; -0,67)	-0,78 (-0,89; -0,66)	0,265
Rohrerův index	-1,06 (-1,30; -0,86)	-1,06 (-1,19; -0,82)	-0,91 (-1,13; -0,84)	0,264
WHR	-0,33 (-0,69; 0,01)	-0,26 (-0,75; 0,07)	-0,58 (-0,73; -0,13)	0,872
Tuk M	-1,24 (-1,85; -0,90)	-1,35 (-1,69; -0,99)	-1,05 (-1,92; -0,92)	0,968
PROTM	-0,98 (-1,46; -0,52)	-1,02 (-1,32; -0,70)	-0,75 (-1,50; -0,53)	0,885
SVALM	-0,36 (-0,72; -0,02)	-0,43 (-0,67; -0,11)	-0,50 (-0,97; -0,19)	0,707
PROSM	1,35 (0,47; 2,20)	0,93 (0,42; 1,90)	0,57 (-0,81; 2,26)	0,322
PROTU	-0,82 (-1,04; -0,57)	-0,80 (-1,01; -0,59)	-0,94 (-1,18; -0,55)	0,771
OTHM	-0,71 (-0,91; -0,45)	-0,60 (-0,81; -0,41)	-0,71 (-1,15; -0,47)	0,153
BRICH	-1,02 (-1,30; -0,76)	-0,94 (-1,26; -0,53)	-1,00 (-1,45; -0,64)	0,725
GLUT	-0,78 (-1,13; -0,64)	-0,76 (-0,97; -0,59)	-0,79 (-0,89; -0,53)	0,376
PAZRP	-0,79 (-1,00; -0,44)	-0,81 (-1,04; -0,58)	-0,71 (-0,79; -0,49)	0,252
STEGP	-0,59 (-0,82; -0,35)	-0,60 (-0,82; -0,39)	-0,67 (-0,87; -0,59)	0,473
STESP	-0,16 (-0,60; 0,11)	-0,34 (-0,58; 0,00)	-0,29 (-0,74; 0,05)	0,503
KBICB	-0,80 (-1,81; -0,36)	-0,80 (-1,44; -0,37)	-1,04 (-1,50; -0,77)	0,738
KTRIB	-0,85 (-1,29; -0,45)	-0,76 (-1,15; -0,25)	-1,06 (-1,49; -0,74)	0,312
KSUBB	-1,30 (-1,84; -0,74)	-1,02 (-1,69; -0,61)	-1,78 (-2,72; -0,23)	0,412
KBRIB	-0,80 (-1,27; -0,36)	-0,85 (-1,27; -0,28)	-0,67 (-0,95; -0,52)	0,993
KSUPB	-1,27 (-1,74; -0,65)	-1,09 (-1,50; -0,62)	-0,80 (-1,73; -0,52)	0,296

*Medián (dolní kvartil; horní kvartil)*

Tab. 12.19 Rozdíly antropometrických parametrů naměřených na konci pobytu v souboru dívek u rs1799883

FABP2 rs1799883				
	<b>GG</b>	<b>AG</b>	<b>AA</b>	<b>p</b>
	n = 97	n = 84	n = 10	
FFM [kg]	-1,96 (-3,31; -0,04)	-1,41 (-2,88; -0,24)	-1,12 (-2,07; -0,70)	0,525
FMI	-2,00 (-2,77; -1,51)	-2,13 (-2,59; -1,57)	-1,65 (-2,84; -1,44)	0,928
FFMI	-0,77 (-1,12; -0,58)	-0,80 (-1,05; -0,61)	-0,82 (-1,10; -0,71)	0,975
FM [%]	-4,33 (-6,76; -2,37)	-4,64 (-6,10; -3,25)	-3,91 (-6,49; -2,45)	0,978

*Medián (dolní kvartil; horní kvartil)*

Tab. 12.20 Rozdíly biochemických parametrů naměřených na konci pobytu v souboru dívek u rs1799883

FABP2 rs1799883				
	<b>GG</b>	<b>AG</b>	<b>AA</b>	<b>p</b>
	n = 97	n = 84	n = 10	
Cholesterol [mmol/l]	-0,77 (-1,23; -0,38)	-0,74 (-1,16; -0,30)	-0,66 (-0,92; -0,39)	0,917
HDL [mmol/l]	-0,10 (-0,24; 0,03)	-0,11 (-0,22; -0,01)	-0,03 (-0,22; 0,14)	0,884
Glykémie [mmol/l]	-0,10 (-0,30; 0,10)	-0,10 (-0,30; -0,10)	-0,31 (-0,40; -0,06)	0,878
C- peptid [nmol/l]	-0,08 (-0,25; 0,08)	-0,10 (-0,23; 0,05)	-0,17 (-0,30; -0,03)	0,885
Inzulín [mU/l]	-2,27 (-7,75; 0,11)	-3,70 (-6,49; 0,05)	-2,77 (-7,02; -1,00)	0,536
HOMA-IR	-0,44 (-1,46; 0,02)	-0,73 (-1,55; 0,01)	-0,69 (-1,27; -0,26)	0,954

*Medián (dolní kvartil; horní kvartil)*

Tab. 12.21 Rozdíly antropometrických parametrů naměřených na konci pobytu v souboru chlapců u rs1799883, z-skóre

FABP2 rs1799883				
	<b>GG</b>	<b>AG</b>	<b>AA</b>	<b>p</b>
	n = 46	n = 40	n = 8	
BMI	-1,30 (-1,43; -1,03)	-1,21 (-1,42; -1,05)	-1,10 (-1,61; -1,03)	0,987
Hmotnost	-0,85 (-1,02; -0,67)	-0,92 (-1,05; -0,70)	-0,78 (-1,20; -0,71)	0,867
Rohrerův index	-1,29 (-1,44; -1,00)	-1,19 (-1,37; -1,00)	-1,18 (-1,46; -1,04)	0,880
WHR	-0,33 (-0,70; 0,11)	-0,35 (-0,57; -0,10)	-0,23 (-0,94; 0,27)	0,976
Tuk M	-1,63 (-1,99; -1,20)	-1,60 (-2,01; -1,25)	-1,37 (-1,69; -1,09)	0,683
PROTM	-0,96 (-1,21; -0,69)	-0,97 (-1,34; -0,68)	-0,72 (-0,86; -0,56)	0,451
SVALM	-0,38 (-0,65; -0,16)	-0,39 (-0,58; -0,07)	-0,43 (-0,63; -0,13)	0,673
PROSM	1,05 (0,35; 1,63)	1,30 (0,70; 2,00)	1,09 (0,29; 2,19)	0,534
PROTU	-0,51 (-0,65; -0,34)	-0,47 (-0,57; -0,39)	-0,39 (-0,50; -0,33)	0,566
OTHM	-0,69 (-0,93; -0,59)	-0,72 (-0,94; -0,50)	-0,91 (-1,14; -0,79)	0,146
BRICH	-1,07 (-1,32; -0,83)	-1,03 (-1,30; -0,81)	-0,87 (-1,36; -0,64)	0,935
GLUT	-0,95 (-1,18; -0,73)	-0,88 (-1,10; -0,74)	-0,74 (-1,25; -0,67)	0,709
PAZRP	-0,81 (-0,96; -0,70)	-0,85 (-1,02; -0,58)	-0,69 (-0,87; -0,64)	0,812
STEGP	-0,74 (-0,99; -0,46)	-0,67 (-0,95; -0,41)	-0,60 (-0,73; -0,34)	0,350
STESP	-0,41 (-0,78; 0,00)	-0,15 (-0,64; 0,15)	-0,45 (-0,51; 0,06)	0,510
KBICB	-1,39 (-2,08; -0,75)	-1,37 (-1,87; -0,73)	-0,69 (-1,59; -0,11)	0,449
KTRIB	-1,14 (-1,49; -0,60)	-0,99 (-1,55; -0,70)	-0,99 (-1,68; -0,66)	0,831
KSUBB	-1,72 (-2,28; -1,18)	-1,43 (-1,87; -1,03)	-1,61 (-2,49; -1,21)	0,268
KBRIB	-0,89 (-1,20; -0,52)	-0,94 (-1,11; -0,59)	-0,55 (-0,95; -0,20)	0,431
KSUPB	-1,34 (-2,00; -0,79)	-1,21 (-1,85; -0,76)	-0,96 (-1,26; -0,72)	0,416

*Medián (dolní kvartil; horní kvartil)*

Tab. 12.22 Rozdíly antropometrických parametrů naměřených na konci pobytu v souboru chlapců u rs1799883

FABP2 rs1799883				
	<b>GG</b>	<b>AG</b>	<b>AA</b>	<b>p</b>
	n = 46	n = 40	n = 8	
FFM [kg]	-1,53 (-4,11; -0,24)	-1,40 (-3,10; 0,03)	-2,39 (-4,60; -1,31)	0,648
FMI	-2,69 (-3,09; -2,01)	-2,39 (-3,20; -1,85)	-1,96 (-2,57; -1,80)	0,542
FFMI	-0,94 (-1,17; -0,75)	-0,88 (-1,15; -0,66)	-0,81 (-0,99; -0,65)	0,693
FM [%]	-5,21 (-6,75; -3,81)	-5,54 (-7,07; -3,39)	-3,73 (-4,84; -3,17)	0,448

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.23 Rozdíly biochemických parametrů naměřených na konci pobytu v souboru chlapců u rs1799883

FABP2 rs1799883				
	<b>GG</b>	<b>AG</b>	<b>AA</b>	<b>p</b>
	n = 46	n = 40	n = 8	
Cholesterol [mmol/l]	-1,00 (-1,42; -0,78)	-1,10 (-1,43; -0,70)	-1,29 (-1,39; -0,81)	0,889
HDL [mmol/l]	-0,01 (-0,21; 0,09)	-0,03 (-0,20; 0,03)	0,00 (-0,26; 0,07)	0,533
Glykémie [mmol/l]	-0,10 (-0,44; 0,10)	-0,30 (-0,63; 0,20)	-0,15 (-0,33; 0,13)	0,632
C- peptid [nmol/l]	-0,13 (-0,29; 0,01)	-0,14 (-0,26; 0,02)	-0,14 (-0,25; -0,11)	0,881
Inzulín [mU/l]	-4,15 (-8,14; -0,59)	-4,69 (-7,54; -2,03)	-4,95 (-7,12; -2,35)	0,916
HOMA-IR	-0,81 (-1,67; -0,26)	-0,99 (-1,64; -0,52)	-1,05 (-1,50; -0,57)	0,867

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.24 Rozdíly antropometrických parametrů naměřených na konci pobytu v souboru dívek u rs1052700, z-skóre

PLIN6 rs1052700				
	AA	AT	TT	p
	n = 89	n = 77	n = 17	
BMI	-1,07 (-1,27; -0,85)	-1,05 (-1,18; -0,84)	-1,18 (-1,43; -0,87)	0,229
Hmotnost	-0,86 (-1,06; -0,63)	-0,86 (-1,00; -0,68)	-0,86 (-1,26; -0,79)	0,378
Rohrerův index	-1,06 (-1,25; -0,82)	-1,06 (-1,18; -0,82)	-1,18 (-1,41; -0,82)	0,293
WHR	-0,38 (-0,69; 0,02)	-0,25 (-0,65; 0,01)	-0,62 (-0,94; 0,39)	0,910
Tuk M	-1,36 (-1,81; -0,96)	-1,24 (-1,74; -0,95)	-1,12 (-1,46; -0,88)	0,391
PROTM	-1,04 (-1,48; -0,71)	-0,86 (-1,44; -0,51)	-0,55 (-0,99; -0,24)	<b>0,037</b>
SVALM	-0,35 (-0,68; -0,08)	-0,47 (-0,71; -0,10)	-0,58 (-0,88; -0,20)	0,387
PROSM	1,06 (0,42; 2,15)	0,93 (0,23; 1,88)	1,11 (0,53; 1,87)	0,638
PROTU	-0,80 (-1,02; -0,57)	-0,80 (-0,98; -0,57)	-0,64 (-0,88; -0,54)	0,616
OTHM	-0,67 (-0,89; -0,41)	-0,60 (-0,82; -0,45)	-0,82 (-1,07; -0,65)	0,151
BRICH	-0,99 (-1,29; -0,70)	-0,95 (-1,23; -0,62)	-1,25 (-1,43; -0,44)	0,572
GLUT	-0,85 (-0,98; -0,64)	-0,73 (-1,00; -0,60)	-0,90 (-1,24; -0,64)	0,417
PAZRP	-0,79 (-1,04; -0,58)	-0,79 (-1,00; -0,46)	-0,87 (-0,96; -0,44)	0,584
STEGP	-0,63 (-0,83; -0,39)	-0,61 (-0,84; -0,40)	-0,37 (-0,65; -0,29)	0,088
STESP	-0,29 (-0,57; 0,12)	-0,33 (-0,72; 0,00)	-0,02 (-0,27; 0,09)	0,240
KBICB	-0,79 (-1,60; -0,37)	-1,04 (-1,59; -0,39)	-0,60 (-1,11; -0,30)	0,413
KTRIB	-0,65 (-1,13; -0,25)	-0,88 (-1,32; -0,45)	-0,85 (-1,23; -0,65)	0,127
KSUBB	-1,02 (-1,64; -0,61)	-1,35 (-1,92; -0,59)	-1,17 (-2,02; -0,82)	0,217
KBRIB	-0,84 (-1,13; -0,29)	-0,86 (-1,28; -0,45)	-0,63 (-0,86; -0,32)	0,303
KSUPB	-1,09 (-1,52; -0,65)	-1,15 (-1,75; -0,50)	-1,09 (-1,58; -0,25)	0,909

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)



Tab. 12.25 Rozdíly antropometrických parametrů naměřených na konci pobytu v souboru dívek u rs1052700

PLIN6 rs1052700				
	AA	AT	TT	p
	n = 89	n = 77	n = 17	
FFM [kg]	-1,41 (-3,06; -0,12)	-1,62 (-3,06; -0,03)	-2,76 (-6,12; -1,44)	0,069
FMI	-2,20 (-2,87; -1,55)	-1,91 (-2,52; -1,57)	-1,87 (-2,33; -1,34)	0,215
FFMI	-0,82 (-1,07; -0,59)	-0,73 (-1,05; -0,63)	-0,74 (-0,91; -0,48)	0,168
FM [%]	-4,78 (-6,95; -3,24)	-4,26 (-6,27; -2,55)	-2,23 (-4,92; -1,02)	0,073

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.26 Rozdíly biochemických parametrů naměřených na konci pobytu v souboru dívek u rs1052700

PLIN6 rs1052700				
	AA	AT	TT	p
	n = 89	n = 77	n = 17	
Cholesterol [mmol/l]	-0,66 (-1,08; -0,26)	-0,78 (-1,21; -0,33)	-1,06 (-1,37; -0,83)	0,092
HDL [mmol/l]	-0,11 (-0,23; 0,03)	-0,07 (-0,20; 0,02)	-0,18 (-0,20; -0,10)	0,745
Glykémie [mmol/l]	-0,10 (-0,30; 0,10)	-0,20 (-0,38; 0,10)	-0,20 (-0,40; 0,10)	0,922
C- peptid [nmol/l]	-0,09 (-0,24; 0,09)	-0,08 (-0,23; 0,02)	-0,16 (-0,27; 0,08)	0,582
Inzulín [mU/l]	-2,47 (-5,91; 0,57)	-3,34 (-8,02; -0,08)	-2,54 (-13,11; 0,85)	0,143
HOMA-IR	-0,43 (-1,14; 0,11)	-0,69 (-1,54; -0,02)	-0,68 (-2,99; 0,01)	0,083

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.27 Rozdíly antropometrických parametrů naměřených na konci pobytu v souboru chlapců u rs1052700, z-skóre

PLIN6 rs1052700				
	AA	AT	TT	p
	n = 40	n = 39	n = 10	
BMI	-1,27 (-1,43; -1,05)	-1,17 (-1,37; -0,99)	-1,32 (-1,61; -1,18)	0,161
Hmotnost	-0,83 (-1,04; -0,71)	-0,85 (-0,97; -0,56)	-1,01 (-1,10; -0,85)	0,155
Rohrerův index	-1,25 (-1,47; -1,03)	-1,18 (-1,35; -0,94)	-1,30 (-1,62; -1,12)	0,100
WHR	-0,17 (-0,55; -0,01)	-0,45 (-0,66; -0,08)	-0,33 (-0,54; 0,19)	0,485
Tuk M	-1,54 (-1,93; -1,22)	-1,59 (-2,16; -1,18)	-1,73 (-2,14; -1,43)	0,562
PROTM	-0,88 (-1,12; -0,66)	-1,01 (-1,41; -0,80)	-0,80 (-1,26; -0,52)	0,286
SVALM	-0,48 (-0,60; -0,25)	-0,30 (-0,61; -0,10)	-0,51 (-0,65; -0,28)	0,345
PROSM	0,94 (0,48; 1,58)	1,10 (0,32; 1,88)	1,13 (0,43; 1,59)	0,960
PROTU	-0,49 (-0,63; -0,34)	-0,46 (-0,59; -0,33)	-0,45 (-0,61; -0,36)	0,977
OTHM	-0,86 (-0,96; -0,61)	-0,75 (-0,90; -0,57)	-0,62 (-0,64; -0,55)	0,088
BRICH	-1,05 (-1,24; -0,85)	-1,01 (-1,30; -0,77)	-1,03 (-1,36; -0,97)	0,768
GLUT	-0,95 (-1,14; -0,75)	-0,84 (-1,13; -0,69)	-0,82 (-1,34; -0,66)	0,674
PAZRP	-0,82 (-0,98; -0,64)	-0,79 (-0,95; -0,64)	-0,91 (-1,34; -0,81)	0,225
STEGP	-0,78 (-0,93; -0,54)	-0,68 (-1,06; -0,43)	-0,78 (-0,93; -0,63)	0,891
STESP	-0,41 (-0,66; 0,00)	-0,25 (-0,73; 0,12)	-0,41 (-0,62; -0,06)	0,969
KBICB	-0,80 (-1,65; -0,49)	-1,50 (-2,07; -0,61)	-1,40 (-1,99; 0,32)	0,354
KTRIB	-0,95 (-1,49; -0,61)	-1,19 (-1,43; -0,71)	-1,61 (-2,21; -0,73)	0,389
KSUBB	-1,65 (-2,12; -1,13)	-1,57 (-2,17; -1,14)	-1,45 (-1,98; -1,01)	0,880
KBRIB	-0,82 (-1,11; -0,38)	-0,94 (-1,27; -0,73)	-0,88 (-1,00; -0,53)	0,346
KSUPB	-1,21 (-1,82; -0,80)	-1,04 (-2,01; -0,76)	-1,47 (-2,16; -0,96)	0,554

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.28 Rozdíly antropometrických parametrů naměřených na konci pobytu v souboru chlapců u rs1052700

PLIN6 rs1052700				
	AA	AT	TT	p
	n = 40	n = 39	n = 10	
FFM [kg]	-2,41 (-4,20; -0,81)	-0,89 (-2,51; 1,14)	-2,92 (-5,21; -0,60)	<b>0,031</b>
FMI	-2,54 (-3,00; -1,83)	-2,50 (-3,11; -1,83)	-2,01 (-3,11; -2,01)	0,805
FFMI	-0,89 (-1,15; -0,70)	-0,96 (-1,15; -0,72)	-0,62 (-1,22; -0,66)	0,972
FM [%]	-4,85 (-6,51; -3,54)	-5,89 (-7,45; -3,86)	-4,03 (-7,09; -2,88)	0,324

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.29 Rozdíly biochemických parametrů naměřených na konci pobytu v souboru chlapců u rs1052700

PLIN6 rs1052700				
	AA	AT	TT	p
	n = 40	n = 39	n = 10	
Cholesterol [mmol/l]	-0,94 (-1,34; -0,73)	-0,99 (-1,43; -0,69)	-1,39 (-1,64; -1,10)	0,138
HDL [mmol/l]	-0,01 (-0,23; 0,09)	-0,01 (-0,14; 0,05)	-0,10 (-0,20; -0,03)	0,900
Glykémie [mmol/l]	-0,20 (-0,50; 0,10)	-0,15 (-0,40; 0,13)	-0,10 (-0,53; 0,28)	0,801
C- peptid [nmol/l]	-0,12 (-0,18; 0,01)	-0,11 (-0,24; 0,06)	-0,23 (-0,49; -0,10)	0,286
Inzulín [mU/l]	-3,18 (-5,87; -1,96)	-3,44 (-6,67; 1,55)	-11,41 (-16,41; -9,49)	<b>0,014</b>
HOMA-IR	-0,61 (-1,30; -0,40)	-0,68 (-1,45; 0,46)	-2,28 (-3,33; -1,60)	<b>0,017</b>

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.30 Rozdíly antropometrických parametrů naměřených na konci pobytu v souboru dívek u rs894160, z-skóre

PLIN4 rs894160				
	GG	AG	AA	p
	n = 95	n = 69	n = 17	
BMI	-1,09 (-1,27; -0,85)	-1,03 (-1,22; -0,85)	-1,08 (-1,25; -0,81)	0,756
Hmotnost	-0,89 (-1,07; -0,67)	-0,85 (-1,00; -0,67)	-0,82 (-1,02; -0,64)	0,799
Rohrerův index	-1,06 (-1,25; -0,82)	-0,94 (-1,24; -0,81)	-1,06 (-1,24; -0,81)	0,662
WHR	-0,33 (-0,66; 0,08)	-0,28 (-0,68; 0,03)	-0,74 (-1,37; -0,18)	0,180
Tuk M	-1,48 (-1,85; -1,07)	-1,21 (-1,56; -0,90)	-0,98 (-1,30; -0,79)	<b>0,003</b>
PROTM	-1,10 (-1,48; -0,72)	-0,82 (-1,16; -0,51)	-0,65 (-0,99; -0,37)	<b>0,009</b>
SVALM	-0,40 (-0,67; -0,06)	-0,42 (-0,74; -0,18)	-0,58 (-0,78; -0,09)	0,559
PROSM	0,99 (0,44; 2,08)	0,97 (0,34; 7,89)	0,77 (0,22; 1,64)	0,772
PROTU	-0,85 (-0,99; -0,57)	-0,78 (-1,01; -0,56)	-0,74 (-0,88; -0,61)	0,610
OTHM	-0,70 (-0,88; -0,43)	-0,60 (-0,86; -0,45)	-0,65 (-0,97; -0,49)	0,532
BRICH	-0,96 (-1,28; -0,66)	-1,00 (-1,25; -0,64)	-1,14 (-1,59; -0,57)	0,754
GLUT	-0,85 (-1,03; -0,64)	-0,77 (-1,00; -0,61)	-0,69 (-0,88; -0,43)	0,318
PAZRP	-0,80 (-1,04; -0,52)	-0,74 (-0,96; -0,48)	-0,75 (-1,04; -0,50)	0,761
STEGP	-0,63 (-0,83; -0,44)	-0,57 (-0,84; -0,32)	-0,59 (-0,65; -0,27)	0,220
STESP	-0,33 (-0,57; 0,07)	-0,22 (-0,62; 0,08)	-0,27 (-0,61; 0,13)	0,764
KBICB	-1,17 (-1,81; -0,40)	-0,80 (-1,20; -0,35)	-0,30 (-0,73; 0,00)	<b>0,007</b>
KTRIB	-0,67 (-1,01; -0,24)	-0,76 (-1,35; -0,44)	-0,85 (-1,23; -0,45)	0,205
KSUBB	-1,02 (-1,84; -0,62)	-1,17 (-1,68; -0,61)	-1,11 (-1,84; -0,52)	0,910
KBRIB	-0,86 (-1,28; -0,30)	-0,71 (-1,18; -0,35)	-0,80 (-0,96; -0,18)	0,511
KSUPB	-1,06 (-1,55; -0,60)	-1,17 (-1,58; -0,65)	-1,09 (-1,72; -0,43)	0,931

*Medián (dolní kvartil; horní kvartil)*

Tab. 12.31 Rozdíly antropometrických parametrů naměřených na konci pobytu v souboru dívek u rs894160

PLIN4 rs894160				
	GG	AG	AA	p
	n = 95	n = 69	n = 17	
FFM [kg]	-1,33 (-3,03; 0,05)	-1,76 (-3,31; -0,53)	-2,70 (-2,84; -1,04)	0,203
FMI	-2,29 (-2,96; -1,64)	-1,87 (-2,33; -1,39)	-1,58 (-2,15; -1,20)	<b>0,003</b>
FFMI	-0,90 (-1,12; -0,65)	-0,69 (-0,91; -0,57)	-0,68 (-0,81; -0,46)	<b>0,006</b>
FM [%]	-4,98 (-6,85; -3,34)	-3,82 (-5,46; -2,36)	-3,53 (-5,44; -1,53)	<b>0,028</b>

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.32 Rozdíly biochemických parametrů naměřených na konci pobytu v souboru dívek u rs894160

PLIN4 rs894160				
	GG	AG	AA	p
	n = 95	n = 69	n = 17	
Cholesterol [mmol/l]	-0,68 (-1,17; -0,26)	-0,79 (-1,19; -0,40)	-0,83 (-0,97; -0,51)	0,590
HDL [mmol/l]	-0,11 (-0,22; 0,04)	-0,10 (-0,21; 0,00)	-0,08 (-0,22; -0,01)	0,991
Glykémie [mmol/l]	-0,10 (-0,30; 0,20)	-0,10 (-0,35; 0,10)	-0,40 (-0,50; -0,24)	<b>0,035</b>
C- peptid [nmol/l]	-0,10 (-0,25; 0,08)	-0,07 (-0,21; 0,09)	-0,20 (-0,33; -0,07)	0,357
Inzulín [mU/l]	-2,92 (-6,59; 0,94)	-2,07 (-5,58; 0,07)	-7,50 (-10,55; -2,89)	0,098
HOMA-IR	-0,52 (-1,33; 0,15)	-0,46 (-1,11; -0,03)	-1,43 (-2,25; -0,68)	0,085

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.33 Rozdíly antropometrických parametrů naměřených na konci pobytu v souboru chlapců u rs894160, z-skóre

PLIN4 rs894160				
	GG	AG	AA	p
	n = 47	n = 34	n = 8	
BMI	-1,24 (-1,43; -1,04)	-1,16 (-1,37; -1,00)	-1,26 (-1,4; -1,17)	0,702
Hmotnost	-0,84 (-1,08; -0,71)	-0,84 (-0,96; -0,61)	-0,95 (-1,05; -0,84)	0,483
Rohrerův index	-1,25 (-1,43; -1,02)	-1,18 (-1,37; -0,96)	-1,20 (-1,35; -1,09)	0,721
WHR	-0,16 (-0,57; 0,10)	-0,47 (-0,64; -0,19)	-0,35 (-1,18; -0,23)	0,103
Tuk M	-1,53 (-1,97; -1,20)	-1,60 (-2,03; -1,20)	-1,86 (-2,81; -1,43)	0,397
PROTM	-0,83 (-1,18; -0,65)	-1,01 (-1,30; -0,74)	-1,33 (-1,81; -0,55)	0,276
SVALM	-0,41 (-0,64; -0,17)	-0,37 (-0,61; -0,17)	-0,39 (-0,57; -0,19)	0,969
PROSM	1,10 (0,33; 1,94)	1,06 (0,33; 1,45)	1,08 (0,73; 1,66)	0,854
PROTU	-0,46 (-0,59; -0,34)	-0,47 (-0,63; -0,33)	-0,54 (-0,67; -0,37)	0,801
OTHM	-0,80 (-0,93; -0,63)	-0,73 (-0,90; -0,47)	-0,63 (-0,82; -0,62)	0,509
BRICH	-1,03 (-1,30; -0,76)	-1,04 (-1,30; -0,81)	-1,03 (-1,11; -1,01)	0,904
GLUT	-0,95 (-1,18; -0,76)	-0,83 (-1,11; -0,60)	-0,74 (-1,00; -0,58)	0,135
PAZRP	-0,80 (-1,03; -0,64)	-0,80 (-0,93; -0,64)	-0,83 (-1,06; -0,81)	0,460
STEGP	-0,65 (-0,91; -0,39)	-0,81 (-1,07; -0,56)	-0,83 (-0,93; -0,70)	0,193
STESP	-0,23 (-0,58; 0,11)	-0,49 (-0,80; 0,02)	-0,42 (-0,46; -0,02)	0,386
KBICB	-1,10 (-1,86; -0,41)	-1,20 (-2,07; -0,49)	-1,40 (-1,89; -0,82)	0,737
KTRIB	-0,98 (-1,42; -0,63)	-1,18 (-1,47; -0,71)	-1,62 (-2,19; -1,12)	0,203
KSUBB	-1,58 (-2,23; -1,00)	-1,67 (-1,84; -1,29)	-1,38 (-2,12; -0,93)	0,748
KBRIB	-0,86 (-1,08; -0,47)	-1,00 (-1,30; -0,58)	-0,79 (-1,28; -0,46)	0,698
KSUPB	-1,21 (-1,90; -0,79)	-1,15 (-2,27; -0,77)	-1,05 (-1,66; -0,67)	0,924

Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.34 Rozdíly antropometrických parametrů naměřených na konci pobytu v souboru chlapců u rs894160

PLIN4 rs894160				
	GG	AG	AA	p
	n = 47	n = 34	n = 8	
FFM [kg]	-2,04 (-4,05; -0,80)	-1,11 (-3,14; 0,00)	-0,79 (-3,57; 2,24)	0,238
FMI	-2,50 (-3,04; -1,81)	-2,25 (-3,01; -1,95)	-2,96 (-3,43; -1,99)	0,544
FFMI	-0,85 (-1,12; -0,69)	-0,99 (-1,19; -0,75)	-1,13 (-1,26; -0,65)	0,546
FM [%]	-4,70 (-6,71; -3,47)	-5,73 (-7,04; -3,98)	-7,87 (-9,35; -2,84)	0,295

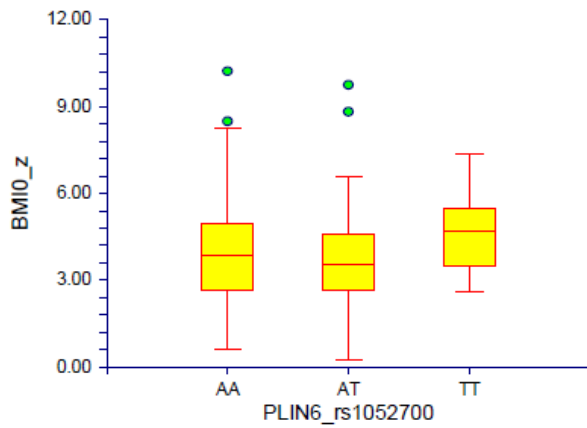
Medián (dolní kvartil; horní kvartil)

Tab. 12.35 Rozdíly biochemických parametrů naměřených na konci pobytu v souboru dívek u rs894160

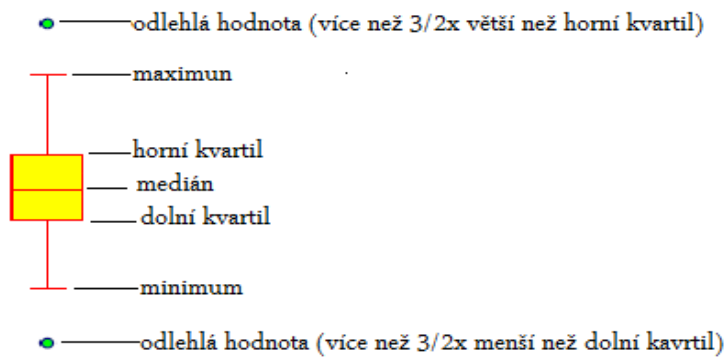
PLIN4 rs894160				
	GG	AG	AA	p
	n = 47	n = 34	n = 8	
Cholesterol [mmol/l]	-0,95 (-1,37; -0,70)	-1,12 (-1,40; -0,83)	-1,29 (-1,58; -0,76)	0,560
HDL [mmol/l]	-0,05 (-0,23; 0,06)	0,00 (-0,11; 0,07)	-0,14 (-0,24; -0,07)	0,342
Glykémie [mmol/l]	-0,20 (-0,48; 0,20)	-0,20 (-0,45; 0,06)	-0,10 (-0,68; 0,23)	0,730
C- peptid [nmol/l]	-0,12 (-0,22; 0,01)	-0,10 (-0,34; 0,03)	-0,15 (-0,23; 0,17)	0,868
Inzulín [mU/l]	-3,58 (-7,20; -0,61)	-4,14 (-6,92; -1,21)	-10,93 (-11,33; -5,17)	0,274
HOMA-IR	-0,67 (-1,48; -0,24)	-0,69 (-1,53; -0,29)	-1,70 (-2,05; -1,28)	0,310

# 13 PŘÍLOHA – GRAFY

Graf 13.1 Hodnoty BMI (rs1052700) na začátku pobytu u dívek, z-skóre ( $p=0,036$ )

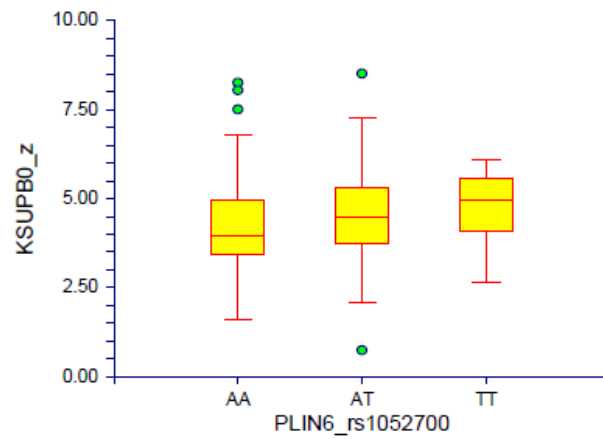


Vysvětlivky:

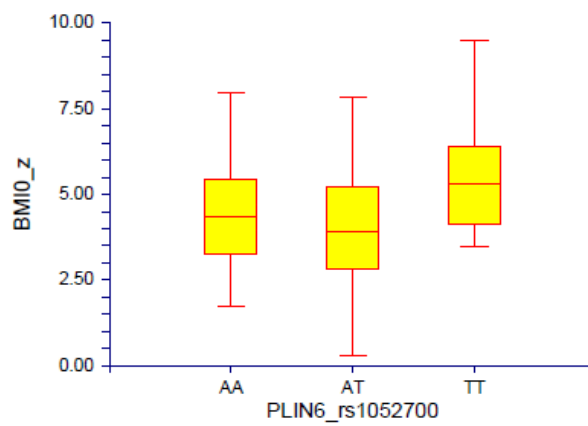




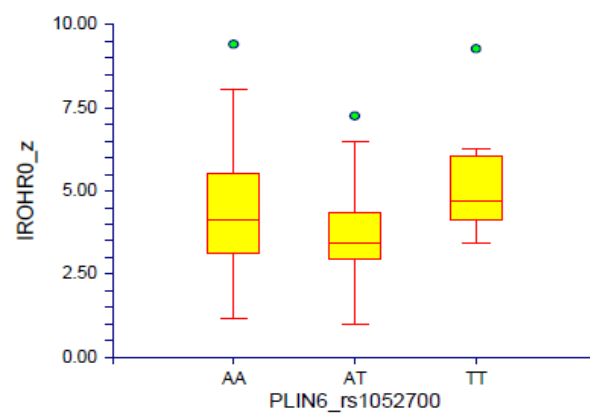
Graf 13.2 Hodnoty KSUPB0\_z (rs1052700) na začátku pobytu u dívek, z-skóre (p=0,40)



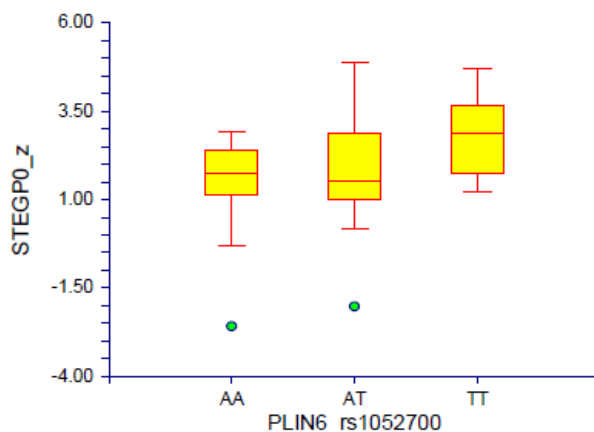
Graf 13.3 Hodnoty BMI0\_z (rs1052700) na začátku pobytu u chlapců, z-skóre (p=0,032)



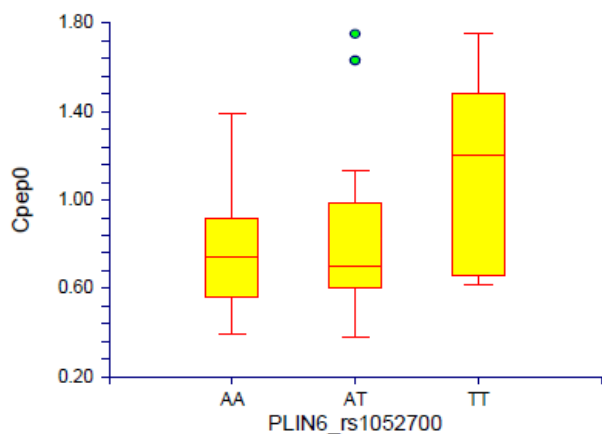
Graf 13.4 Hodnoty Rohrerova indexu (rs1052700) na začátku pobytu u chlapců, z-skóre (p=0,008)



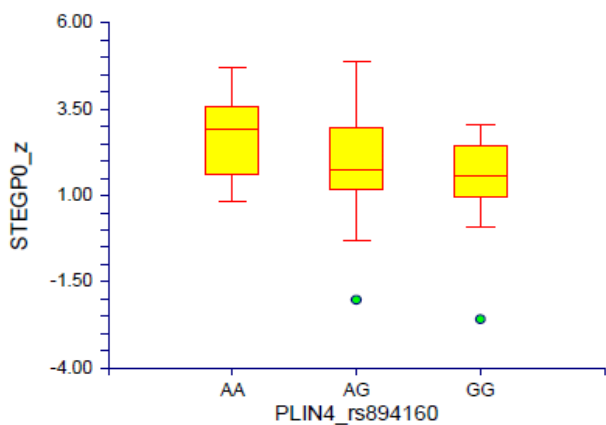
Graf 13.5 Hodnoty STEGP (rs1052700) na začátku pobytu u chlapců, z-skóre ( $p=0,015$ )



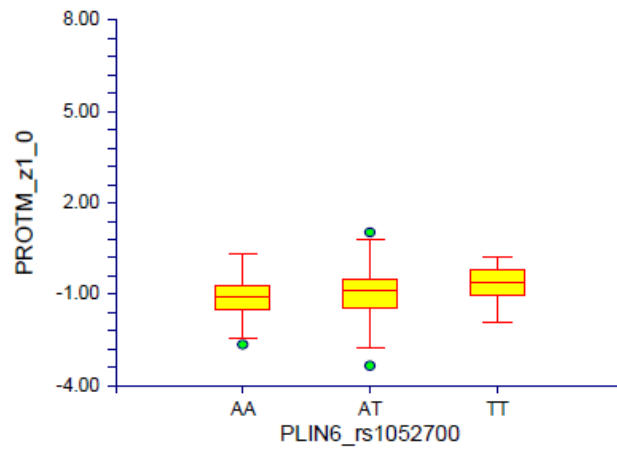
Graf 13.6 Hodnoty c-peptidu (rs1052700) na začátku pobytu u chlapců ( $p=0,031$ )



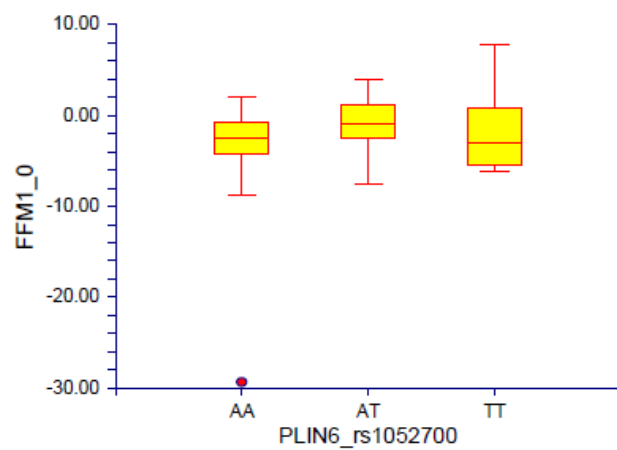
Graf 13.7 Hodnoty STEGP(rs894160) na začátku pobytu u chlapců, z-skóre ( $p=0,025$ )



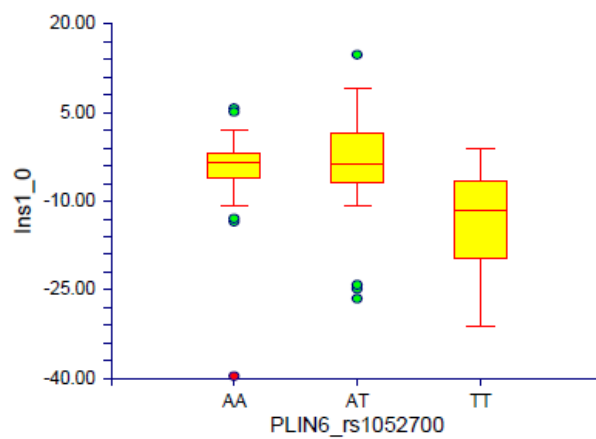
Graf 13.8 Rozdíly hodnot PROTМ (rs1052700) na konci pobytu u dívek, z-skóre ( $p=0,037$ )



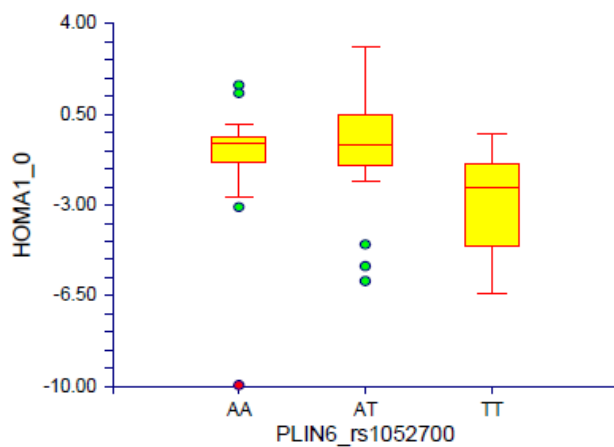
Graf 13.9 Rozdíly hodnot FFM (rs1052700) na konci pobytu u chlapců ( $p=0,031$ )



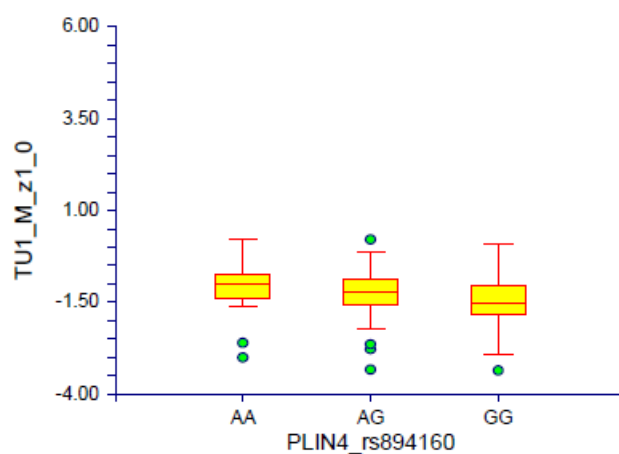
Graf 13.10 Rozdíly hodnot inzulínu (rs1052700) na konci pobytu u chlapců ( $p=0,014$ )



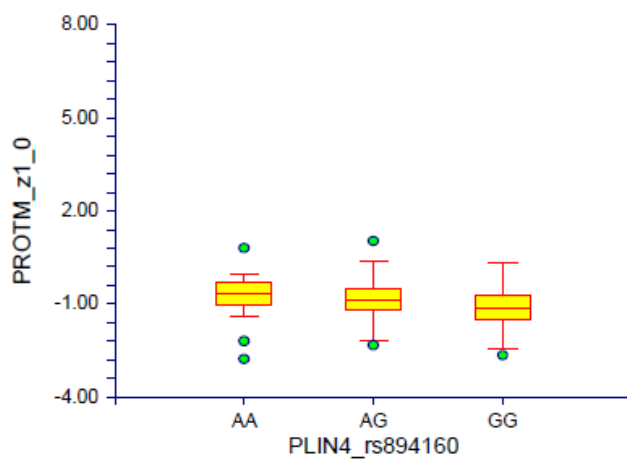
Graf 13.11 Rozdíly hodnot HOMA-IR (rs1052700) na konci pobytu u chlapců ( $p=0,017$ )



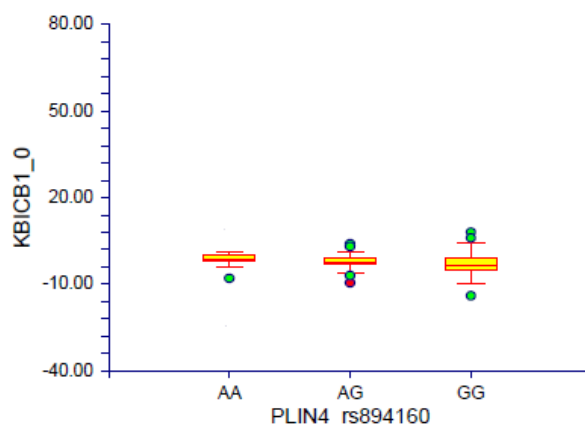
Graf 13.12 Rozdíly hodnot TUKM (rs894160) na konci pobytu u dívek, z-skóre ( $p=0,003$ )



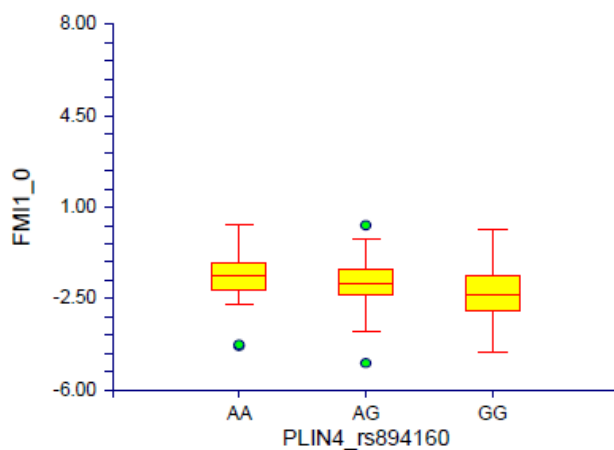
Graf 13.13 Rozdíly hodnot PROTМ (rs894160) na konci pobytu u dívek, z-skóre ( $p=0,009$ )



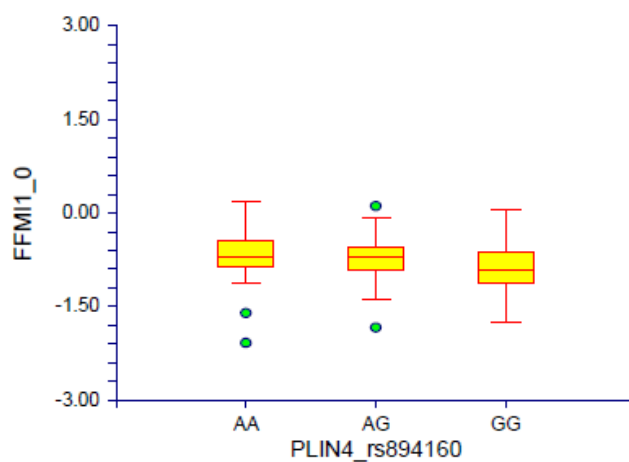
Graf 13.14 Rozdíly hodnot KBICB (rs894160) na konci pobytu u dívek, z-skóre ( $p=0,007$ )



Graf 13.15 Rozdíly hodnot FMI (rs894160) na konci pobytu u dívek ( $p=0,003$ )



Graf 13.16 Rozdíly hodnot FFMI (rs894160) na konci pobytu u dívek ( $p=0,006$ )



Graf 13.17 Rozdíly hodnot FM (rs894160) na konci pobytu u dívek ( $p=0,028$ )

