

Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta

Katedra Antropologie a genetiky člověka

Charles University in Prague, Faculty of Science

Department of Anthropology and Human Genetics



Genetické pozadí obezity a její léčba bariatrickou chirurgií

**The genetic background of obesity and its treatment
with bariatric surgery**

Autoreferát dizertační práce

Summary of the PhD. Thesis

Mgr. Olga Lischková (roz. Bradnová)

Školitelka/Supervisor: doc. RNDr. Běla Bendlová, CSc.

Praha, 2016

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Program:	Antropologie a genetika člověka
Předseda oborové rady:	doc. Mgr. Vladimír Sládek, PhD.
Školící pracoviště:	Endokrinologický ústav
Autor:	Mgr. Olga Lischková (Bradnová)
Školitelka:	doc. RNDr. Běla Bendlová, CSc.

S dizertační prací je možné se seznámit v příslušných knihovnách Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

Seznam zkratek/Abbreviations

BAI	<i>body adiposity index</i>
BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>
BMI	<i>body mass index</i>
BPD	biliopankreatická diverze
CI	konfidenční interval (<i>confidence interval</i>)
DM2, T2D	diabetes mellitus 2. typu (<i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>)
EWL	úbytek nadměrné tělesné hmotnosti (<i>excess weight loss</i>)
FTO	<i>fat mass and obesity associated</i>
GH	růstový hormon (<i>growth hormone</i>)
GIP	<i>glucose-dependent insulintropic polypeptide</i>
GLP-1	<i>glucagon-like peptide-1</i>
GWAS	celogenomové asociační studie (<i>genome-wide association studies</i>)
HbA1c	glykovaný hemoglobin
HOMA-IR	<i>homeostatic model assessment insulin resistance</i>
KCTD15	<i>potassium channel tetramerization domain-containing protein 15</i>
LAGB	laparoskopická gastrická bandáž
LCL	dolní konfidenční limit (<i>lower confidence limit</i>)
LGP	laparoskopická gastrická plikace
LSG	laparoskopická sleeve gastrektomie
MC4R	melanokortinový receptor 4. typu (<i>melanocortin-4 receptor</i>)
MMTT	<i>mixed meal tolerance test</i>
MS	metabolický syndrom
OGTT	<i>oral glucose tolerance test</i>
PCOS	syndrom polycystických ovárií (<i>polycystic ovary syndrom</i>)
PCSK1	<i>preprotein convertase, subtilisin/kexin-type 1</i>
SEC16B	<i>Sacharomyces cerevisiae homolog 16B</i>
SH2B1	<i>Src-homology 2 adaptor protein</i>
SNP	jednonukleotidový polymorfismus (<i>single nucleotide polymorphism</i>)
TMEM18	<i>transmembrane protein 18</i>
UCL	horní konfidenční limit (<i>upper confidence limit</i>)
WHR	poměr pasu k bokům (<i>waist-to-hip ratio</i>)

Obsah

1 Úvod.....	7
2 Cíle dizertační práce.....	9
3 Soubory a metody.....	10
4 Výsledky a diskuze.....	11
4.1 Vliv varianty rs12970134 v blízkosti genu <i>MC4R</i> na metabolické a hormonální parametry sledované v souvislosti s obezitou.....	11
4.2 Varianty v genu <i>FTO</i> jsou spojeny s vyšší hladinou růstového hormonu a ovlivňují metabolický profil štíhlých žen	12
4.5 Efekt bariatrické léčby na metabolismus glukózy a ve vztahu k metabolismu mastných kyselin po 2 letech	15
5 Závěr.....	16
1 Introduction	17
3 Materials and methods.....	19
4 Results and discussion.....	20
4.1 Metabolic and hormonal consequences of the "obesity risk" MC4R variant (rs12970134) in Czech women	20
4.2. Fat mass and obesity associated gene variants are associated with increased growth hormone levels and affect glucose and lipid metabolism in lean women	21
4.3 Association of obesity susceptibility gene variants with metabolic syndrome and related traits in 1,443 Czech adolescents	22
4.4. Laparoscopic greater curvature plication in morbidly obese women with type 2 diabetes: effects on glucose homeostasis, postprandial triglyceridemia and selected gut hormones.....	23
4.5 Fatty acid composition of adipose tissue triglycerides in obese diabetic women after bariatric surgery: a 2-year follow up	24
5 Conclusion.....	25
6 <i>Curriculum Vitae</i>	26
7 References	32

Abstrakt

Běžná obezita má polygenní, multifaktoriální charakter, kdy jednotlivé geny interagují mezi sebou i s faktory prostředí, což velmi ztěžuje jejich identifikaci. Celogenomové asociační studie, provedené v letech 2006–09, vedly k odhalení desítek genových lokusů, které predisponují jedince k obezitě. Nejsilnější signály byly zachyceny u polymorfismů v genu *FTO* (*fat mass and obesity associated gene*) a blízko genu *MC4R* (*melanocortin-4 receptor*). Příspěvky těchto variant k fenotypu obezity jsou ale velmi malé, proto je nutné výsledky takovýchto robustních studií validovat. Odhalování účinků variant genů je velice důležité pro pochopení molekulárních mechanismů energetického metabolismu.

Studie předkládané v této práci referují o souvislostech polymorfismů vybraných rizikových genů pro obezitu s antropometrickými a metabolickými ukazateli pacientů Endokrinologického ústavu a zdravých dobrovolníků, kteří podstupovali funkční testy. Soubor zahrnuje i reprezentativní vzorek české dětské populace (studie COPAT). Vzorky DNA byly genotypizovány pro vybrané jednonukleotidové polymorfismy. V souboru normoglykemických žen jsme našli asociaci polymorfismu blízko genu *MC4R* s hladinou růstového hormonu a leptinu, což vypovídá o jeho komplexní roli v hypothalamických regulacích. Dále jsme zjišťovali, jaký vliv má variabilita genu *FTO* u štíhlých žen. Haplotypová kombinace čtyř rizikových variant u nich souvisela s mírným zvýšením BMI v rámci souboru. Vysvětlením jejich štíhlého fenotypu by mohl být nálezní vyšší hladiny růstového hormonu. Užívání hormonální antikoncepce metabolický účinek rizikového haplotypu ještě prohloubilo. Asociace vybraných obezitogenů jsme hledali i u souboru adolescentů, jelikož metabolické choroby se stále častěji objevují i u nich. Nalezli jsme souvislost polymorfismů v genech *MC4R* a *BDNF* s metabolickým syndromem. Asociace polymorfismu v genu *FTO* s nadváhou a obezitou byla u adolescentů potvrzena, nově popsána byla souvislost varianty genu *TMEM18* s podváhou. Varianta v genu *PCSK1* korelovala s nižšími hladinami glukózy, a to zejména u chlapců.

Druhá část této práce se věnuje efektům bariatrických operací, které jsou v současnosti považovány za nejefektivnější nástroj v léčbě obezity. Jejich účinkem není jen snížení hmotnosti, ale i léčba dalších vážných, často s obezitou spojených onemocnění (DM2, dyslipidémie, hypertenze). V předkládaných studiích jsme sledovali účinek tří typů bariatrických operací – laparoskopické gastrické plikace (LGP), laparoskopické gastrické bandáže (LAGB) a biliopankreatické diverze (BPD). Ke snížení hmotnosti a ke zlepšení glukózového metabolismu došlo po všech třech typech operací, nicméně pouze BPD vedla ke kompletní remisi DM2. Po LGP došlo ke změně hladin inkretinů, která byla zřejmě zodpovědná za krátkodobé zlepšení glukózového metabolismu, po dvou letech byl však pozorován vzestup krevní glykémie k původním hladinám. Při dlouhodobém sledování jsme našli u žen po BPD zvýšenou lipogenezi v tukové tkáni, což naznačuje adaptaci organismu na zhoršenou resorpci mastných kyselin z potravy. Tento typ zákroku vedl k nejspokojivějšímu výsledku, pokud jde o celkový metabolický stav pacientek.

Abstract

Common obesity is polygenic, multifactorial disease, in which individual genes interact with each other and with environmental factors. Genome-wide association studies, conducted between 2006-09, led to the discovery of dozens of gene loci that predispose individuals to obesity. The strongest signals were registered for polymorphisms in *FTO* (*fat mass and obesity-associated*) and near a gene *MC4R* (*melanocortin 4 receptor*). However, the contributions of these variations on the phenotype of obesity are very small, therefore, it is necessary to validate the results of such robust studies. It is very important to uncover the effects of genetic variants for understanding the molecular mechanisms of energy metabolism.

The studies presented in this thesis refer about the impact of polymorphisms in selected genes on anthropometric and metabolic parameters of the patients of the Institute of Endocrinology and of healthy volunteers who underwent functional tests. Our cohort includes a representative sample of Czech children (COPAT study). DNA samples were genotyped for the selected single nucleotide polymorphisms. In the group of normoglycaemic women, a significant association of *MC4R* gene with the higher level of growth hormone and leptin and better glucose homeostasis was found. This suggested a complex role of *MC4R* in the hypothalamic regulation. We also investigated the effect of the *FTO* gene variation in lean women. In this group, a haplotype combination of four risk variants was associated with BMI. A likely explanation for their lean phenotype could be the finding of higher levels of growth hormone. The usage of oral contraceptives has deepened the metabolic effect of the risk haplotype. We searched the associations of selected genes also in the cohort of adolescents, as the metabolic diseases are increasingly emerging by adolescents too. We found a correlation of polymorphisms in genes *MC4R* and *BDNF* with metabolic syndrome. Association of polymorphism in the *FTO* gene overweight and obesity has been confirmed. A gene variant in *TMEM18* was associated with underweight and variant in *PCSK1* was associated with lower glucose levels, esp. in boys.

The next part of this thesis focuses on effects of bariatric operations, which are currently considered the most effective tool in the treatment of obesity. Their effect is not only weight reduction, but also the treatment of other diseases associated with obesity (T2D, dyslipidaemia, hypertension). In our studies, we investigated the effect of three types of bariatric surgery – laparoscopic gastric plication (LGP), laparoscopic gastric banding (LAGB) and biliopancreatic diversion (BPD). Reduced weight and improved glucose metabolism occurred after all three operations, but only BPD led to the complete remission of T2D. After LGP, incretin levels have changed significantly. This was apparently responsible for short-term improvement in glucose metabolism. However, two years after LGP blood glucose levels have increased to the baseline levels. In women after BPD, we found increased lipogenesis in adipose tissue, indicating an adaptation of the organism to degraded resorption of fatty acids from food. This type of surgery has led to the most satisfying overall metabolic status of patients.

1 Úvod

Obezita je velmi závažným metabolickým onemocněním, jehož prevalence vzrůstá nejen u dospělé populace, ale dokonce už i u dětí a adolescentů. Obezita souvisí s vyšší dostupností vysokokalorických potravin a se sníženou habituální aktivitou (Chaput *et al.*, 2011), navíc má silný genetický podklad.

Nejrizikovějším typem obezity je abdominální obezita, která vzniká hromaděním lipidů v ektopických místech např. ve viscerální tukové tkáni, která vykazuje vysokou metabolickou aktivitu. Je součástí kritérií metabolického syndromu (MS) a často vede k inzulinové rezistenci a diabetes mellitus 2. typu (DM2).

Energetickou homeostázu zajišťují komplexní interakce periferních signálů a centrálního nervového systému, které regulují chuť k jídlu. Příjem potravy je řízen centrem hladu a sytosti ve ventromediálním a laterálním hypothalamu. Tato centra přijímají hormonální signály z pankreatu (např. inzulin), tukové tkáně (např. leptin) a z gastrointestinálního traktu (např. GIP, GLP-1, ghrelin), které jsou zahrnuty v přenosu informací o energetickém stavu neurohumorální osou spojující žaludek s centrem v hypothalamu (Hainer *et al.*, 2001).

Běžná obezita má komplexní podstatu. Takové onemocnění je polygenní, neboť je prezentováno mnoha geny s malým účinkem, přičemž spolu fungují aditivním způsobem a ještě interagují s faktory prostředí, což studium obezity velice komplikuje (Sandholt *et al.*, 2010). U komplexních onemocnění se tak vzhledem ke složité genetické podmíněnosti nedědí nemoc sama o sobě, ale spíše náchylnost k ní.

Díky technickému pokroku v podobě analýzy na mikročipech bylo umožněno provedení celogenomových asociačních studií (GWAS), které vedly k odhalení celé řady genových variant, které souvisely s vyšší hodnotou BMI, s delším obvodem pasu, a tedy i s vyšším rizikem vzniku obezity. Nejvýznamnější asociace s obezitou byla zjištěna s genem *FTO* (Frayling *et al.*, 2007). O rok později byl zachycen další velmi silný asociační signál blízko genu pro MC4R (Loos *et al.*, 2008). Další relativně silné asociace s obezitou, potvrzené nezávislými studiemi, vykazovaly geny *TMEM18*, *SH2B1*, *KCTD15*, *PCSK1*, *BDNF* a *SEC16B* (Renström *et al.*, 2009; Holzapfel *et al.*, 2010). Některé z nalezených predisponujících genů mají přímou funkční souvislost s obezitou, jiné jsou přednostně exprimovány v hypothalamu v centrech regulace příjmu potravy, ovšem jejich přesná biologická funkce zatím není jasná a jsou předmětem intenzivního výzkumu. Je zřejmé, že ke stejnému patologickému fenotypu vede několik různých biochemických cest. Dalším úskalím je i nepřeborné množství kandidátních genů, které se potenciálně mohou uplatňovat v rozvoji onemocnění. Monogenní formy obezity jsou z hlediska celkové prevalence obezity minoritní, nicméně možnost cílené účinné léčby těchto pacientů je obrovským přínosem a podněcuje vývoj podobných typů terapie i u běžné formy obezity. Hypotézou předkládané dizertační práce je, že efekt běžných genetických variant se promítá do energetických drah a hormonálních charakteristik i zatím neobézních osob a predisponuje je k rozvoji obezity v budoucnosti. V této práci byly testovány metabolické a hormonální efekty běžných obezitogenů u vzorku adolescentní a dospělé populace s různou úrovní inzulinové senzitivity a s variabilní tělesnou hmotností.

Při léčbě obezity nejde jen o snížení hmotnosti, ale především o zlepšení zdravotního stavu a zlepšení kvality života obézního pacienta. Léčba obezity je komplexní proces, který zahrnuje individuální přístup, vytvoření vhodného léčebného programu a léčebných metod.

Konzervativní léčba se skládá ze stravovacích změn, zvýšení pohybových aktivit a doporučení celkové změny životosprávy. Možnost farmakologické léčby je v současnosti omezená. U pacientů s extrémní obezitou konzervativní léčba často nestačí a právě v těchto případech lze obezitu léčit chirurgicky.

Druhá část disertační práce se zabývá léčbou obezity bariatrickou chirurgií, která se za posledních 20 let stala jedním z nejuspěšnějších léčebných postupů, které poskytují výrazné a dlouhodobé hmotnostní úbytky u většiny pacientů (Buchwald *et al.*, 2007). Velikost úbytků hmotnosti je ovšem mezi jedinci velice rozmanitá. Po bariatrickém zákroku dochází k významnému zlepšení či úplnému vymizení některých chorob přidružených k obezitě, např. DM2, dyslipidémie, hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění. U více než 80 % diabetiků 2. typu dochází po bariatrické operaci ke zlepšení či k úplnému vymizení DM2. Z toho důvodu lze hovořit i o tzv. metabolické chirurgii (Buchwald *et al.*, 2004 *et* 2005). Účinek léčby mohou ovlivňovat klinické i genetické faktory. Bariatrické operace je možné rozdělit na restriktivní výkony, při nichž se zmenší kapacita žaludku (např. laparoskopická gastrická plikace, rukávová resekce žaludku nebo bandáž); malabsorpční výkony, které vyřadí tenké střevo z procesu trávení (např. biliopankreatická diverze) a kombinované výkony, využívající obou výše zmíněných mechanismů (např. Roux-en-Y gastrický bypass).

Samotný chirurgický výkon ovlivňuje homeostázu glukózy bez závislosti na snížení tělesné hmotnosti, protože remise diabetu nastává již několik dní po výkonu. K mechanismům přímého antidiabetického vlivu operace patří zvýšení stimulace uvolňování inkretinů živinami (např. GLP-1, GIP), oslabení sekrece ghrelinu a zlepšení inzulínové senzitivity v játrech z důvodu snížení energetického příjmu a následně zvýšení inzulínové senzitivity v periferních tkáních v důsledku poklesu tělesné hmotnosti (Thaler *et al.*, 2009; Chiellini *et al.*, 2009; Nannipieri *et al.*, 2011). Uplatňují se také změny rychlosti konzumace potravy a vyprazdňování žaludku, doba průchodu potravy střevem, detekce a absorpce živin a metabolismus žlučových kyselin (Laferrere *et al.*, 2011).

Výsledek bariatrické operace závisí na vstupním BMI pacienta, délce trvání DM2 a záleží také na dalších charakteristikách samotného pacienta. Obecně lze ale říci, že čím vyšší BMI pacient má, tím výraznějšího metabolického účinku operace lze dosáhnout. Ukázalo se totiž, že pacienti s nadváhou dosáhnou jeden rok po BPD remise DM2 pouze ve 40 %, zatímco obézní pacienti I. stupně v 70 %, což naznačuje, že operace sama o sobě metabolický účinek nemá. Nicméně, u extrémně obézních dochází k revitalizaci β -buněk, při dostatečném množství cirkulujícího inzulínu a díky výraznému snížení potravinového příjmu dochází i k obnovení inzulínové senzitivity (Scopinaro *et al.*, 2011; Cordera *et al.*, 2016).

Otázky, které je třeba zodpovědět v souvislosti s úspěchy bariatrické chirurgie, jsou především metabolické a hormonální dopady jednotlivých typů operací na výsledný stav pacienta a dlouhodobé důsledky této léčby.

2 Cíle dizertační práce

1. Zjistit metabolické efekty genetické varianty rs12970134 blízko genu *MC4R*, především v souvislosti s parametry glukózového metabolismu a inzulínové senzitivity, v souboru žen s různou glukózovou tolerancí (ženy se syndromem polycystických ovárií, ženy s gestačním diabetem v anamnéze, ženy s diagnózou diabetes mellitus 2. typu, zdravé normoglykemické kontroly).
2. Zjistit, zda a jaký mají vliv genetické varianty rs1421085, rs1121980, rs17817449, rs9939609 v genu *FTO*, které jsou prezentovány jako rizikové pro obezitu, na antropometrické, metabolické a hormonální parametry u štíhlých jedinců.
3. Zjistit vliv genetických variant kandidátních genů pro obezitu *TMEM18* (rs7561317), *SH2B1* (rs7498665), *KCTD15* (rs29941), *PCSK1* (rs6232, rs6235), *BDNF* (rs925946, rs4923461), *SEC16B* (rs10913469), *MC4R* (rs12970134, rs17782313) a *FTO* (rs9939609) na antropometrické parametry a parametry metabolického syndromu u českých adolescentů s variabilní tělesnou hmotností (podváha, normální hmotnost, nadváha a obezita).
4. Zjistit vliv laparoskopické gastrické plikace na glukózový metabolismus a na hladiny inkretinů a gastrointestinálních hormonů u extrémně obézních pacientek s diabetes mellitus 2. typu.
5. Zjistit vliv bariatrických operací na remisi diabetu a složení mastných kyselin v tukové tkáni u morbidně obézních pacientek s diabetes mellitus 2. typu po dvou letech.

3 Soubory a metody

Pro účely našich studií byly použity již dříve shromážděné soubory, které jsou stále rozšiřovány. Jde o soubor diabetiků 2. typu, soubory žen s diagnózou gestačního diabetu a syndromu polycystických ovárií, soubor zdravých jedinců a dále také soubor adolescentů (studie COPAT). Všichni jedinci zahrnutí v našich studiích byli detailně antropologicky změřeni a bylo jim provedeno základní biochemické vyšetření, podstoupili funkční testy (orální glukózový toleranční test u dospělých nediabetiků nebo mixed-meal tolerance test s přesně definovaným energetickým obsahem a euglykemický hyperinzulinemický clamp u žen po bariatrické operaci). Funkční testy slouží k odkrytí kompenzačních mechanismů organismu a k odhalování možné poruchy v časně fázi vývoje.

Na sbíraných vzorcích byla provedena celá řada biochemických analýz. Část z nich byla prováděna na automatizovaném přístroji Cobas 6000, jiné byly stanoveny ELISA metodami nebo multiplexovou analýzou BioPlex.

Genotypizace vybraných polymorfismů byla provedena použitím ABI TaqMan sond na přístroji LightCycler 480 (Roche)

Bariatrické operace byly prováděny na OB klinice, a. s. Koncentrace mastných kyselin z tukové tkáně byly stanoveny na IV. interní klinice 1. lékařské fakulty UK.

4 Výsledky a diskuze

4.1 Vliv varianty rs12970134 v blízkosti genu *MC4R* na metabolické a hormonální parametry sledované v souvislosti s obezitou

Autoři: BRADNOVÁ O, VEJRAŽKOVÁ D, VAŇKOVÁ M, LUKÁŠOVÁ P, VČELÁK J, STANICKÁ S, DVOŘÁKOVÁ K, BENDLOVÁ B. Physiol Res. 2015; 64(2): 187-95. IF=1,293

Mutace v genu pro *MC4R* jsou nejčastější příčinou monogenní formy obezity. Nicméně vliv varianty rs12970134 (A/G) byl popsán v souvislosti s běžnou obezitou a s inzulinovou rezistencí. Výsledky studií jsou však nekonzistentní a komplexní metabolicko-hormonální analýza vlivu této varianty nebyla u lidí provedena. Cílem studie bylo zjistit asociaci varianty rs12970134 v genu *MC4R* s obezitou, dále s hladinami vybraných hormonů a parametry glukózového metabolismu ve skupině žen s různou glukózovou tolerancí a tělesným složením. Náš soubor zahrnoval 850 normoglykemických žen (věk: 30,4 [LCL: 29,6; UCL: 31,3] let; BMI: 22,8 [22,5; 23,3] kg/m², 423 žen s diagnózou syndromu polycystických ovárií (PCOS) (věk: 27,6 [26,7; 28,2] let; BMI: 25,4 [24,7; 26,1] kg/m²), 402 žen s diagnózou gestačního diabetu v anamnéze (věk: 33,4 [32,9; 33,8] let; BMI: 23,1 [22,5; 23,6] kg/m²) a 250 žen s diabetem 2. typu (DM2) (věk: 60,6 [59,8; 61,5] let; BMI: 31,1 [30,5; 32,9] kg/m²).

Asociaci studované varianty rs12970134 s obezitou jsme ve skupině normoglykemických žen nepotvrdili. Nicméně z dotazníkových dat vyplynulo, že nositelky alely A měly vyšší maximální i minimální tělesnou hmotnost dosaženou v dospělosti oproti ženám s genotypem GG ($p = 0,04$; resp. $p = 0,03$). Ve skupině žen s PCOS jsme však zjistili vliv variantní alely A na vyšší hodnotu obvodu pasu ($p = 0,049$), gluteálního obvodu ($p = 0,01$) a indexu tukové hmoty (BAI; $p = 0,01$). U normoglykemických nositelek alely A jsme pozorovali nižší hladinou glykémie ($p = 0,001$), inzulinu ($p = 0,005$) a C-peptidu ($p = 0,04$) na lačno a s nižší hodnotou indexu inzulinové rezistence (HOMA-IR; $p = 0,002$) oproti nositelkám GG genotypu, což naznačilo lepší inzulinovou senzitivitu, a to spíše jaterní, než-li celotělovou. Vysvětlením pro lepší hepatickou funkci nositelek alely A může být snížená akumulace tuku v játrech, jak bylo popsáno u varianty *MC4R* rs177782313 (Haupt *et al.*, 2009). U normoglykemických nositelek alely A byla ve srovnání s nositelkami genotypu GG zjištěna vyšší hladina růstového hormonu ($p = 0,002$), zatímco dosažená výška byla v obou skupinách totožná. Studium somatotropní osy u obézních *MC4R*-deficientních pacientů odhalilo zvýšenou pulsatilní i celkovou sekreci růstového hormonu (Martinelli *et al.*, 2011). Dále byla zjištěna vyšší hladina leptinu ($p = 0,04$) u nositelek variantní alely, ačkoliv žádný rozdíl nebyl pozorován v hodnotě BMI, WHR ani v množství tělesného tuku, ze kterého je leptin uvolňován. Vysvětlením může být snížená schopnost leptinu vázat se ke svému receptoru, anebo snížená funkčnost receptoru *MC4R* či leptinová rezistence, často pozorovaná u obézních osob (Cole *et al.*, 2010).

Naše studie naznačuje, že variabilita genu *MC4R* se uplatňuje nejen v regulaci energetického metabolismu, ale i v komplexnějších hypothalamických regulacích.

V této studii jsem se podílela asistencí při OGTT, účastníky studie jsem antropologicky měřila, zajišťovala jsem preanalytickou fázi sbíraných vzorků, provedla jsem genetickou analýzu, statisticky vyhodnotila data a sepsala publikaci.

4.2 Varianty v genu *FTO* jsou spojeny s vyšší hladinou růstového hormonu a ovlivňují metabolický profil štíhlých žen

Autoři: LUKÁŠOVÁ P, VAŇKOVÁ M, VČELÁK J, VEJRAŽKOVÁ D, BRADNOVÁ O, STANICKÁ S, HAINER V, BENDLOVÁ B. Physiol Res. 2015; 64(2): 177-85. IF=1,2934

Genetická variabilita v prvním intronu genu *FTO* má velmi silný dopad na obezitu, což bylo potvrzeno studii na různých populacích po celém světě (Dina *et al.* 2007, Frayling *et al.* 2007; Scott *et al.*, 2007). Při obezitě je hladina *FTO* zvýšená, secernovaný protein se účastní lipolýzy v tukových buňkách (Wählen *et al.*, 2008).

V této studii jsme se zaměřili na štíhlé ženy nesoucí rizikový haplotyp sestavený z variant rs1421085 (T/C), rs1121980 (G/A), rs17817449 (T/G) a rs9939609 (T/A) a zjišťovali jeho dopad na antropometrické, hormonální a metabolické parametry.

Asociační studii genotypu s fenotypem jsme provedli u 172 štíhlých žen (BMI $\geq 18,5$ a < 25 kg/m²; věk $26,8 \pm 7,26$ let), 77 z nich užívalo hormonální antikoncepci. V našem souboru štíhlých žen jsme potvrdili asociaci rizikového haplotypu CAGA s mírným zvýšením BMI ($p = 0,038$), nicméně nepotvrdili jsme vliv na další antropometrické parametry a indexy, charakterizující tělesné složení (jako např. obvod pasu, WHR a procento tělesného tuku). U nositelek CAGA haplotypu jsme pozorovali zvýšenou sekreci β -buněk v pozdní fázi OGTT a sníženou hladinu celkového a LDL-cholesterolu ve srovnání s nositelkami.

Na lačno měly nositelky genotypu CAGA oproti ostatním ženám vyšší hladinu růstového hormonu a nižší hladinu LDL-cholesterolu a celkového cholesterolu. V průběhu oGTT měly nositelky genotypu CAGA stále vyšší hladinu růstového hormonu a dále měly vyšší hladinu glykémie (ve 120. minutě), inzulínu (ve 150. minutě) a C-peptidu (ve 120. a 150. minutě) v průběhu OGTT. Užívání hormonální antikoncepce ještě zvyšovalo zjištěné hormonální a metabolické účinky nositelství CAGA haplotypu.

Na základě popsaných účinků růstového hormonu (Rudling a Angelin, 2001; Freathy *et al.* 2008; Kokshoorn *et al.* 2011; Pena-Bello *et al.* 2015) se domníváme, že právě zvýšené hladiny růstového hormonu mohou ovlivnit hladiny lipidů, sekreci inzulínu a chránit tyto ženy před rozvojem obezity. Užívání HA samo o sobě vyvolává podobné metabolické účinky nezávisle na genotypu *FTO*, interakce rizikového haplotypu CAGA v genu *FTO* s užíváním HA ještě prohlubuje dopad na sledované metabolické parametry.

Vyšší hladiny růstového hormonu zřejmě chrání štíhlé nositelky rizikového haplotypu před rozvojem obezity.

Na této práci jsem se podílela asistencí při oGTT a zajišťovala preanalytickou fázi sbíraných vzorků.

4.3 Asociace polymorfismů kandidátních genů pro obezitu s metabolickým syndromem a s ním souvisejících parametrů u 1443 českých adolescentů

Autoři: DUŠÁTKOVÁ L, ZAMRAZILOVÁ H, SEDLÁČKOVÁ B, VČELÁK J, HLAVATÝ P, ALDHOON HAINEROVÁ I, KORENKOVÁ V, BRADNOVÁ O, BENDLOVÁ B, KUNEŠOVÁ M, HAINER V. *Folia Biol (Praha)*. 2013;59(3): 123-33. IF=1,000

Celogenomové asociční studie odhalily řadu genetických variant spojených s obezitou, ovšem pouze několik dalších studií zkoumalo jejich souvislost i s metabolickým syndromem.

Cílem této studie bylo stanovit genotypy jedenácti variant uvnitř nebo v blízkosti osmi genů (*TMEM18*, *SH2B1*, *KCTD15*, *PCSK1*, *BDNF*, *SEC16B*, *MC4R* a *FTO*) a zjistit jejich vliv na rozvoj obezity, metabolického syndromu a dalších parametrů u 1443 českých adolescentů, z nichž bylo 661 chlapců a 782 děvčat ve věku od 13,0 do 17,9 let. Soubor tvořilo 60 adolescentů s podváhou, 713 s normální hmotností, 194 s nadváhou a 476 obézních adolescentů.

Potvrdili jsme asociaci varianty rs9939609 v genu *FTO* s nadváhou (OR=1,27; 95% CI: 1,01–1,59; p = 0,046) a obezitou (OR=1,46; 95% CI:1,24–1,73; p < 0,001), podobně jako je popisováno v mnoha jiných populacích, včetně studií provedených na české dospělé populaci (Dina *et al.*, 2007; Frayling *et al.*, 2007; Včelák *et al.*, 2008; Hubáček *et al.*, 2008). Nalezli jsme také asociaci mezi variantou genu *FTO* a abdominální obezitou a dalšími antropometrickými parametry. Tyto asociace však vymizely po adjustaci na BMI. Zdá se proto, že variantní *FTO* má obecně vzato vliv na BMI, ale neovlivňuje přímo distribuci tuku na těle (Haupt *et al.*, 2010).

Minoritní varianta rs7561317 v genu *TMEM18* souvisela s fenotypem podváhy (OR=1,78; 95% CI: 1,14–2,79; p = 0,015), přičemž majoritní alela byla popsána v souvislosti s obezitou (Willer *et al.*, 2009), nicméně podle práce Jacquemonta *et al.* (2011) mohou protichůdné fenotypy (těžká obezita a podváha) sdílet genetický podklad.

Varianty rs925946 v genu *BDNF* a rs17782313 v genu *MC4R* zvyšovaly riziko vzniku metabolického syndromu (OR = 1,53; 95% CI: 1,14–2,04; p = 0,005; resp. OR = 1,51; 95% CI 1,12–2,04; p = 0,009), což podporuje zjištění dalších studií, při kterých se ukázala souvislost polymorfismu rs17782313 se sníženou hladinou HDL-cholesterolu (Kring *et al.*, 2010) a se zvýšeným diastolickým krevním tlakem (Vogel *et al.*, 2011). Varianta rs6235 v genu *PCSK1* negativně korelovala s hladinou krevní glukózy (OR = 0,69; 95 % CI 0,49–0,97; p = 0,04), podobně jako ve studii Gjesinga *et al.* (2011).

Asociace běžné varianty v genu *FTO* s nadváhou a obezitou byla potvrzena i v populaci českých adolescentů. Zjistili jsme asociace variant v genech *MC4R* a *BDNF* se zvýšeným rizikem vzniku metabolického syndromu, pravděpodobně v důsledku jejich vlivu na abdominální obezitu. Naopak varianta v genu pro *PCSK1* má zřejmě protektivní účinek proti rozvoji glukózové intolerance.

Na této studii jsem se podílela sběrem dat a provedením genotypické analýzy variant rs12970134 a rs17782313 v genu *MC4R*.

4.4 Vliv laparoskopické gastrické plikace na metabolický profil obézních diabetiček 2. typu

Autoři: *BRADNOVÁ O, KYROU I, HAINER V, VČELÁK J, HÁLKOVÁ T, ŠRÁMKOVÁ P, DOLEŽALOVÁ K, FRIED M, MCTERNAN P, KUMAR S, HILL M, KUNEŠOVÁ M, BENDLOVÁ B, VRBÍKOVÁ J.* *Obes Surg.* 2014; **24**(5): 718-26. IF=3,747

Laparoskopická gastrická plikace (LGP) umožňuje redukci žaludečního objemu bez nutnosti implementace cizího materiálu (jako u laparoskopické gastrické bandáže – LAGB) nebo bez nevratné resekce žaludeční stěny (jako u laparoskopické sleeve gastrektomie – LSG).

Cílem této studie bylo zjistit změny v lačných i postprandiálních hodnotách glukózového a lipidového metabolismu a změny u vybraných hormonů gastrointestinálního traktu u extrémně obézních diabetiček 2. typu v době prvních měsíců od operace. Do naší pilotní studie bylo vybráno 13 obézních diabetiček 2. typu (věk: $53 \pm 8,7$ let; BMI: $40,1 \pm 4,59$ kg/m²), které byly vyšetřeny nejprve před operací a následně 1. měsíc a 6. měsíc po zákroku. V těchto časových bodech podstoupily všechny ženy MMTT. V průběhu MMTT jsme sledovali hladinu glukózy, inzulínu, C-peptidu, triacylglycerolů, GIP, GLP-1, ghrelinu a obestatinu.

Všechny pacientky významně snížily svou hmotnost již po 1. měsíci od operace. Snižování hmotnosti pokračovalo i po 6. měsíci od operace, kdy pacientky dosáhly téměř 30 % EWL. Po 6 měsících došlo ke zlepšení lačné glykémie a inzulinémie ($p < 0,05$) a zároveň ke zlepšení inzulinové senzitivity, vyjádřené indexem HOMA-IR ($p < 0,0001$) a k poklesu hodnoty HbA1c ($p < 0,0001$). U pacientek jsme naměřili nižší hladiny postprandiální glykémie ($p < 0,0001$) a triacylglycerolů ($p < 0,001$), vyjádřené výpočtem ploch pod křivkou v průběhu MMTT po 6-ti měsících od zákroku.

Plikováním velkého zakřivení žaludku dojde k omezení krevního zásobení žaludeční sliznice, ze které je uvolňován ghrelin, předpokládali jsme proto jeho snížení a naše domněnky jsme také potvrdili. Zjistili jsme výrazné snížení postprandiálních hladin ghrelinu ($p < 0,0001$). Ghrelin má významné diabetogenní účinky (Scott *et al.*, 2011), a proto snížené hladiny ghrelinu mohou přispívat ke zlepšení glukózové homeostázy po LGP.

V 1. i 6. měsíci od operace byly postprandiální hladiny GIP významně zvýšeny ($p < 0,0001$), přičemž zlepšení se projevilo i posunem vrcholu stimulované hladiny GIP do časnější fáze (tj. z 60. na 30. minutu). Navíc byl následující pokles rychlejší na začátku sledování a po 1. měsíci ve srovnání se stavem po půl roce. Vysvětlením může být rychlejší vyprazdňování žaludku a nadměrná stimulace K-buněk v tenkém střevu nedostatečně natrávenou potravou a jejím rychlejším průchodem trávicím traktem.

Hladiny GLP-1 se výrazně neměnily, i když jsme zaznamenali výrazné zvýšení hladin GLP-1 ve 30. minutě MMTT jeden měsíc po operaci, což mohlo mít za následek i velmi vysokou hladinu inzulínu v tomto časovém bodě. U obestatinu jsme žádné změny nepozorovali.

Naše výsledky potvrzují, že LGP vede k významnému hmotnostnímu úbytku, zlepšení glukózové homeostázy a postprandiální hypertriacylglycerolémie, která je považována za rizikový faktor pro rozvoj atherosklerózy, ischemické choroby srdeční a infarktu myokardu (Nordestgaard *et al.*, 2007; Bansal *et al.*, 2007). LGP dále pomáhá obézním diabetičkám zlepšit jejich metabolický profil, včetně postprandiálního snížení hladin ghrelinu a zvýšení hladin GIP.

Na této studii jsem se podílela asistencí při MMTT, zajišťovala jsem preanalytickou fázi sbíraných vzorků plasmy a séra, organizačně zajišťovala zahraniční spolupráci - zejména odběr, zpracování a zasílání vzorků tukové tkáně, prováděla multiplexovou analýzu, vyhodnotila získaná data, statisticky zpracovala a sepsala publikaci.

4.5 Efekt bariatrické léčby na metabolismus glukózy a ve vztahu k metabolismu mastných kyselin po 2 letech

Autoři: KUNEŠOVÁ M, SEDLÁČKOVÁ B, BRADNOVÁ O, TVRZICKÁ E, STAŇKOVÁ B, ŠRÁMKOVÁ P, DOLEŽALOVÁ K, KALOUSKOVÁ P, HLA VATÝ P, HILL M, BENDLOVÁ B, FRIED M, HAINER V, VRBÍKOVÁ J. *Physiol Res.* 2015; **64**(2): 155-66. IF=1,293

Obezita a DM2 jsou choroby často spojované s dyslipidemií a pozměněným složením mastných kyselin. Složení mastných kyselin obsažených v triacylglycerolech tukové tkáně odráží nejen složení tuků, přijatých v potravě, ale i metabolické zpracování tuků organismem, jako je endogenní lipogeneze a oxidace lipidů.

Cílem studie bylo zjistit vliv tří typů bariatrických zákroků (laparoskopická gastrická bandáž – LAGB; laparoskopická gastrická plikace – LGP; biliopankreatická diverze – BPD) na remisi diabetes mellitus 2. typu (DM2) a složení mastných kyselin v podkožní tukové tkáni. Soubor tvořily ženy s DM2, 8 žen bylo po BPD, 9 žen po LAGB a 12 žen po LGP. Antropometrické charakteristiky a složení mastných kyselin jsme zjišťovali před operací, po 6 měsících a po 2 letech od operace.

Nejúčinnější operací ve vztahu k remisi DM2 se jeví BPD ($p < 0,004$) ve srovnání s LAGB a LGP. Po dvou letech dosáhlo remise 7 z 8 žen po BPD a 6 z 9 žen po LAGB. Po LGP nedošlo k remisi ani u jedné z 12 pacientek.

Mezi zastoupením mastných kyselin (MK) v lipidech séra a membrán a v triacylglycerolech tukové tkáně a metabolickými chorobami je úzký vztah. Charakteristický je vyšší obsah nasycených MK a nižší obsah polyenových MK u osob s obezitou a DM2. Nejvíce změn bylo pozorováno ve skupině žen po BPD. U nich byla naměřena vyšší koncentrace kyseliny laurové (12:0), myristolejové (14:1n-5) a palmitolejové (16:1n-7), dále byla zjištěna zvýšená aktivita steroyl-CoA desaturázy 1 (SCD1), což naznačuje zvýšenou lipogenezi v subkutánní tukové tkáni. Příčinou může být adaptace organismu na zhoršenou absorpci tuků ze stravy. Bylo zjištěno, že palmitolejová kyselina je uvolňována spíše z gluteofemorálního podkožního tuku, nežli z abdominálního, přičemž tento rozdíl je dán zesílenou expresí delta-9 desaturázy v gluteofemorální tukové tkáni (Pinnick *et al.*, 2012). Pozitivní metabolický efekt BPD se tak odráží ve zvýšeném zastoupení myristolejové a palmitolejové kyseliny v triacylglycerolech tukové tkáně.

Po BPD došlo dále k významnému zvýšení kyseliny dokosatetraenové (22:4n-6), zatímco při hodnocení koncentrace kyseliny dokosapentaenové (22:5n-3) jsme zjistili po 6 měsících od operace signifikantní pokles a následně po dvou letech výrazný nárůst. Snížená koncentrace kyseliny dokosapentaenové (22:5n-3) byla pozorována i 6 měsíců po LAGB. Vysvětlením může být zvýšená oxidace n-3 polynenasycených MK nebo jejich nižší vstřebávání kvůli nižšímu potravinovému příjmu či nižší absorpci z trávicího traktu. Po dvou letech od LAGB a LGP jsme nezjistili významné změny v koncentraci mastných kyselin v tukové tkáni.

V závislosti na typu operace dochází ke změnám ve složení mastných kyselin v tukové tkáni po šesti měsících i při dlouhodobém sledování po dvou letech od operace.

Na této studii jsem se podílela asistencí při MMTT a zajištěním preanalytické fáze sbíraných vzorků plasmy, séra a tukové tkáně.

5 Závěr

Potvrdili jsme asociaci rizikové varianty rs9939609 v genu pro FTO s obezitou u souboru české dětské i dospělé populace. U štíhlých žen, nesoucích rizikový haplotyp CAGA, byla zjištěna zvýšená hladina glykémie, inzulínu a C-peptidu při zátěžovém testu a překvapivě i vyšší hladina růstového hormonu, která tyto ženy zřejmě chrání před obezitou a zlepšuje i jejich lipidový metabolismus. Užívání hormonální antikoncepce tento efekt ještě zesílilo.

Nepozorovali jsme sice asociaci variantní alely polymorfismu rs12970134 blízko genu MC4R s obezitou ani s žádným z antropometrických parametrů, nicméně jsme objevili asociaci alely A s glukózovým metabolismem a s vyššími hladinami leptinu a růstového hormonu u normoglykemických žen, což napovídá komplexnímu působení MC4R v hypothalamu.

Při studiu polymorfismů blízko *MC4R* (rs12970134 a rs17782313) a *BDNF* (rs925946) u adolescentů byla objevena souvislost se vznikem metabolického syndromu a navíc u chlapců souvisela s rozvojem abdominální obezity. Naopak varianta v genu pro *TMEM18* souvisela s podváhou a varianta v genu *PCSK1* asociovala s nižší hladinou krevního cukru, což může znamenat protektivní účinek genu *PCSK1* v rozvoji DM2.

Následující dvě studie se zbyvaly léčbou obezity bariatrickou operací. Bylo potvrzeno, že půl roku po LGP dochází k významnému poklesu hmotnosti, zlepšení metabolického profilu obézních diabetiček 2. typu. Dále bylo zjištěno, že po tomto zákroku dochází ke snížení hladiny ghrelinu (hormonu hladu) a zvýšení hladiny inkretinu s antidiabetogenním účinkem (GIP) při zátěžovém MMT testu, jako následek plikace žaludku a rychlejšího průchodu potravy žaludkem.

V poslední studii jsme porovnávali laparoskopickou gastrickou plikaci (LGP) s laparoskopickou gastrickou bandáží (LAGB) a biliopankreatickou diverzí (BPD). Remise diabetes mellitus 2. typu u obézních žen byla po 2 letech nejčastější po BPD, k remisi došlo i ve většině případů po LAGB, zatímco po LGP došlo z větší části případů “pouze” ke zlepšení ukazatelů diabetu. Velmi zajímavým poznatkem z hlediska adaptability organismu na bariatrický výkon BPD byla zvýšená lipogeneze v tukové tkáni, charakterizovaná významně vyšším zastoupením nasycených a mononenasycených mastných kyselin a delta-9 desaturázy 1 ve srovnání s výkony LAGB a LGP. Ke zvýšení syntézy mastných kyselin dochází zřejmě v důsledku nedostatečnosti příjmu mastných kyselin v potravě a/nebo v důsledku malabsorbčního typu operace.

Z našich výsledků je zcela zřejmé, že biliopankreatická diverze je dlouhodobě nejúčinnější bariatrickou operací, po které došlo k největšímu počtu remisí DM2.

1 Introduction

Obesity is a serious metabolic disease, that leads to many other complications. Its prevalence is increasing not only among adults, but even in adolescents and children these days. Obesity is related to availability of high-caloric food and decreased habitual activity (Chaput *et al.*, 2011). Obesity also has a strong genetic background.

Abdominal obesity is the most risk conferring type of obesity that results from the accumulation of lipids in ectopic locations e.g. in visceral adipose tissue, which has a high metabolic activity. It belongs among criteria of the metabolic syndrome (MS) and often leads to insulin resistance and type 2 diabetes mellitus (T2D) which are the most serious complications of obesity.

Complex inter-signalling between peripheral and central nervous system that regulate appetite provides energy homeostasis. Food intake is controlled by centers of hunger and satiety in the ventromedial and lateral hypothalamus. These centers receive hormonal signals from the pancreas (e.g. insulin), adipose tissue (eg. leptin) and gastrointestinal tract (e.g. GIP, GLP-1, ghrelin). These hormones are included in the transmission of information of the energy homeostasis through neurohumoral axis connecting the stomach with the centers in the hypothalamus (Hainer *et al.*, 2001).

Common obesity has a complex multifactorial background which is influenced by both genetic and nongenetic factors. This disease is also known to be polygenic. It is presented by many genes with a small effect, they act together in an additive manner and interact with environmental factors. These facts greatly complicate the identification of responsible genes (Sandholt *et al.*, 2010). Thanks to technological advances, such as analysis on microarrays, genome-wide association studies (GWAS) were performed. It led to detection of a wide range of gene variants in relationship with higher BMI, higher waist circumference, and thus a higher risk of obesity development.

The most significant association with obesity was found in the gene *FTO* (Frayling *et al.*, 2007). A year later, another very strong association signals near the *MC4R* gene were captured (Loos *et al.*, 2008). Next strong associations with obesity, confirmed by independent studies, pointed to *TMEM18*, *SH2B1*, *KCTD15*, *PCSK1*, *BDNF*, and *SEC16B* (Renström *et al.*, 2009; Holzapfel *et al.*, 2010). Some of the found genes have a direct functional connection with obesity, others are preferentially expressed in hypothalamic centers regulating food intake. However, their exact biological function is not very clear yet, and thus they are intensively studied. It is obvious that several biochemical pathways lead to the same pathological phenotype. Another pitfall is the plethora of candidate genes that can potentially apply in the development of the disease. It is typical for complex disease, it is not inherited itself, but rather a predisposition to it.

Monogenic forms of obesity in terms of overall prevalence of obesity are relatively rare, however, the possibility of targeted effective treatment of these rare patients brings a huge benefit. This encourages the development of similar types of therapy also for common forms of obesity. Hypothesis of this thesis is that the effect of the common genetic variants is reflected in the energy pathways and hormonal characteristics of non-obese people in the meantime and predisposes them to the development of obesity in the future. The metabolic and hormonal effects of selected genes in adolescent and adult populations with different levels of insulin sensitivity and of variable body weight were investigated in this work.

The purpose of the treatment of obesity is not just weight reduction, but primarily the improvement of the health condition and of quality of life. It is a complex process that involves an individual approach, creation of an appropriate treatment program and choice of the type of intervention.

Conservative treatment consists of the change of eating habits, of incorporation physical activity into daily routine and lifestyle recommendations. Pharmacological therapy is currently limited.

In patients with morbid obesity, conservative treatment is insufficient very often. In these cases, surgical treatment of obesity could bring a long-term solution.

The second part of the thesis deals with the treatment of obesity by bariatric surgery, which has become one of the most successful treatments that provides significant and sustained weight loss in the majority of patients (Buchwald *et al.*, 2007). Bariatric surgery leads to significant improvement or complete disappearance of some diseases associated with obesity, e.g. DM2, dyslipidemia, hypertension and cardiovascular disease. However, the effect of the weight loss varies among individuals. The effect of treatment could be influenced by clinical and genetic factors. Bariatric surgeries can be divided into restrictive procedures involving the reduced capacity of the stomach (eg. laparoscopic gastric plication, gastric sleeve resection or bandage); malabsorption procedures which excludes the small intestine of the digestive process (e.g. biliopancreatic diversion) and combined procedures, using the two above-mentioned mechanisms (e.g. a Roux-en-Y gastric bypass).

Bariatric surgery affects glucose homeostasis independently on the body weight reduction, remission of diabetes because it occurs several days after surgery. Antidiabetic effect of operations include increased stimulation of the release of incretin nutrients (e.g. GLP-1, GIP), weakening the secretion of ghrelin, and improve insulin sensitivity in the liver due to reduction of energy intake and consequently increase insulin sensitivity in peripheral tissues due to the decrease in body weight (Thaler *et al.*, 2009; Chiellini, *et al.*, 2009; Nannipieri *et al.*, 2011). Changes in the speed of food intake and gastric emptying time of passage of food through the intestine, detection and nutrient absorption and metabolism of bile acids also influence the antidiabetic effect (Laferrere *et al.*, 2011).

The result of bariatric surgery depends on the BMI of the patient, duration of T2D and also on other characteristics of the patient. The fact is, that the higher BMI patient has, the stronger metabolic effect can be achieved. It turned out that overweight patients reached one year after BPD T2D remission in only 40%, whereas obese patients in 70%. However, for extremely obese patients, the bariatric surgery leads to revitalization of β -cells, and thanks to the significant reduction of food intake, insulin sensitivity could be restored (Scopinaro *et al.*, 2011; Cordera *et al.*, 2016). Questions that still need to be answered in relation to the success of bariatric surgery are focused on metabolic and hormonal effects of various types of surgery in relation with patients outcome and long-term effects of this treatment.

2 Aims

1. To examine the metabolic effects of genetic variant near the *MC4R* gene rs12970134 in relation to parameters of glucose metabolism and insulin sensitivity in the group of women with various glucose tolerance (women with polycystic ovary syndrome, women with gestational diabetes, and woman diagnosed with type 2 diabetes mellitus and normoglycemic healthy controls).
2. To determine the influence of the genetic variants rs1421085, rs1121980, rs17817449, rs9939609 in the *FTO* gene, which are presented as risk-conferring for obesity on anthropometric, metabolic and hormonal parameters in lean individuals.
3. To determine the influence of genetic variants of candidate genes for obesity *TMEM18* (rs7561317), *SH2B1* (rs7498665), *KCTD15* (rs29941) *PCSK1* (rs6232, rs6235), *BDNF* (rs925946, rs4923461) *SEC16B* (rs10913469), *MC4R* (rs12970134, rs17782313) and *FTO* (rs9939609) on anthropometric parameters and parameters of metabolic syndrome in Czech adolescents with variable body weight (underweight, normal weight, overweight and obesity).
4. To determine the effect of laparoscopic gastric plication on glucose metabolism, and on levels of gastrointestinal hormones in morbidly obese patients with type 2 diabetes mellitus.
5. To evaluate the impact of bariatric surgery on remission of diabetes and on the composition of fatty acids in adipose tissue of morbidly obese patients with type 2 diabetes mellitus after 2 years.

3 Materials and methods

For the purposes of our studies, we have used previously collected files that are constantly extended. Our cohort consists of subjects with type 2 diabetes mellitus, women diagnosed with gestational diabetes and polycystic ovary syndrome, healthy individuals, and also of a cohort of adolescents (COPAT study). All individuals included in our studies were precisely anthropologically measured, and basic biochemical examination has been done. Oral glucose tolerance test (OGTT) were performed in adults without type 2 diabetes; mixed-meal tolerance test (MMTT) with a precisely defined energy content and euglycemic hyperinsulinemic clamp were performed in women after bariatric surgery. Tolerance tests are used to identify the compensatory mechanisms of the organism and to detect possible failures at an early stage of their development.

A variety of biochemical analyzes on collected samples were performed. Some of them were carried out on the automated device Cobas 6000, others were determined by ELISA methods or multiplex analysis Bioplex. Genotyping of selected polymorphisms was performed using the ABI TaqMan assays on LightCycler 480 (Roche).

Bariatric surgeries were performed on OB clinic, a. s. Concentrations of fatty acids from adipose tissue were determined by 4th Department of 1st Faculty of Medicine.

4 Results and discussion

4.1 Metabolic and hormonal consequences of the "obesity risk" MC4R variant (rs12970134) in Czech women

Authors: BRADNOVÁ O, VEJRAŽKOVÁ D, VAŇKOVÁ M, LUKÁŠOVÁ P, VČELÁK J, STANICKÁ S, DVOŘÁKOVÁ K, BENDLOVÁ B. *Physiol Res.* 2015; **64**(2): 187-95. IF=1,293

Mutations in *MC4R* may cause monogenic forms of obesity. However, the influence of the common polymorphism rs12970134 (A/G) was described in connection with polygenic obesity and insulin resistance. The results of studies are inconsistent and comprehensive metabolic and hormonal analysis of an effect of this variant has not been yet conducted in humans. The aim of the study was to determine the association of variant rs12970134 in the *MC4R* gene with levels of selected hormones and parameters of glucose metabolism in the group of women with different glucose tolerance and body composition. A study cohort included 850 normoglycaemic women, 423 women diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS), 402 women diagnosed with gestational diabetes and 250 women with type 2 diabetes (T2D).

In the group of normoglycaemic women, the association of the polymorphism rs12970134 with obesity was not confirmed. However, the questionnaire data showed that the minor A-allele carriers had higher maximum and minimum body weight reached in adulthood than the carriers of GG genotype ($p = 0.04$, resp. $p = 0.03$). In the group of women with PCOS, we discovered the impact of the variant A-allele on higher value of the waist circumference ($p = 0.049$), gluteal circumference ($p = 0.01$), and body adiposity index (BAI; $p = 0.01$). In normoglycaemic A-allele carriers lower blood glucose levels ($p = 0.001$), insulin ($p = 0.005$) and C-peptide ($p = 0.04$) were observed in the fasting state with a lower index HOMA-IR ($p = 0.002$) compared to carriers of GG genotype, which indicated improved insulin sensitivity, but rather hepatic than the whole-body one. The explanation for the improved hepatic function of the A-allele carriers may be reduced fat accumulation in their liver, as was described for variant rs177782313 also near *MC4R* (Haupt *et al.*, 2009). We found higher levels of growth hormone (GH) in normoglycaemic A-allele carriers compared to the carriers of the GG genotype ($p = 0.002$), while the average body height reached in both groups was similar. Study of the somatotropic axis in obese MC4R-deficient patients revealed elevated total and pulsatile GH secretion (Martinelli *et al.*, 2011). A higher leptin level ($p = 0.04$) in A-allele carriers compared to the non-carriers was observed, although no difference was seen in BMI, WHR or in the amount of body fat – from which the leptin is released. This could be explained by decreased ability of leptin to bind its receptor, or reduced function of MC4R, or leptin resistance, so often observed in obese (Cole *et al.*, 2010). These findings suggest that the variability of the gene MC4R is involved not only in the regulation of energy metabolism, but also in more complex hypothalamic regulations.

4.2. Fat mass and obesity associated gene variants are associated with increased growth hormone levels and affect glucose and lipid metabolism in lean women

Autoři: LUKÁŠOVÁ P, VAŇKOVÁ M, VČELÁK J, VEJRAŽKOVÁ D, BRADNOVÁ O, STANICKÁ S, HAINER V, BENDLOVÁ B. *Physiol Res.* 2015; **64**(2): 177-85. IF=1,293

Genetic variability in the first intron of *FTO* gene has a strong impact on obesity, as confirmed by studies in various populations throughout the world (Dina *et al.*, 2007; Frayling *et al.*, 2007; Scott *et al.*, 2007, Scuteri *et al.*, 2007). In obesity, *FTO* levels are increased. Secreted protein is involved in lipolysis in the fat cells (Wahlen *et al.*, 2008).

In this study, we focused on lean women carrying the risk haplotype consisting of these variants: rs1421085 (T/C), rs1121980 (G/A), rs17817449 (T/G) and rs9939609 (T/A). We investigated its' impact on anthropometric, hormonal and metabolic parameters.

Association study of genotype with phenotype was performed in 172 lean women (BMI ≥ 18.5 and < 25 kg/m²; age 26.8 ± 7.26 years), 77 of them used hormonal contraception (HC). We confirmed the association of risk haplotype CAGA with a slight increase in BMI ($p = 0.038$), although no impact on other anthropometric parameters and indices that characterize the body composition (eg. waist circumference, WHR and body fat percentage) was observed. Increased secretion of β -cells in the late phase of the OGTT and reduced levels of total and LDL-cholesterol of CAGA haplotype carriers in comparison with non-carriers have been found.

We found higher growth hormone levels and lower levels of LDL-cholesterol and total cholesterol in women with CAGA haplotype carriers compared to the others in the fasting state. CAGA carriers had increased levels of growth hormone and also a higher blood glucose level (at 120th minute), insulin (at 150th minute), and C-peptide (at 120th and 150th minute) during OGTT. The determined hormonal and metabolic impact of CAGA risk haplotype was even more increased in HC users.

Based on the described effects of growth hormone (Rudling and Angelin, 2001; Freathy *et al.*, 2008; Kokshoorn *et al.*, 2011; Pena-Bello *et al.*, 2015), we suggest that elevated growth hormone may affect lipid levels, insulin secretion and it seems to protect women with CAGA haplotype from obesity development. HC usage itself has similar metabolic effects independently of the *FTO* genotype. Interaction of the risk haplotype CAGA in *FTO* gene with the usage of HC deepened the impact on examined metabolic parameters.

Higher level of growth hormone protects lean carriers of the risk haplotype in *FTO* gene from the development of obesity.

4.3 Association of obesity susceptibility gene variants with metabolic syndrome and related traits in 1,443 Czech adolescents

Authors: DUŠÁTKOVÁ L, ZAMRAZILOVÁ H, SEDLÁČKOVÁ B, VČELÁK J, HLAVATÝ P, ALDHOON HAINEROVÁ I, KORENKOVÁ V, BRADNOVÁ O, BENDLOVÁ B, KUNEŠOVÁ M, HAINER V. *Folia Biol (Praha)*. 2013; **59**(3): 123-33. IF=1,000

Genome-wide association studies have identified a number of genetic variants associated with obesity, but only a few other studies have examined their relationship with the metabolic syndrome.

The aim of this study was to determine the genotypes of eleven variants in or near eight genes (*TMEM18*, *SH2B1*, *KCTD15*, *PCSK1*, *BDNF*, *SEC16B*, *MC4R* and *FTO*), and to determine their impact on the development of obesity, metabolic syndrome and other parameters in 1443 Czech adolescents (661 boys and 782 girls; aged from 13.0 to 17.9 years). The cohort consisted of 60 adolescents with underweight, 713 with normal weight, 194 overweight and 476 obese adolescents.

We confirmed the association of rs9939609 variant in *FTO* gene with overweight (OR = 1.27; 95% CI: 1.01–1.59; $p = 0.046$) and with obesity as well (OR = 1.46; 95% CI: 1.24–1.73; $p < 0.001$), similarly as was described in many other populations, including studies conducted on Czech adult population (Dina *et al.*, 2007; Frayling *et al.*, 2007; Včelák *et al.*, 2008; Hubáček *et al.*, 2008). An association between a variant of the *FTO* gene and abdominal obesity and also other anthropometric parameters has been found in this study. However, this association disappeared after adjustment for BMI. Therefore, it seems that the *FTO* variant affects the BMI generally, but does not directly affect the distribution of body fat (Haupt *et al.*, 2010).

Minor variant of the polymorphism rs7561317 in *TMEM18* gene was related to the phenotype of underweight (OR = 1.78; 95% CI: 1.14–2.79; $p = 0.015$), while the major allele has been reported in association with obesity (Willer *et al.*, 2009). According to study of Jacquemont *et al.* (2011), the genetic background may be shared by contradictory phenotypes (severe obesity and underweight).

Variation of rs925946 in *BDNF* gene and rs17782313 in *MC4R* gene increase the risk of metabolic syndrome (OR = 1.53; 95% CI: 1.14 to 2.04; $p = 0.005$; and OR = 1.51; 95% CI 1.12–2.04; $p = 0.009$; resp.). This supports the findings of other studies that showed an association of rs17782313 with reduced HDL-cholesterol (Kring *et al.*, 2010) and increased diastolic blood pressure (Vogel *et al.*, 2011).

Variant of the polymorphism rs6235 in *PCSK1* gene negatively correlates with blood glucose levels (OR = 0.69; 95% CI 0.49–0.97; $p = 0.04$), similarly as in the study of Gjesing *et al.* (2011), suggesting a protective role of this variant in T2D development.

In this study, we confirmed the association of common variant in the *FTO* gene with overweight and obesity in the cohort of Czech adolescents. We found the association of variants in *MC4R* and *BDNF* genes with increased risk of metabolic syndrome, probably due to their impact on the abdominal obesity. Conversely, it seems that a variant of *PCSK1* gene has a protective effect in the development of glucose intolerance.

4.4. Laparoscopic greater curvature plication in morbidly obese women with type 2 diabetes: effects on glucose homeostasis, postprandial triglyceridemia and selected gut hormones

Authors: BRADNOVÁ O, KYROU I, HAINER V, VČELÁK J, HÁLKOVÁ T, ŠRÁMKOVÁ P, DOLEŽALOVÁ K, FRIED M, MCTERNAN P, KUMAR S, HILL M, KUNEŠOVÁ M, BENDLOVÁ B, VRBÍKOVÁ J. *Obes Surg.* 2014; **24**(5): 718-26. IF=3,747

The laparoscopic greater curvature plication (LGP) allows a reduction of gastric volume without implementation of any foreign material (such as in laparoscopic gastric banding – LAGB) and without resection of the stomach wall (as in laparoscopic sleeve gastrectomy – LSG).

The aim of this study was to determine changes in fasting and postprandial parameters of glucose and lipid metabolism and hormonal changes of selected hormones of gastrointestinal tract in morbidly obese type 2 diabetic women during the first months after surgery. In this study, 13 obese type 2 diabetics (age: 53 ± 8.7 years; BMI: 40.1 ± 4.59 kg / m²) were examined initially before the operation and subsequently after 1st and 6th month after the surgery. At these time points, all women underwent MMTT. Blood glucose, insulin, C-peptide, triglycerides, GIP, GLP-1, ghrelin and obestatin levels were examined during the MMTT.

All patients significantly reduced their weight after the 1st month from the operation. Weight reduction continued beyond 6 months after the surgery, when women reached 30 % EWL. After 6 months, improved fasting glycaemia and insulinemia ($p < 0.05$) has been observed. We have also found improved insulin sensitivity, expressed by lower value of HOMA-IR ($p < 0.0001$), and decreased HbA1c ($p < 0.0001$). We observed lower postprandial blood glucose levels ($p < 0.0001$) and triglycerides ($p < 0.001$) expressed by calculating of the areas under the curve during MMTT.

Plication of the greater curvature of the stomach could reduce the blood supply of the gastric mucosa from which ghrelin is released. Our assumption was confirmed – a significant decrease in postprandial ghrelin levels was found ($p < 0.0001$). Ghrelin has significant diabetogenic effects (Scott *et al.*, 2011) and therefore, reduced levels of ghrelin can contribute to improvement of the glucose homeostasis after LGP.

In the 1st and 6th month after surgery, postprandial GIP levels were significantly increased ($p < 0.0001$), the improvement was also evident by shifting the peak of stimulated GIP level to an earlier stage (i.e. from the 60th to the 30th minute) during MMTT. The following drop was faster at the baseline and after 1 month compared to the 6 months follow-up. The explanation may be faster gastric emptying and overstimulation of the K-cells in the small intestine in response to inadequately digested food and its rapid passage through the gastrointestinal tract.

GLP-1 levels did not change significantly with one exception of a significant increase in the 30th minute of MMTT seen one month after the surgery. This could have resulted in very high levels of insulin at this time point. No changes in obestatin levels were observed.

This study confirms that LGP leads to significant weight loss, to improvement of glucose homeostasis and postprandial hypertriglyceridaemia, which is considered as a main risk factor for the development of atherosclerosis, coronary heart disease and myocardial infarction (Nordestgaard *et al.*, 2007; Bansal *et al.*, 2007). Furthermore, LGP helps obese diabetics to improve their metabolic profile, including postprandial reduction in ghrelin levels and increased levels of GIP.

4.5 Fatty acid composition of adipose tissue triglycerides in obese diabetic women after bariatric surgery: a 2-year follow up

Authors: KUNEŠOVÁ M, SEDLÁČKOVÁ B, BRADNOVÁ O, TVRZICKÁ E, STAŇKOVÁ B, ŠRÁMKOVÁ P, DOLEŽALOVÁ K, KALOUSKOVÁ P, HLAVATÝ P, HILL M, BENDLOVÁ B, FRIED M, HAINER V, VRBÍKOVÁ J.

Physiol Res. 2015; **64**(2): 155-66. IF=1,293

Obesity, as well as T2D are diseases often associated with dyslipidemia and altered fatty acid (FA) composition. Composition of FAs that are contained in triglycerides of fat tissue reflects not only the composition of the fat ingested, but also the metabolic processing of lipids such as endogenous lipogenesis and lipid oxidation.

The aim of the study was to determine the effects of three types of bariatric surgery (laparoscopic gastric banding – LAGB; laparoscopic greater curvature plication – LGP; biliopancreatic diversion – BPD) on remission of type 2 diabetes mellitus (T2D) and FA composition of subcutaneous adipose tissue. A cohort of morbidly obese diabetic women consists of 8 women after BPD, 9 women after LAGB and 12 women after the LGP. Anthropometric characteristics and composition of FAs were examined preoperatively, 6 months and 2 years after the surgery.

BPD appears as the most efficient operation in relation to the remission of T2D ($p < 0.004$) compared to LAGB and LGP. After BPD, 7 of 8 monitored women achieved remission of T2D, 6 of 9 after LAGB and none of 12 women after LGP. Metabolic diseases are closely related with the content of FAs in lipid serum, triglycerides in membranes and adipose tissue. Higher content of saturated FAs and a lower content of polyunsaturated FAs is a typical feature in individuals with obesity and T2D.

Most changes were observed in women two years after BPD. In this group, higher concentration of lauric acid (12:0), myristoleic acid (14:1n-5) and palmitoleic acid (16:1n-7) was found, as well as increased activity of stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1), that indicates an increased lipogenesis in subcutaneous adipose tissue. This could be an adaptation of an organism to impaired absorption of fats from the diet. It was found that palmitoleic acid is released from the gluteofemoral subcutaneous fat rather than from abdominal fat, and this difference is due to increased expression of delta-9 desaturase in gluteofemoral adipose tissue (Pinnick *et al.*, 2012). Thus, the metabolic effect of BPD is reflected by increased content of myristoleic acid, palmitoleic acid in triglycerides of adipose tissue.

After BPD, a significant increase of docosatetraenoic acid (22:4n-6) was observed, while the concentration of docosapentaenoic acid (22:5n-3) decreased after 6 months from the operation, with a significant increase after two years. Decreased level of docosapentaenoic acid (22:5n-3) was observed in 6 month follow-up also after LAGB, indicating an increased oxidation of n-3 polyunsaturated FA or lower absorption of FA due to the lower caloric intake or absorption from the gastrointestinal tract. After LAGB and LGP, no significant changes in the concentration of FA in the adipose tissue was found in the 2-year follow-up.

Depending on the type of surgery, changes in the composition of FAs in adipose tissue occur after six months, as well as two years after the operation.

5 Conclusion

Association of risk variant rs9939609 in the *FTO* gene with obesity in a group of Czech adolescent and adult populations was confirmed. Elevated levels of blood glucose, insulin and C-peptide during OGTT, and surprisingly, higher levels of growth hormone were detected in lean women carrying the risk haplotype CAGA, which seem to protect these women against obesity and improves the lipid metabolism. Usage of oral contraceptives makes this effect even stronger.

Although the association of the variant allele of polymorphism rs12970134 near *MC4R* gene with obesity or some other anthropometric parameters in the group of normoglycaemic women was not observed, we discovered an association with impaired glucose metabolism and with higher levels of leptin and growth hormone, suggesting the complex role of MC4R in the hypothalamus.

Polymorphisms near *MC4R* (rs12970134 and rs17782313) and *BDNF* (rs925946) were found to be associated with the development of metabolic syndrome in adolescents and moreover, with the development of abdominal obesity in boys. Conversely, a variant in *TMEM18* gene was associated with underweight and variant in *PCSK1* with lower blood glucose in adolescents.

The following two studies are dealing with the treatment of obesity with bariatric surgery. Our first study confirmed that the laparoscopic gastric plication (LGP) causes the decline in body weight, improves metabolic profile in obese type 2 diabetic women 6 months after the surgery. Moreover, this type of surgery reduces the levels of ghrelin (hunger hormone) and increases levels of GIP (incretin with antidiabetic effect) during MMTT, as a result of the plication of the stomach and rapid passage of food through the stomach.

In the last study, we compared LGP with laparoscopic gastric banding (LAGB) and biliopancreatic diversion (BPD). Remission of T2D in monitored women occurred the most frequently after BPD, in most cases after LAGB, while LGP caused "only" the improvement of the glucose metabolism in the 2-year follow-up. A very interesting finding in terms of the adaptability of the organism to bariatric surgery is that BPD, unlike LAGB and LGP, increased lipogenesis in adipose tissue. This condition is characterized by a significantly higher proportion of saturated and monounsaturated FA and delta-9 desaturase 1. The increase of FA synthesis occurs probably due to inadequate intake of FA from the diet and/or due to the malabsorption type of operation.

It is apparent that biliopancreatic diversion is the most effective long-term bariatric surgery, which lead to the greatest number of T2D remissions.

6 Curriculum Vitae

Olga Lischková (Bradnová)

Born on 10th March 1984 in Česká Lípa

Address: Rybníště 433, 471 14 Kamenický Šenov

Education:

Since 2008 PhD. study at the Department of Anthropology and Human Genetics, Faculty of Science, Charles University in Prague

2006–2008 M. Sc. study at the Department of Anthropology and Human Genetics, Faculty of Science, Charles University in Prague (M.Sc. Thesis: *Genetic aspects of Type 2 Diabetes Mellitus – study of candidate genes*; supervisor: doc. RNDr. Běla Bendlová, CSc.)

2003–2006 B. Sc study at the Biology Department, Faculty of Science, Charles University in Prague (M.Bc. Thesis: *Genetic aspects of Type 2 Diabetes Mellitus – study of candidate genes*; supervisor: doc. RNDr. Běla Bendlová, CSc.)

Other education and training:

AKK – accredited qualification course Specialist in laboratory techniques, Institute of Postgraduate Medical Education, Prague

3GTest NGS – Next-Generation Sequencing workshop 20–23 April 2015, Prague

Categorical Data Analysis – organized by StatSoft, 5 November 2010, Prague

Introducing to Statistica – organized by StatSoft, 5 October 2010, Prague

Course of Biomedical Statistics – organized by the Institute of Endocrinology, 13–17 September 2010, Prague. Lecturer: prof. RNDr. Milan Meloun, DrSc.

Work experience:

since 2009 – Department of Molecular Endocrinology at the Institute of Endocrinology in Prague

Fellowships: 1–26 November 2010 and 11–27 May 2012 in Warwick Medical School and University Hospital in Coventry, United Kingdom

Grant projects:

2012–2015 Bariatric treatment in obese type 2 diabetics – long-term follow-up (NT/13735-4) prof. Marie Kunešová

2012–2015 The role of genetic variation in the pathogenesis of Type 2 diabetes mellitus and gestational diabetes (NT/13544-4) Dr. Daniela Vejražková

2009–2012 Effects of bariatric surgery of metabolic improvement and remission of type 2 diabetes mellitus: in vivo and in vitro studies (1113 09 EFSD) doc. Jana Vrbíková

2009–2012 The role of genetic variation in the pathogenesis of Type 2 diabetes mellitus and gestational diabetes (NS/10209-3/2009) doc. Běla Bendlová

Membership:

Member of Czech Society for the Study of Obesity (World Obesity Member)

Award: The award of the Czech Endocrinological Society for the best publication of young researchers in 2014 (Bradnova *et al.*, *Obes Surg.* 2014; **24**(5): 718-26. IF=3,747)

Publications related to this work:

1: BRADNOVÁ O, VEJRAŽKOVÁ D, VAŇKOVÁ M, LUKÁŠOVÁ P, VČELÁK J, STANICKÁ S, DVOŘÁKOVÁ K, BENDLOVÁ B. Metabolic and hormonal consequences of the "obesity risk" MC4R variant (rs12970134) in Czech women. *Physiol Res.* 2015; **64**(2): 187-95. IF=1,293

2: LUKÁŠOVÁ P, VAŇKOVÁ M, VČELÁK J, VEJRAŽKOVÁ D, BRADNOVÁ O, STANICKÁ S, HAINER V, BENDLOVÁ B. Fat mass and obesity associated gene variants are associated with increased growth hormone levels and affect glucose and lipid metabolism in lean women. *Physiol Res.* 2015; **64**(2): 177-85. IF=1,293

3: KUNEŠOVÁ M, SEDLÁČKOVÁ B, BRADNOVÁ O, TVRZICKÁ E, STAŇKOVÁ B, ŠRÁMKOVÁ P, DOLEŽALOVÁ K, KALOUSKOVÁ P, HLA VATÝ P, HILL M, BENDLOVÁ B, FRIED M, HAINER V, VRBÍKOVÁ J. Fatty acid composition of adipose tissue triglycerides in obese diabetic women after bariatric surgery: a 2-year follow up. *Physiol Res.* 2015; **64**(2): 155-66. IF=1,293

4: BRADNOVA O, KYROU I, HAINER V, VCELAK J, HALKOVA T, SRAMKOVA P, DOLEZALOVA K, FRIED M, MCTERNAN P, KUMAR S, HILL M, KUNESOVA M, BENDLOVA B, VRBIKOVA J. Laparoscopic greater curvature plication in morbidly obese women with type 2 diabetes: effects on glucose homeostasis, postprandial triglyceridemia and selected gut hormones. *Obes Surg.* 2014; **24**(5): 718-26. IF=3,747

BRADNOVA O. Reply to letter to the editor by dr. Dimitrios Tsamis. *Obes Surg.* 2014; **24**(8): 1399.

5: DUŠÁTKOVÁ L, ZAMRAZILOVÁ H, SEDLÁČKOVÁ B, VČELÁK J, HLA VATÝ P, ALDHOON HAINEROVÁ I, KORENKOVÁ V, BRADNOVÁ O, BENDLOVÁ B, KUNEŠOVÁ M, HAINER V. Association of obesity susceptibility gene variants with metabolic syndrome and related traits in 1,443 Czech adolescents. *Folia Biol (Praha).* 2013; **59**(3): 123-33. IF=1,000

6: BENDLOVÁ B, LUKÁŠOVÁ P, VAŇKOVÁ M, VEJRAŽKOVÁ D, BRADNOVÁ O, VČELÁK J, STANICKÁ S, ZAMRAZILOVÁ H, ALDHOON-HAINEROVÁ I, DUŠÁTKOVÁ L, KUNEŠOVÁ M, HAINER V. Genetic background in common forms of obesity - from studies on identical twins to candidate genes of obesity. *Cas Lek Cesk.* 2014; **153**(4): 193-9.

Publications not related to this work:

7: ŠRÁMKOVÁ M, DUŠKOVÁ M, VÍTKŮ J, VČELÁK J, MATUCHA P, BRADNOVÁ O, DE CORDEIRO J, STÁRKA L. Levels of adipokines and some steroids during the menstrual cycle. *Physiol Res.* 2015; **64**(2): 147-54. IF=1,293

8: VEJRAŽKOVÁ D, LUKÁŠOVÁ P, VAŇKOVÁ M, BRADNOVÁ O, VACÍNOVÁ G, VČELÁK J, CIRMANOVÁ V, ANDĚLOVÁ K, KREJČÍ H, BENDLOVÁ B. Gestational diabetes – metabolic risks of adult women with respect to birth weight. *Physiol Res*. 2015; **64**(2): 135-45. IF=1,293

9: VEJRAŽKOVÁ D, LUKÁŠOVÁ P, VAŇKOVÁ M, VČELÁK J, BRADNOVÁ O, CIRMANOVÁ V, ANDĚLOVÁ K, KREJČÍ H, BENDLOVÁ B. MTNR1B Genetic Variability Is Associated with Gestational Diabetes in Czech Women. *Int J Endocrinol*. 2014; ID 508923. IF = 1,948

10: VEJRAŽKOVÁ D, VČELÁK J, VAŇKOVÁ M, LUKÁŠOVÁ P, BRADNOVA O, HÁLKOVÁ T, KANCHEVA R, BENDLOVÁ B. Steroids and insulin resistance in pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; **139**: 122-9. IF=3,628

11: VČELÁK J, VEJRAŽKOVÁ D, VAŇKOVÁ M, LUKÁŠOVÁ P, BRADNOVÁ O, HÁLKOVÁ T, BEŠŤÁK J, ANDĚLOVÁ K, KVASNIČKOVÁ H, HOSKOVCOVÁ P, VONDRA K, VRBÍKOVÁ J, BENDLOVÁ B. T2D risk haplotypes of the TCF7L2 gene in the Czech population sample: the association with free fatty acids composition. *Physiol Res*. 2012; **61**(3): 229-40. IF=1,293

12: VEJRAŽKOVÁ D, VAŇKOVÁ M, LUKÁŠOVÁ P, VČELÁK J, BRADNOVÁ O, PRAŽÁKOVÁ S, KVASNIČKOVÁ H, BENDLOVÁ B. Birth weight and genetic risk of type 2 diabetes in Czech population. *Vnitr Lek*. 2010; **56**(12): 1303-9.

13: VAŇKOVÁ M, PRAŽÁKOVÁ S, LUKÁŠOVÁ P, VČELÁK J, VEJRAŽKOVÁ D, BRADNOVÁ O, DVOŘÁKOVÁ K, VRBÍKOVÁ J, BENDLOVÁ B. Extremely low SHBG level in consequence of Pro156Leu SHBG polymorphism--case reports of two women with polycystic ovary syndrome. *Vnitr Lek*. 2010; **56**(12): 1292-5.

14: VAŇKOVÁ M, LUKÁŠOVÁ P, BRADNOVÁ O, VČELÁK J, DVOŘÁKOVÁ K, BENDLOVÁ B. Relation between insulin secretion and action--study of genetic determination. *Cas Lek Cesk*. 2010; **149**(11): 526-32.

15: PRAŽÁKOVÁ S, VAŇKOVÁ M, BRADNOVÁ O, LUKÁŠOVÁ P, VČELÁK J, DVOŘÁKOVÁ K, VONDRA K, VRBÍKOVÁ J, BENDLOVÁ B. (TTTTA), polymorphism in the promoter of the CYP11A1 gene in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Cas Lek Cesk*. 2010; **149**(11): 520-5.

Celkový impakt faktor: 18,081

H-index: 4

International conferences:

BRADNOVÁ O, SEDLÁČKOVÁ B, VRBÍKOVÁ J, HAINER V, BENDLOVÁ B, KUNEŠOVÁ M. Two years after bariatric surgery: Effect of three types of operation on anthropometry, glucose and lipid metabolism. *Obesity Facts*. 2015; **8**(1): 222.

22nd European Congress on Obesity (ECO2015), 6.–9. 5. 2015, Praha (poster)

BRADNOVÁ O, KYROU I, HAINER V, VČELÁK J, ŠRÁMKOVÁ P, DOLEŽALOVÁ K, FRIED M, MCTERNAN P, KUMAR S, HILL M, KUNEŠOVÁ M, BENDLOVÁ B, VRBÍKOVÁ J. Laparoscopic greater curvature plication in morbidly obese women with type 2 diabetes: Effect on glucose homeostasis, postprandial triglyceridemia and selected gut hormones. *Obesity Rev*. 2014; **15**(2): 131.

XII. International Congress on Obesity, 17.–20. 3. 2014, Kuala Lumpur, Malaysia (poster)

BRADNOVÁ O, HÁLKOVÁ T, VČELÁK J, VAŇKOVÁ M, LUKÁŠOVÁ P, VEJRAŽKOVÁ D, ŠRÁMKOVÁ P, DOLEŽALOVÁ K, FRIED M, KYROU I, MCTERNAN P, KUMAR S, HILL M1, KUNEŠOVÁ M, HAINER V, BENDLOVÁ B, VRBÍKOVÁ J. The early effect of laparoscopic gastric plication on anthropometric parameters and on postprandial triglyceride and hormonal response in obese women with type 2 diabetes. *Obesity Facts*. 2013; **6**(1): 94.

20th European Congress on Obesity, 12.–16. 5. 2013, Liverpool, United Kingdom (poster)

BRADNOVÁ O, HÁLKOVÁ T, VČELÁK J, VAŇKOVÁ M, ŠRÁMKOVÁ P, DOLEŽALOVÁ K, FRIED M, KYROU I, MCTERNAN P, KUMAR S, HILL M, KUNEŠOVÁ M, HAINER V, BENDLOVÁ B, VRBÍKOVÁ J. Vliv gastrické plikace na metabolický a antropometrický profil obézních diabetiček 2. typu. *DMEV*. 2012; **15**(3): 3.

XXXV. Endokrinologické dni s mezinárodní účastí, 4.–6. 10. 2012 Bratislava, Slovensko (poster)

BRADNOVÁ O, HÁLKOVÁ T, VČELÁK J, VAŇKOVÁ M, DVOŘÁKOVÁ K, GRIMMICOVÁ T, STANICKÁ S, ŠRÁMKOVÁ P, DOLEŽALOVÁ K, FRIED M, KYROU I, HILL M, HAINER V, BENDLOVÁ B, MCTERNAN P, KUMAR S and VRBÍKOVÁ J. Effect of two different types of bariatric surgery on metabolic profile in obese type 2 diabetic women. *Endocrine Abstracts*. 2012; **29**: 1221.

15th International/14th European Congress of Endocrinology, 5.–9. 5. 2012 Florence, Italy (poster)

BRADNOVÁ O, VEJRAŽKOVÁ D, LUKÁŠOVÁ P, VAŇKOVÁ M, VČELÁK J, KVASNIČKOVÁ H, BENDLOVÁ B. Different predisposition of Type 2 Diabetes Mellitus in subjects with lower versus higher birth weight. *Diabetes Abstracts*. 2011; **60**(1): 368. 71st Scientific session, American Diabetes Association, 24.–28.6.2011, San Diego, California (poster)

BRADNOVÁ O, VAŇKOVÁ M, LUKÁŠOVÁ P, VČELÁK J, KVASNIČKOVÁ H, BENDLOVÁ B. Variant of MC4R gene rs17782313 (C/T) is associated with increased creatinine levels and muscle mass in women. *HVD Abstract book*. 2010; **1**: 97.

1st Heart, Vessels and Diabetes – The European Conference, 9.–11.12.2010, Lisbon, Portugal (poster)

BRADNOVÁ O, VAŇKOVÁ M, LUKÁŠOVÁ P, VČELÁK J, KVASNIČKOVÁ H, VONDRA K, VRBÍKOVÁ J, BENDLOVÁ B. MC4R gene variant rs17782313 (C/T) is associated with increased muscle mass in lean women. *Diabetologia*. 2010; **53**(1): 140.

46th Annual Meeting of the European Association of the Study of Diabetes, 20.–24. 9. 2010 Stockholm, Sweden (poster)

BRADNOVÁ O, VAŇKOVÁ M, LUKÁŠOVÁ P, VČELÁK J, KVASNIČKOVÁ H, VONDRA K, VRBÍKOVÁ J, BENDLOVÁ B. Melanocortin-4 receptor gene polymorphism (rs12970134) influences glucose metabolism, leptin and growth hormone in women. *Endocrine Abstracts*. 2010; **22**: 703.

12th European Congress of Endocrinology, 24.–28. 4. 2010, Prague (poster)

Inland conferences:

BRADNOVÁ O, HAINER V, VČELÁK J, SEDLÁČKOVÁ B, ŠRÁMKOVÁ P, FRIED M, BENDLOVÁ B, VRBÍKOVÁ J, KUNEŠOVÁ M. Dva roky po bariatrické operaci: extrémně obézní diabetičky 2. typu. *DMEV*. 2014; **17**(1): 34.

L. Diabetologické dny, 10.–12. dubna 2014, Luhačovice (přednáška)

BRADNOVÁ O, SEDLÁČKOVÁ B, HAINER V, VČELÁK J, ŠRÁMKOVÁ P, DOLEŽALOVÁ K, FRIED M, BENDLOVÁ B, VRBÍKOVÁ J, KUNEŠOVÁ M. Metabolické důsledky bariatrické operace. *Sborník abstrakt XXXV. IAD*: 49.

XXXV. Imunoanalytické dny, XIV. CECHTUMA, 6.–8. dubna 2014, Plzeň (přednáška)

BRADNOVÁ O: Metabolické důsledky různých bariatrických operací (přednáška) Seminář Endokrinologického ústavu, 8.11.2014, Praha

BRADNOVÁ O, KYROU I, HAINER V, VČELÁK J, HÁLKOVÁ T, ŠRÁMKOVÁ P, DOLEŽALOVÁ K, FRIED M, MCTERNAN P, KUMAR S, HILL M, KUNEŠOVÁ M, BENDLOVÁ B, VRBÍKOVÁ J. Laproskopická gastrická plikace: vliv na glukózový metabolismus, triacylglyceroly a vybrané hormony gastrointestinálního traktu.

XXXVI. Endokrinologické dny, 10.–12. října 2013, Plzeň (poster)

BRADNOVÁ O, SEDLÁČKOVÁ B, HAINER V, VČELÁK J, ŠRÁMKOVÁ P, DOLEŽALOVÁ K, FRIED M, HILL M, BENDLOVÁ B, VRBÍKOVÁ J, KUNEŠOVÁ M. Dlouhodobý vliv bariatrických operací u obézních diabetiček 2. typu.

Obezitologie & Bariatrie, 17.–19.10.2013, Hradec Králové (poster)

BRADNOVÁ O, KYROU I, HAINER V, VČELÁK J, ŠRÁMKOVÁ P, DOLEŽALOVÁ K, FRIED M, HILL M, BENDLOVÁ B, VRBÍKOVÁ J, KUNEŠOVÁ M. Vliv laproskopické gastrické plikace na glukózový metabolismus, triacylglyceroly a vybrané hormony gastrointestinálního traktu.

Obezitologie & Bariatrie, 17.–19.10.2013, Hradec Králové (poster)

BRADNOVÁ O, VEJRAŽKOVÁ D, VAŇKOVÁ M, LUKÁŠOVÁ P, VČELÁK J, KVASNIČKOVÁ H, BENDLOVÁ B. Predispozice k diabetu 2. typu u jedinců s vyšší vs. nižší porodní hmotností – efekt genetické složky. *DMEV*. 2011; **14**(2): 40.

XXXIV. Endokrinologické dny, 20.–22.10. 2011, Brno (poster)

BRADNOVÁ O, ŠRÁMKOVÁ P, DOLEŽALOVÁ K, KYROU I, VČELÁK J, BENDLOVÁ B, VRBÍKOVÁ J: Sledování vlivu bariatrických operací na hladiny vaspinu, omentinu, chemerinu a FGF-21. *DMEV*. 2011; **14**(1):18.

XLVII. Diabetologické dny, 14.–16. 4. 2011, Luhačovice (přednáška)

BRADNOVÁ O, VAŇKOVÁ M, LUKÁŠOVÁ P, VČELÁK J, KVASNIČKOVÁ H, BENDLOVÁ B. Variabilita receptoru pro melanokortin-4 ovlivňuje glukózový metabolismus, hladiny leptinu a růstového hormonu u žen. *CD Sborník abstrakt Obezitologie a bariatricie 2010*; 26.

Obezitologie a bariatricie 2010, 14.–16. 10. 2010, České Budějovice (přednáška)

BRADNOVÁ O, VAŇKOVÁ M, LUKÁŠOVÁ P, VČELÁK J, KVASNIČKOVÁ H, VONDRA K, VRBÍKOVÁ J, BENDLOVÁ B: Polymorfismus v genu pro receptor pro melanokortin-4 ovlivňuje glukózový metabolismus, hladiny leptinu a růstového hormonu u žen. *DMEV*. 2010; **13**(1): 50.

XLVI. Diabetologické dny, 22.–24. 4.2010, Luhačovice (poster)

BRADNOVÁ O, VAŇKOVÁ M, LUKÁŠOVÁ P, VČELÁK J, KVASNIČKOVÁ H, VONDRA K, BENDLOVÁ B. Asociace polymorfismu Gly482Ser v genu pro PGC-1 alfa s inzulinovou rezistencí. *DMEV*. 2009; **12**(1): 55.

XLV. Diabetologické dny, 23.–25. 4. 2009, Luhačovice (poster)

7 References

BANSAL S, BURING JE, RIFAI N, MORA S, SACKS FM, RIDKER PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007; **298**(3):309-16.

BUCHWALD H, AVIDOR Y, BRAUNWALD E, JENSEN MD, PORIES W, FAHRBACH K, SCHOELLES K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; **292**(14): 1724-37.

BUCHWALD H, ESTOK R, FAHRBACH K, BANEL D, SLEDGE I. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2007; **142**(4): 621-32.

BUCHWALD H. Consensus Conference Panel. Consensus conference statement bariatric surgery for morbid obesity: health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *Surg Obes Relat Dis*. 2005;**1**(3): 371-81.

CHAPUT JP, KLINGENBERG L, ASTRUP A, SJÖDIN AM. Modern sedentary activities promote overconsumption of food in our current obesogenic environment. *Obes Rev*. 2011; **12**(5): 12-20.

CHIELLINI C, IACONELLI A, FAMILIARI P, RICCIONI ME, CASTAGNETO M, NANNI G, COSTAMAGNA G, MINGRONE G. Study of the effects of transoral gastroplasty on insulin sensitivity and secretion in obese subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; **20**(3): 202-7.

COLE SA, BUTTE NF, VORUGANTI VS, CAI G, HAACK K, KENT JW JR, BLANGERO J, COMUZZIE AG, MCPHERSON JD, GIBBS RA. Evidence that multiple genetic variants of MC4R play a functional role in the regulation of energy expenditure and appetite in Hispanic children. *Am J Clin Nutr*. 2010; **91**(1): 191-9.

CORDERA R, ADAMI GF. From bariatric to metabolic surgery: Looking for a "disease modifier" surgery for type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2016; **7**(2): 27-33.

DINA C, MEYRE D, GALLINA S, DURAND E, KÖRNER A, JACOBSON P, CARLSSON LM, KIESS W, VATIN V, LECOEUR C, DELPLANQUE J, VAILLANT E, PATTOU F, RUIZ J, WEILL J, LEVY-MARCHAL C, HORBER F, POTOCZNA N, HERCBERG S, LE STUNFF C, BOUGNÈRES P, KOVACS P, MARRE M, BALKAU B,

CAUCHI S, CHÈVRE JC, FROGUEL P. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet*. 2007; **39**(6): 724-6.

FRAYLING TM, TIMPSON NJ, WEEDON MN, ZEGGINI E, FREATHY RM, LINDGREN CM, PERRY JR, ELLIOTT KS, LANGO H, RAYNER NW, SHIELDS B, HARRIES LW, BARRETT JC, ELLARD S, GROVES CJ, KNIGHT B, PATCH AM, NESS AR, EBRAHIM S, LAWLOR DA, RING SM, BEN-SHLOMO Y, JARVELIN MR, SOVIO U, BENNETT AJ,

MELZER D, FERRUCCI L, LOOS RJ, BARROSO I, WAREHAM NJ, KARPE F, OWEN KR, CARDON LR, WALKER M, HITMAN GA, PALMER CN, DONEY AS, MORRIS AD, SMITH GD, HATTERSLEY AT, MCCARTHY MI. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007; **316**(5826): 889-94.

FREATHY RM, TIMPSON NJ, LAWLOR DA, POUTA A, BEN-SHLOMO Y, RUOKONEN A, EBRAHIM S, SHIELDS B, ZEGGINI E, WEEDON MN, LINDGREN CM, LANGO H, MELZER D, FERRUCCI L, PAOLISSO G, NEVILLE MJ, KARPE F, PALMER CN, MORRIS AD, ELLIOTT P, JARVELIN MR, SMITH GD, MCCARTHY MI, HATTERSLEY AT, FRAYLING TM. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI. *Diabetes*. 2008; **57**(5): 1419-26.

GJESING AP, VESTMAR MA, JØRGENSEN T, HENI M, HOLST JJ, WITTE DR, HANSEN T, PEDERSEN O. The effect of PCSK1 variants on waist, waist-hip ratio and glucose metabolism is modified by sex and glucose tolerance status. *PLoS One*. 2011; **6**(9): e23907.

HAINER Vojtěch a kol.: *Základy klinické obezitologie*, 2. vyd. Praha. Grada Publishing, a.s., 2011, 464 s. ISBN: 978-80-247-3252-7.

HAUPT A, THAMER C, HENI M, TSCHRITTER O, MACHANN J, SCHICK F, MACHICAO F, HÄRING HU, STAIGER H, FRITSCHKE A. Impact of variation near MC4R on whole-body fat distribution, liver fat, and weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; **17**(10): 1942-5.

HOLZAPFEL C, GRALLERT H, HUTH C, WAHL S, FISCHER B, DÖRING A, RÜCKERT IM, HINNEY A, HEBEBRAND J, WICHMANN HE, HAUNER H, ILLIG T, HEID IM. Genes and lifestyle factors in obesity: results from 12,462 subjects from MONICA/KORA. *Int J Obes (Lond)*. 2010; **34**(10): 1538-45.

JACQUEMONT S, REYMOND A, ZUFFEREY F, HAREWOOD L, WALTERS RG, KUTALIK Z, MARTINET D, SHEN Y, VALSESIA A, BECKMANN ND, THORLEIFSSON G, BELFIORE M, BOUQUILLON S, CAMPION D, DE LEEUW N, DE VRIES BB, ESKO T, FERNANDEZ BA, FERNÁNDEZ-ARANDA F, FERNÁNDEZ-REAL JM, GRATACÒS M, GUILMATRE A, HOYER J, JARVELIN MR, KOOY RF, KURG A, LE CAIGNEC C, MÄNNIK K, PLATT OS, SANLAVILLE D, VAN HAELEST MM, VILLATORO GOMEZ S, WALHA F, WU BL, YU Y, ABOURA A, ADDOR MC, ALEMBIK Y, ANTONARAKIS SE, ARVEILER B, BARTH M, BEDNAREK N, BÉNA F, BERGMANN S, BERI M, BERNARDINI L, BLAUMEISER B, BONNEAU D, BOTTANI A, BOUTE O, BRUNNER HG, CAILLEY D, CALLIER P, CHIESA J, CHRAST J, COIN L, COUTTON C, CUISSET JM, CUVELLIER JC, DAVID A, DE FREMINVILLE B, DELOBEL B, DELRUE MA, DEMEER B, DESCAMPS D, DIDELOT G, DIETERICH K, DISCIGLIO V, DOCO-FENZY M, DRUNAT S, DUBAN-BEDU B, DUBOURG C, EL-SAYED MOUSTAFA JS, ELLIOTT P, FAAS BH, FAIVRE L, FAUDET A, FELLMANN F, FERRARINI A, FISHER R, FLORI E, FORER L, GAILLARD D, GERARD M, GIEGER C, GIMELLI S, GIMELLI G, GRABE HJ, GUICHET A, GUILLIN O,

HARTIKAINEN AL, HERON D, HIPPOLYTE L, HOLDER M, HOMUTH G, ISIDOR B, JAILLARD S, JAROS Z, JIMÉNEZ-MURCIA S, HELAS GJ, JONVEAUX P, KAKSONEN S, KEREN B, KLOSS-BRANDSTÄTTER A, KNOERS NV, KOOLEN DA, KROISEL PM, KRONENBERG F, LABALME A, LANDAIS E, LAPI E, LAYET V, LEGALLIC S, LEHEUP B, LEUBE B, LEWIS S, LUCAS J, MACDERMOT KD, MAGNUSSON P, MARSHALL C, MATHIEU-DRAMARD M, MCCARTHY MI, MEITINGER T, MENCARELLI MA, MERLA G, MOERMAN A, MOOSER V, MORICE-PICARD F, MUCCIOLO M, NAUCK M, NDIAYE NC, NORDGREN A, PASQUIER L, PETIT F, PFUNDT R, PLESSIS G, RAJCAN-SEPAROVIC E, RAMELLI GP, RAUCH A, RAVAZZOLO R, REIS A, RENIERI A, RICHART C, RIED JS, RIEUBLAND C, ROBERTS W, ROETZER KM, ROORYCK C, ROSSI M, SAEMUNDSSEN E, SATRE V, SCHURMANN C, SIGURDSSON E, STAVROPOULOS DJ, STEFANSSON H, TENGSTROM C, THORSTEINSDOTTIR U, TINAHONES FJ, TOURAINÉ R, VALLÉE L, VAN BINSBERGEN E, VAN DER AA N, VINCENT-DELORME C, VISVIKIS-SIEST S, VOLLENWEIDER P, VÖLZKE H, VULTO-VAN SILFHOUT AT, WAEBER G, WALLGREN-PETTERSSON C, WITWICKI RM, ZWOLINKSI S, ANDRIEUX J, ESTIVILL X, GUSELLA JF, GUSTAFSSON O, METSPALU A, SCHERER SW, STEFANSSON K, BLAKEMORE AI, BECKMANN JS, FROGUEL P. Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus. *Nature*. 2011; **478**(7367): 97-102.

KOKSHOORN NE, BIERMASZ NR, ROELFSEMA F, SMIT JW, PEREIRA AM, ROMIJN JA: GH replacement therapy in elderly GH-deficient patients: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2011; **164**(5): 657-65.

KRING SI, HOLST C, TOUBRO S, ASTRUP A, HANSEN T, PEDERSEN O, SØRENSEN TI. Common variants near MC4R in relation to body fat, body fat distribution, metabolic traits and energy expenditure. *Int J Obes (Lond)*. 2010; **34**(1): 182-9.

LAFERRÈRE B, TEIXEIRA J, MCGINTY J, TRAN H, EGGER JR, COLARUSSO A, KOVACK B, BAWA B, KOSHY N, LEE H, YAPP K, OLIVAN B. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; **93**(7): 2479-85.

LAFERRÈRE B. Diabetes remission after bariatric surgery: is it just the incretins? *Int J Obes (Lond)*. 2011; **35**(3): 22-5.

LOOS RJ, LINDGREN CM, LI S, WHEELER E, ZHAO JH, PROKOPENKO I, INOUYE M, FREATHY RM, ATTWOOD AP, BECKMANN JS, BERNDT SI; PROSTATE, LUNG, COLORECTAL, AND OVARIAN (PLCO) CANCER SCREENING TRIAL, JACOBS KB, CHANOCK SJ, HAYES RB, BERGMANN S, BENNETT AJ, BINGHAM SA, BOCHUD M, BROWN M, CAUCHI S, CONNELL JM, COOPER C, SMITH GD, DAY I, DINA C, DE S, DERMITZAKIS ET, DONEY AS, ELLIOTT KS, ELLIOTT P, EVANS DM, SADAF FAROOQI I, FROGUEL P, GHORI J, GROVES CJ, GWILLIAM R, HADLEY D, HALL AS, HATTERSLEY AT, HEBEBRAND J, HEID IM; KORA, LAMINA C, GIEGER C, ILLIG T, MEITINGER T, WICHMANN HE, HERRERA B, HINNEY A, HUNT SE, JARVELIN MR,

JOHNSON T, JOLLEY JD, KARPE F, KENIRY A, KHAW KT, LUBEN RN, MANGINO M, MARCHINI J, MCARDLE WL, MCGINNIS R, MEYRE D, MUNROE PB, MORRIS AD, NESS AR, NEVILLE MJ, NICA AC, ONG KK, O'RAHILLY S, OWEN KR, PALMER CN, PAPADAKIS K, POTTER S, POUTA A, QI L; NURSES' HEALTH STUDY, RANDALL JC, RAYNER NW, RING SM, SANDHU MS, SCHERAG A, SIMS MA, SONG K, SORANZO N, SPELIOTES EK; DIABETES GENETICS INITIATIVE, SYDDALL HE, TEICHMANN SA, TIMPSON NJ, TOBIAS JH, UDA M; SARDINIA STUDY, VOGEL CI, WALLACE C, WATERWORTH DM, WEEDON MN; WELLCOME TRUST CASE CONTROL CONSORTIUM, WILLER CJ; FUSION, WRAIGHT, YUAN X, ZEGGINI E, HIRSCHHORN JN, STRACHAN DP, OUWEHAND WH, CAULFIELD MJ, SAMANI NJ, FRAYLING TM, VOLLENWEIDER P, WAEBER G, MOOSER V, DELOUKAS P, MCCARTHY MI, WAREHAM NJ, BARROSO I, JACOBS KB, CHANOCK SJ, HAYES RB, LAMINA C, GIEGER C, ILLIG T, MEITINGER T, WICHMANN HE, KRAFT P, HANKINSON SE, HUNTER DJ, HU FB, LYON HN, VOIGHT BF, RIDDERSTRALE M, GROOP L, SCHEET P, SANNA S, ABECASIS GR, ALBAI G, NAGARAJA R, SCHLESSINGER D, JACKSON AU, TUOMILEHTO J, COLLINS FS, BOEHNKE M, MOHLKE KL. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet.* 2008; **40**(6): 768-75.

MARTINELLI CE, KEOGH JM, GREENFIELD JR, HENNING E, VAN DER KLAUW AA, BLACKWOOD A, O'RAHILLY S, ROELFSEMA F, CAMACHO-HÜBNER C, PIJL H, FAROOQI IS. Obesity due to melanocortin 4 receptor (MC4R) deficiency is associated with increased linear growth and final height, fasting hyperinsulinemia, and incompletely suppressed growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; **96**(1): e181-8.

NANNIPIERI M, MARI A, ANSELMINO M, BALDI S, BARSOTTI E, GUARINO D, CAMASTRA S, BELLINI R, BERTA RD, FERRANNINI E. The role of beta-cell function and insulin sensitivity in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; **96**(9): e1372-9.

NORDESTGAARD BG, BENN M, SCHNOHR P, TYBJAERG-HANSEN A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA.* 2007; **298**(3): 299-308.

PENA-BELLO L, PERTEGA-DIAZ S, OUTEIRIÑO-BLANCO E, GARCIA-BUELA J, TOVAR S, SANGIAO-ALVARELLOS S, DIEGUEZ C, CORDIDO F: Effect of Oral Glucose Administration on Rebound Growth Hormone Release in Normal and Obese Women: The Role of Adiposity, Insulin Sensitivity and Ghrelin. *PLoS One.* 2015; **10**(3): E0121087.

PINNICK KE, NEVILLE MJ, FIELDING BA, FRAYN KN, KARPE F, HODSON L. Gluteofemoral adipose tissue plays a major role in production of the lipokine palmitoleate in humans. *Diabetes.* 2012; **61**(6): 1399-403.

RENSTRÖM F, PAYNE F, NORDSTRÖM A, BRITO EC, ROLANDSSON O, HALLMANS G, BARROSO I, NORDSTRÖM P, FRANKS PW; GIANT CONSORTIUM. Replication and

extension of genome-wide association study results for obesity in 4923 adults from northern Sweden. *Hum Mol Genet.* 2009; **18**(8): 1489-96.

RUDLING M, ANGELIN B: Growth hormone reduces plasma cholesterol in LDL receptor-deficient mice. *FASEB J* 2001; **15**(8): 1350-56.

SCOPINARO N, ADAMI GF, PAPADIA FS, CAMERINI G, CARLINI F, BRIATORE L, D'ALESSANDRO G, PARODI C, WEISS A, ANDRAGHETTI G, CATALANO M, CORDERA R. The effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes mellitus in patients with mild obesity (BMI 30-35 kg/m²) and simple overweight (BMI 25-30 kg/m²): a prospective controlled study. *Obes Surg.* 2011; **21**(7): 880-8.

SCOPINARO N, GIANETTA E, PANDOLFO N, ANFOSSI A, BERRETTI B, BACHI V. Bilio-pancreatic bypass. Proposal and preliminary experimental study of a new type of operation for the functional surgical treatment of obesity. *Minerva Chir.* 1976; **31**(10): 560-6.

SCOTT LJ, MOHLKE KL, BONNYCASTLE LL, WILLER CJ, LI Y, DUREN WL, ERDOS MR, STRINGHAM HM, CHINES PS, JACKSON AU, PROKUNINA-OLSSON L, DING CJ, SWIFT AJ, NARISU N, HU T, PRUIM R, XIAO R, LI XY, CONNEELY KN, RIEBOW NL, SPRAU AG, TONG M, WHITE PP, HETRICK KN, BARNHART MW, BARK CW, GOLDSTEIN JL, WATKINS L, XIANG F, SARAMIES J, BUCHANAN TA, WATANABE RM, VALLE TT, KINNUNEN L, ABECASIS GR, PUGH EW, DOHENY KF, BERGMAN RN, TUOMILEHTO J, COLLINS FS, BOEHNKE M. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science.* 2007; **316**(5829): 1341-5.

SCOTT WR, BATTERHAM RL. Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: understanding weight loss and improvements in type 2 diabetes after bariatric surgery. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011; **301**(1): 15-27.

SCUTERI A, SANNA S, CHEN WM, UDA M, ALBAI G, STRAIT J, NAJJAR S, NAGARAJA R, ORRÚ M, USALA G, DEI M, LAI S, MASCHIO A, BUSONERO F, MULAS A, EHRET GB, FINK AA, WEDER AB, COOPER RS, GALAN P, CHAKRAVARTI A, SCHLESSINGER D, CAO A, LAKATTA E, ABECASIS GR. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet.* 2007; **3**(7): e115.

THALER JP, CUMMINGS DE. Minireview: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology.* 2009; **150**(6): 2518-25.

VCELAK J, LUKASOVA P, VANKOVA M, VEJRAZKOVA D, KVASNICKOVA H, VRBIKOVA J, VONDRA K, BENDLOVA B. FTO gene is associated not only with obesity-related quantitative traits but also with higher OGTT stimulated glycaemia and leptin levels. *Diabetologia.* 2008; **51**(1): 326.

VOGEL CI, BOES T, REINEHR T, ROTH CL, SCHERAG S, SCHERAG A, HEBEBRAND J, HINNEY A. Common variants near MC4R: exploring gender effects in overweight and obese children and adolescents participating in a lifestyle intervention. *Obes Facts*. 2011; **4**(1): 67-75.

WÅHLÉN K, SJÖLIN E, HOFFSTEDT J. The common rs9939609 gene variant of the fat mass- and obesity-associated gene FTO is related to fat cell lipolysis. *J Lipid Res*. 2008; **49**(3): 607-11.