

## PREDIKCIA GENETICKÉHO RIZIKA U SLOVENSKÝCH PACIENTOV S METABOLICKÝM SYNDRÓMOM

Jarmila Bernasovská<sup>1</sup>, Ivan Bernasovský<sup>2</sup>, Iveta Boroňová<sup>1</sup>, Soňa Mačeková<sup>1</sup>,  
Eva Petrejčíková<sup>1</sup>, Marta Mydlárová Blaščáková<sup>1</sup>, Michaela Zigová<sup>1</sup>, Jaroslava Hubcejová<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Prešovská univerzita v Prešove, Fakulta humanitných a prírodných vied, Katedra biológie, ul. 17. Novembra č. 1, 081 16 Prešov, Slovensko; e mail: jarmila.bernasovska@unipo.sk

<sup>2</sup> Prešovská univerzita v Prešove, Centrum jazykov a kultúr národnostných menšín, 17. novembra 15, 080 01 Prešov, Slovensko

**Abstract:** *Prediction of genetic risk in Slovak patients with metabolic syndrome.* The main aim of this study was to analyze selected anthropometric parameters in patients with diagnosed metabolic syndrome and identify the genotypic structures of patients by detecting single nucleotide polymorphism rs9939609 FTO gene and assess its impact on the anthropometric indicators. Anthropometric screenings in a sample of patients were carried out by standard methods. Subsequently, DNA isolation was done from the collected blood samples and then genotypic analysis of polymorphism rs9939609 FTO gene was done by Real-Time PCR method. All statistical tests were implemented in statistical software SPSS for Windows, version 19.0. The criterion for statistical significance was p-value 0.05. In the study group of 69 patients, we detected 29.0% of individuals homozygous for the protective allele T, 52.2% of individuals with heterozygous genotype AT and 18.2% of subjects with two copies of the risk allele A in the genotype. We found higher mean values of anthropometric parameters in patients – men with genotypes AA and AT except body height. We also recorded higher mean values of monitored parameters in women with genotype AA and AT compared to the genotype TT. In both cases, the differences were not statistically significant.

**Key words:** metabolic syndrome, risk factor, FTO gene, rs9939609

### Úvod

Metabolický syndróm (MS) sa často definuje ako spoločný výskyt porúch metabolizmu cukrov, ktorý zahŕňa hraničnú glykémiu nalačno, porušenú glukózovú toleranciu, obezitu, dyslipidémiu so zvýšením hladiny triacylglycerolov spolu so zníženou hladinou HDL lipoproteínov a s vyššou denzitou artériovej hypertenzie. MS združuje komponenty, ktoré sú synergicky spájané s rizikom kardiovaskulárnych ochorení (Galajda 2007).

MS má súvislosť aj s niektorými ďalšími závažnými javmi, ako sú napr. koagulačné poruchy, hormonálne odchýlky, psychické zmeny, v niektorých prípadoch dokonca i výskyt nádorov (Svačina 2010).

Hlavnou príčinou epidemiologického rozvoja MS vo svete je životný štýl dnešných ľudí, ktorý je charakterizovaný absenciou pohybu a nadmerným kalorickým príjmom. Nesmie sa zabúdať ani na ostatné faktory vonkajšieho prostredia, ako sú fajčenie, alkohol, stres a nezdravý životný štýl. Svoju úlohu zohrávajú i vnútorné faktory, napr. výskyt zložiek MS v rodinnej anamnéze – hypertenzia, diabetes a obezita, vek, pohlavie, etnická príslušnosť a pod. (Svačina 2010).

FTO (Fatt Mass and Obesity Associated) gén má vzťah k MS (Attaoua et al. 2009, Liguori et al. 2014, Acton 2012), hypertenzii (Pausová et al. 2009), koronárnemu syndrómu (Hubáček et al. 2010), diabetes mellitus 2. typu (Lergy et al. 2009), konečnému štádiu renálneho ochorenia (Hubáček et al. 2012), zníženému objemu mozgu (Ho et al. 2010), Alzheimerovej chorobe (Keller

et al. 2011), kolorektálnemu karcinómu (Nock et al. 2011) a k ďalším typom rakoviny a radu ďalších patologických zmien.

Doteraz bolo identifikovaných viac ako 60 génov asociovaných so zvýšeným rizikom metabolického syndrómu (Staník, Bark a Klimeš 2015). Z desiatok kandidátnych génov pre metabolický syndróm je FTO gén v súčasnej dobe stredobodom záujmu veľkého množstva genetických štúdií zaoberajúcich sa MS, keďže na základe polymorfizmu rs9939609 tohto génu je možné predikovať riziko sledovaného ochorenia.

Hlavným cieľom tejto štúdie bolo analyzovať vybrané antropometrické parametre u pacientov s diagnostikovaným metabolickým syndrómom, identifikovať genotypové štruktúry pacientov detegovaním jednonukleotidového polymorfizmu génu FTO rs9939609 a následne vyhodnotiť jeho vplyv na antropometrické ukazovatele.

## Súbor a metódy

Analyzovaný súbor tvorilo 69 pacientov s diagnostikovaným metabolickým syndrómom, z toho 33,3 % pacientov vo veku od 30 do 76 rokov predstavovali muži a 66,7 % vo veku od 32 do 86 rokov predstavovali ženy. Do výskumu boli zaradení pacienti, ktorí spĺňali aspoň tri z piatich diagnostických kritérií podľa kritérií Národného cholesterolového edukačného programu – NCEP-ATP III, 2001 (tab. 1) pre metabolický syndróm a podpísali informovaný súhlas. Výber pacientov sa realizoval v spolupráci s Národným endokrinologickým a diabetologickým ústavom v Ľubochni. Skúmaný súbor celkovo tvorilo 69 pacientov, z toho 23 mužov a 46 žien. Ich vek sa pohyboval v rozmedzí od 30 do 86 rokov. V ambulancii sa uskutočnili antropometrické merania telesnej výšky a hmotnosti, obvodu pása a bokov. Pacientom sa následne odobrala vzorka periférnej krvi s cieľom izolácie a analýzy DNA. Izoláciu DNA sme realizovali pomocou extrakčného kitu ReliaPred™ Blood gDNA Miniprep System (Promega, Madison, USA), určeného na izoláciu nukleových kyselín z krvi. Genotypizačná analýza sa vykonala pomocou prístroja StepOne™ Real-Time PCR systém. Na štatistickú analýzu dát sme použili štatistický software IBM SPSS pre Windows, verziu 19.0. Na vyhodnotenie údajov v jednotlivých súboroch sme využívali najmä frekvenčné tabuľky, opisnú štatistiku a pre testovanie dvoch súborov Studentov nepárový t- test; pri viacerých súboroch sme použili analýzu rozptylu (ANOVA).

Tab. 1: Diagnostické kritériá metabolického syndrómu podľa NCEP-ATP III z roku 2005 a IDF z roku 2005

*Table 1: The diagnostic criteria for metabolic syndrome according to NCEP-ATP III 2005 and IDF of 2005*

<b>Diagnostické kritéria MS podľa Národného cholesterolového edukačného programu- National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP- ATP III, 2005), prítomnosť troch a viac pozitívnych nálezov:</b>		
Abdominálna obezita (obvod pásu)	Muži	➤ 102 cm
	Ženy	> 88 cm
Triglyceridy		≥ 1,7 mmol/L (150 mg/dl)
HDL cholesterol	Muži	< 1,04 mmol/L (40 mg/dl)
	Ženy	< 1,30 mmol/L (50 mg/dl)
Krvný tlak		130/85 mm Hg
Glykémia		≥ 6,1 mmol/L (110 mg/dl)

## Výsledky

Najviac pacientov v rámci celého sledovaného súboru bolo zastúpených vo vekovej kategórii 49 – 67 rokov (muži 78,3 %, ženy 80,4 %). Najmenej pacientov v sledovanom súbore bolo vo vekovej skupine 30 až 48 rokov (muži 8,7 %, ženy 4,4 %). U sledovaných pacientov sme namerali rizikové hodnoty obvodu pásu celkovo u 81,2 % pacientov. U žien boli nad rizikovú normu namerané hodnoty obvodu pásu u 91,3 % pacientok, kým u mužov sa 60,9 % pacientov zaradilo do skupiny s diagnostikovanou abdominálnou obezitou.

Priemerné hodnoty obvodu pásu u mužov ( $110,39 \pm 19,75$  cm) a žien ( $101,89 \pm 13,74$  cm) vykazovali v sledovanom súbore signifikantný rozdiel medzi pohlaviami ( $p = 0,041$ ), ktorý bol v priemere 8,5 cm.

Na základe výpočtu BMI až 76,8 % jedincov uvedených v tab. 2 vykazovalo nadhmotnosť ( $25,0 - 29,9$  kg/m<sup>2</sup>) až obezitu ( $> 30$  kg/m<sup>2</sup>).

Tab. 2: Percentuálne zastúpenie pacientov podľa BMI

Table 2: Percentage of patients according to Body Mass Index

Kategória BMI	Hodnoty BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Frekvencia (%)
Podhmotnosť	< 18,5	1,5
Normálna hmotnosť	18,5 – 24,9	21,7
Nadhmotnosť	25,0 – 29,9	37,7
Obezita	> 30	39,1

Z tab. 3 vyplýva, že z celkového počtu mužov malo 78,3 % jedincov WHR index zvýšený nad kritické hodnoty a zároveň sme zaznamenali aj najvyššiu hodnotu WHR indexu 1,25 v rámci celého sledovaného súboru. Z celkového počtu žien sa do rizikovej skupiny s nadmerným množstvom tuku zaradilo 56,5 % žien, u ktorých najvyššia hodnota WHR preyšovala kritickú hodnotu pre ženy o 0,13. Pri porovnaní priemerných hodnôt WHR indexu sa medzi pohlaviami zistil štatistický významný rozdiel ( $p = 0,039$ ). Priemerná hodnota WHR indexu u žien ( $0,87 \pm 0,70$ ) bola blízko hraničnej kritickej hodnoty, naproti tomu priemerná hodnota WHR indexu u mužov ( $0,98 \pm 0,11$ ) preyšovala kritickú hodnotu o 0,08 jednotiek.

Tab. 3: Percentuálne zastúpenie pacientov podľa WHR indexu

Tab. 3: Percentage of patients according to WHR index

Muži (N = 23)	Frekvencia (%)
< 0,90	21,7
≥ 0,90	78,3
Ženy (N = 46)	Frekvencia (%)
< 0,85	43,5
≥ 0,85	56,5

N – počet jedincov

N – number of individuals

Na základe molekulovo-genetickej analýzy polymorfizmu rs9939609 génu FTO sme v súbore pacientov s MS vyhodnotili genotypovú štruktúru a identifikovali sme tri genotypové kombinácie vybraného polymorfizmu. V sledovanej vzorke bol najfrekventovanejším genotyp AT s percentuálnym zastúpením 52,2 % v súbore mužov i žien (tab. 4).

Medzi oboma súbormi mužov a žien sme zaznamenali rozdiely v početnosti majoritných TT a minoritných AA homozygotov, pričom genotyp TT sa vyskytoval u 21,7 % mužov a 32,6 % žien, genotyp AA u 26,1 % mužov a 15,2 % žien. Podiel heterozygotov pre tento polymorfizmus bol u mužov a žien zhodný (52,2 %). Intersexuálne rozdiely neboli štatisticky významné.

Alela T sa v sledovanom súbore vyskytovala s frekvenciou 51,1 % a frekvencia alely A bola 44,9 % (tab.5).

Tab. 4: Genotypové frekvencie polymorfizmu rs 9939609 FTO génu v sledovanom súbore

Table 4: Genotypic polymorphism rs 9939609 frequencies of FTO gene in the reference group

Genotyp	Muži (N = 23)	Ženy (N = 46)
	Frekvencia (%)	Frekvencia (%)
TT	21,7	32,6
AT	52,2	52,2
AA	26,1	15,2

N – počet jedincov

*N – number of individuals*

Tab. 5: Alelické frekvencie polymorfizmu rs9939609 FTO génu

Table 5: Allelic frequencies of FTO gene polymorphism rs9939609

FTO gén (rs9939609)	N = 69
Alela	Frekvencia
T	51,1
A	44,9

N – počet jedincov

*N – number of individuals*

Genotypová analýza polymorfizmu rs9939609 FTO génu vybraných antropometrických parametrov, vyjadrená pomocou priemerných hodnôt v súbore mužských pacientov s metabolickým syndrómom, je uvedená v tab. 6 a v súbore pacientok v tab.7. V sledovaných priemerných hodnotách vybraných antropometrických charakteristík podľa genotypov sme nezistili štatistický významný rozdiel v žiadnom zo sledovaných súborov.

Tab. 6: Porovnanie priemerných hodnôt vybraných antropometrických ukazovateľov podľa genotypov u mužov

*Table 6: Comparison of average values of selected anthropometric indicators according to genotype in males*

<b>Genotypy u mužov (N = 23)</b>							
<b>Parametre</b>	<b>TT</b> (N = 5)	<b>SD</b>	<b>AT</b> (N = 12)	<b>SD</b>	<b>AA</b> (N = 6)	<b>SD</b>	<b>p-hodnota</b>
<b>Telesná výška (cm)</b>	179,20	5,17	175,08	5,57	174,83	5,88	0,3470
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	88,10	13,69	97,83	16,52	113,75	33,03	0,1539
<b>Obvod pása (cm)</b>	96,60	6,69	110,33	16,10	122,00	27,53	0,1017
<b>Obvod bokov (cm)</b>	104,20	5,12	111,17	8,62	121,50	21,91	0,1022
<b>BMI index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,48	4,32	31,75	4,00	37,18	10,42	0,0571
<b>WHR index</b>	0,92	0,04	0,99	0,10	1,01	0,14	0,3928

SD – smerodajná odchýlka, BMI index – index telesnej hmotnosti, WHR index – index pomeru obvodu pása a obvodu bokov, p – hladina štatistickej významnosti, N – počet jedincov, TT, AT, AA – genotypy

*SD – standard deviation, BMI index – body mass index, WHR index – waist circumference ratio and hip circumference, p – significance value, N – number of individuals, TT, AT, AA – genotypes*

Tab.7: Porovnanie priemerných hodnôt vybraných antropometrických ukazovateľov podľa genotypov u žien

*Table 7: Comparison of average values of selected anthropometric indicators according to genotype in females*

<b>Genotypy u žien (N = 46)</b>							
<b>Parametre</b>	<b>TT</b> (N = 5)	<b>SD</b>	<b>AT</b> (N = 12)	<b>SD</b>	<b>AA</b> (N = 6)	<b>SD</b>	<b>p-hodnota</b>
<b>Telesná výška (cm)</b>	160,73	4,46	162,75	5,72	163,43	5,03	0,4101
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	85,93	20,04	81,64	12,14	91,50	16,27	0,3246
<b>Obvod pása (cm)</b>	102,60	15,64	100,08	12,61	106,57	14,02	0,5413
<b>Obvod bokov (cm)</b>	118,67	15,47	114,58	10,78	122,71	10,92	0,2825
<b>BMI index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	33,14	7,23	30,87	4,56	34,34	6,62	0,2870
<b>WHR index</b>	0,87	0,08	0,87	0,06	0,86	0,54	0,9662

SD – smerodajná odchýlka, BMI index – index telesnej hmotnosti, WHR index – index pomeru obvodu pása a obvodu bokov, p – hladina štatistickej významnosti, N – počet jedincov, TT, AT, AA – genotypy

*SD – standard deviation, BMI index – body mass index, WHR index – waist circumference ratio and hip circumference, p – significance value, N – number of individuals, TT, AT, AA – genotypes*

## Diskusia

Klinické štúdie potvrdili význam interakcie génov a prostredia pri rozvoji MS (Svobodová a Topolčan 2012). Jedným z kandidátnych génov pre obezitu je FTO gén (Dina et al. 2007), ktorý sa pôvodne detegoval genómovou asociačnou štúdiou (GWAS) v roku 2007 ako kandidátny gén pre diabetes mellitus 2. typu (Frayling et al. 2007). Funkcia FTO génu v patogenéze obezity zostáva nejasná (Liu et al. 2010). Testy na myšiach naznačili, že FTO gén môže zohrávať dôležitú úlohu pri funkcii adipocytov tukového tkaniva (endokrinného orgánu), no nie pri ich tvorbe (Qi et al. 2008). Zaujímavé výsledky poukazujú na zapojenie génu FTO v hypothalamickej regulácii energetickej rovnováhy, a to tým, že nosiči rizikovej alely FTO génu preferujú stravu s vysokým obsahom tukov a majú znížený pocit nasýtenia (Liu et al. 2010, Meisel et al. 2015, Karra et al. 2013), pričom štúdia Speakmana et al. 2008 preukázala, že polymorfizmus rs9939609 génu sa spája skôr s energetickým príjmom než s jeho výdajom (fyzickou aktivitou).

Odkedy Frayling et al. 2007 vo svojej štúdii zaznamenali významné spojenie medzi FTO variantom rs9939609 a obezitou, hodnotenou obvodom pása, BMI a telesnou hmotnosťou (Liu et al. 2010), opakovane boli publikované ďalšie štúdie, ktoré odhaľovali toto spojenie u rôznych etnických skupín na celom svete. V tejto štúdii sme sa zamerali aj na odhaľovanie výskytu obezity u pacientov (N = 69) ako významného rizikového faktora v rozvoji metabolického syndrómu, pričom sme ju diagnostikovali metódou merania obvodu pása a v súčasnosti najpoužívateľnejším ukazovateľom nadhmotnosti a obezity, t. j. BMI, ako aj ukazovateľom distribúcie tuku v oblastiach brucha a bokov – WHR indexom.

Na základe získaných výsledkov z priemerných hodnôt obvodu pása u mužov sme zistili, že prítomnosťou alely A, v genotype AT a genotype AA, sa priemerné hodnoty obvodu pása zvyšovali. Porovnateľné výsledky uvádzajú štúdie Zimmermanna et al. (2011) a Andreasena et al. (2007) v dánskej populácii mužov. Na základe výsledkov vyššie uvedených štúdií možno predpokladať, že najmenej rizikový genotyp pre výskyt abdominálnej obezity u mužov predstavuje genotyp TT a rizikovým je genotyp AA. Pri porovnaní priemerných hodnôt obvodu pása podľa genotypov sme zistili vyššie hodnoty sledovaného parametra u žien s genotypom AA v porovnaní s pacientkami s genotypom TT. Vyššie priemerné hodnoty obvodu pása pri genotype AA než pri protektívnom genotype TT sa zistili v štúdii Wahléna, Sjollina a Hoffstedta (2008) u nórskeho žien a v asociačnej štúdii Qi et al. (2008) u žien európskeho pôvodu, čo zvyšuje predpoklad, že genotyp AA predstavuje vyššie riziko zvyšovania obvodu pása než homozygotný genotyp TT.

Vysokú prevalenciu BMI nad 25 kg/m<sup>2</sup> zaznamenala v roku 2008 Svetová zdravotnícka organizácia v populáciách žijúcich v Európe, Amerike a na Strednom východe. Závislosť rastúcich priemerných hodnôt BMI od veku sa preukázala vo viacerých štúdiách (Reas et al. 2007, Caman et al. 2013, Owen a Reisin 2015), aj v projekte Ministerstva zdravotníctva „Sledovanie výživového stavu vybraných vekových skupín dospeljej populácie obyvateľov SR“ (Ležovič, Mihinová a Benková 2010).

Na základe porovnania rozdielov priemerných hodnôt BMI podľa genotypov u mužov i žien si myslíme, že mutantná alela A v genotype predstavuje väčšie riziko rozvoja obezity podľa BMI než protektívna alela T a to aj napriek tomu, že rozdiely neboli štatisticky významné. Obdobné zistenia vyšších priemerných hodnôt BMI pri genotype AA uvádzajú i štúdie Lappalainen et al. (2012), Brennana et al. (2009), Demteratha et al. (2011) a Carlosa et al. (2013) v populáciách európskeho pôvodu, ako aj štúdia Wahléna, Sjollina a Hoffstedta (2008) výlučne u ženských respondentiek žijúcich v Nórsku. Woehning (2013) v nemeckej štúdii OPTIFAST 52 taktiež potvrdil asociáciu so zvýšenou hodnotou BMI u jedincov s genotypom AA. Podobné výsledky zistili Sentinelli et al. (2012) v talianskej populácii a Legry et al. (2009) v štúdii francúzskej verzie programu MONICA. Analogické výsledky asociácie rizikového genotypu AA s nárastom BMI dosiahli štúdie realizované mimo geografického územia Európy: Ahmad et al. (2010) v kuvajtskej štúdii, Rees et al. (2011) v štúdii z Pakistanu Control of Blood Pressure and Risk Attenuation (COBRA), Baik a Shin (2012) v kórejskej štúdii a Liu et al. (2010) v populácii Američanov európskeho pôvodu.

V skúmanom súbore pacientov malo celkovo 81,2 % pacientov (78,3 % mužov a 56,5 % žien) zvýšené hodnoty WHR indexu, a to nad stanovené rizikové hodnoty. Vysokú prevalenciu rizikových hodnôt WHR indexu u mužov i žien zaznamenala štúdia Zatońskiej et al. (2011) u poľských respondentov, i skriningový program CINDI z roku 2008 u slovenských respondentov nevenujúcich sa pohybovej aktivite (Aktualizácia národného programu podpory zdravia v SR 2014).

Fisher et al. (2008) a Gustavsson et al. (2014) poukázali na vyššie priemerné hodnoty nemeckých a švédskych mužov s genotypom AA a AT v porovnaní s nositeľmi genotypu TT. V skúmanom súbore mužských pacientov sme zaznamenali taktiež vyššie priemerné hodnoty antropometrických parametrov u pacientov s genotypmi AA a AT okrem telesnej výšky. V súbore pacientok sme taktiež zaznamenali vyššie priemerné hodnoty sledovaných parametrov u žien s genotypom AA a AT oproti genotypu TT. V oboch prípadoch však rozdiely neboli štatisticky významné.

## **Záver**

V sledovanom súbore sme zaznamenali signifikantný intersexuálny rozdiel v priemerných hodnotách WHR indexu. Pri genotypovej analýze polymorfizmu rs9939609 FTO génu vo vybraných antropometrických parametroch sme medzi genotypmi pacientov nášho súboru nezaznamenali štatisticky významné rozdiely, čo si vysvetľujeme malým analyzovaným súborom pacientov. Rozšírenie súboru o ďalších pacientov by umožnilo v budúcnosti získať relevantnejšie výsledky.

## **PodĎakovanie**

Táto práca bola realizovaná s podporou projektov: APVV 15-0556 a 001PU-2-1/2018.

## **Literatúra**

ACTON, A., 2012: Metabolic syndrome: New Insight for the Healthcare Professional. Atlanta, Georgia: A Scholarly Editions.

AKTUALIZÁCIA NÁRODNÉHO PROGRAMU PODPORY ZDRAVIA V SLOVENSKEJ REPUBLIKE, 2014. Online. Available: [http://www.uvzsr.sk/docs/info/podpora/vlastny\\_material\\_NPPZ](http://www.uvzsr.sk/docs/info/podpora/vlastny_material_NPPZ) 4. 11. 2019.

AHMAD, T., CHASMAN, D. I., MORA, S., PARÉ, G., COOK, N. R., BURING, J. E., RIDKER, P. M., LEE, I. M., 2010: The fat-mass and obesity-associated (FTO) gene, physical activity, and risk of incident cardiovascular events in white women. *Am. Heart J.*, 160(2):1163-1169.

ANDREASEN, C., STENDERPETERSEN, K., MOGENSEN, M. S., TOREKOV, S. S., WEGNER, L., ANDERSEN, G., NIELSEN, A. L., ALBRECHTSEN, A., BORCH-JOHNSEN, K., RASMUSSEN, S. S., CLAUSEN, J. O., SANDBAEK, A., LAURITZEN, T., HANSEN, L., JORGENSEN, T., PEDERSEN, O., HANSEN, T., 2007: Low Physical Activity Accentuates the Effect of the FTO rs9939609 Polymorphism on Body Fat Accumulation. *Diabetes*, 57(1): 95-101.

ATTAOUA, R., AIT EL MKADEM, S., LAUTIER, C., KAOUACHE, S., RENARD, E., BRUN, J. F., FEDON, C., GRIS, J. C., BRINGER, J., GRIGORESCU, F., 2009: Association of the FTO gene with obesity and the metabolic syndrome is independent of the IRS-2 gene in the female population of Southern France. *Diabetes. Metab.*, 35(6):476-482.

BAIK, I., SHIN, CH., 2012: Interactions between the FTO rs9939609 polymorphism, body mass index, and lifestyle-related factors on metabolic syndrome risk. *Nutr. Res. Prac.* 6:78-85.

BRENNAN, P., MCKAY, J., MOORE, L., ZARIDZE, D., MUKERIA, A., SZESZEMIA-DUROWSKA, N., LISSOWSKA, J., RUDNAI, P., FABIANOVA, E., MATES, D., BENCKO, V., FORETOVA, L., 2009: Obesity and cancer: Mendelian randomization approach utilizing the FTO genotype. *Int. J. Epidemiol.*, 38(4):971-975.

CAMAN, O., CALLING, S., MIDLOV, P., SUNDQUIST, J., SUNQUIST, K., JOHANSSON, S. E., 2013: Longitudinal age-and cohort trends in body mass index in Sweden – a 24-year follow-up study. *Public Health*, 27(1):111-123.

CARLOS, F. F., SILVA-NUNES, J., FLORES, O., BRITO, M., DORIA, G., VEIGA, L., BAPTISTA, P. V., 2013: Association of FTO and PPAR $\gamma$  polymorphisms with obesity in Portuguese women. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 6:241-245.

DINA, C., MEYRE, D., GALLINA, S., DURAND, E., KORNER, A., JACOBSON, P., CARLSSON, L. M., KIESS, W., VATIN, V., LECOEUR, C., DELPLANGUE, J., VAILANT, E., PATTOU, F., RUIZ, J., WEILL, J., LEVI-MARCHAL, C., HORBER, F., POTOCZNA, N., HERCBERG, S., LE STUNFF, C., BOUGNÉRES, P., KOVACS, P., MARRE, M., BALKAU, B., CAUCHI, S., CHEVRE, J. C., FROGUEL P., 2007: Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature Genetics*, 39(6):724-726.

FISHER, E., SCHULZE, M. B., STEFAN, N., HARING, H. U., DORING, F., JOOST, H. G., ALHASSAN, H., BOEING, H., PISCHON, T., 2008: Association of the FTO rs9939609 Single Nucleotide Polymorphism with C-reactive Protein Levels. *Obesity*, 17(2):330-334.

FRAYLING, T. TIMPSON, N. J., WEEDON, M. N., ZEGGINI, E., FREATHY, R. M., LINDGREN, C. M., PERRY, J. R., ELLIOTT, K. S., LANGO, H., RAYNER, N. W., SHIELDS, B., HARRIES, L. W., BARRETT, J. C., ELLARD, S., GROVES, C. J., KNIGHT, B., PATCH, A. M., NESS, A. R., EBRAHIM, S., LAWLOR, D. A., RING, S. M., BEN-SHLOMO, Y., JARVELIN, M. R., SOVIO, U., BENNETT, A. J., MELZER, D., FERRUCCI, L., LOOS, R. J., et al., 2007: A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science*, 316(5826):889-94.

GALAJDA, P., 2007: Metabolický syndróm a kardiovaskulárne riziká. *Via Practica*, 4(S4):5-9.

GUSTAVSSON, J., MEHLING, K., LEANDER, K., LISSNER, L., BJORCK, L., ROSENGREN, A., NYBERG, F., 2014: FTO Genotype, Physical Activity, and Coronary Heart Disease Risk in Swedish Men and Women. *Circulation: Cardiovasc. Genet.*, 7(2):171-177.

HO, A., STEIN, J. L., HUA, X., LEE, S., HIBAR, D. P., LEOW, A. D., DINOVI, I. D., TOGAR, A. W., et al., 2010: A commonly carried allele of the obesity-related FTO gene is associated with reduced brain volume in the healthy elderly. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.*, 107(18):8404-8409.

HUBÁČEK, J., VIKLICKY, O., DLOUHA, D., BLOUDICKOVA, S., KUBINOVA, R., PEASEY, A., PIKHART, H., ADAMKOVA, V., BRABCOVA, I., POKORNA, E., BOBAK, M., 2012: The FTO gene polymorphism is associated with end-stage renal disease: two large independent case-control studies in a general population. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 27(3):1030-1035.

KARRA, E., O'DALY, O. G., CHOUDHURY, A. I., YOUSSEIF, J. A., MILLERSHIP, S., NEARY, M. T., SCOTT, R. W., 2013: A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. *J. Clin. Investig.*, 123(8):3539-3551.

KELLER, L., XU, W., WANG, H. X., WINBLAD, B., FRATIGLIONI, L., GRAFF, C., 2011: The obesity related gene, FTO, interacts with APOE, and is associated with Alzheimer's disease risk: a prospective cohort study. *J. Alzheimer's Dis.*, 23(3):461-469.

LAPPALAINEN, T., TOLPPANEN, A. M., KOKEHMAINEN, M., SCHWAB, U., LINDSTROM, J., TUOMILEHTO, J., PULKKINEN, L., ERIKSSON, J. G., LAAKSO, M., GYLLING, H., UUSITUPA, M., 2012: The Common Variant in the FTO Gene Did Not Modify the Effect of Lifestyle Changes on Body Weight: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Obesity*, 17(4):832-836.



LEGRY, V., COTTEL, D., FERRIÉRES, J., ARVEILERD, A., ANDRIEUX, N., BINGHAM, A., WAGNER, A., RUIDAVETS, J. B., DUCMETIÉRE, P., AMOUYEL, P., MEIRHAEGHE, A., 2009: Effect of an FTO polymorphism on fat mass, obesity, and type 2 diabetes mellitus in the French MONICA Study. *Metabolism*, 58(7): 971-975.

LEŽOVIČ, M., MIHINOVÁ, D., BENKOVÁ, M., 2010: Vybrané rizikové faktory kardiovaskulárnych chorôb u pracujúcej populácie. *Lek. Obz.*, 59:341-347.

LIU, G., ZHU, H., LAGOU, V., GUTIN, B., STALLMANN-JORGENSEN, I. S., TREIBER, F. A., DONG, Y., SNIEDER, H., 2010: FTO variant rs9939609 is associated with body mass index and waist circumference, but not with energy intake or physical activity in European and African-American youth. *BMC Med. Genet.*, 9(11):2350-2357.

MEISEL, S. F., BEEKEN, R. J., JAARSELD, C. H. M., WARDLE, J., 2015: The Association of FTO SNP rs9939609 with Weight Gain at University. *Obesity Facts*, 8:243-251.

NÁRODNÝ CHOLESTEROLOVÝ EDUKAČNÝ PROGRAM (NCEP) v Paneli III, 2005: Online. Available: [http://verejnezdrazovnictvo.szu.sk/SK/2005/4/vyskyt\\_metabolickeho\\_4\\_05.htm](http://verejnezdrazovnictvo.szu.sk/SK/2005/4/vyskyt_metabolickeho_4_05.htm) 4. 11. 2019

NOCK, N., PLUMMER, S. J., THOMPSON, C. L., CASEY, G., LI, L., 2011: FTO polymorphisms are associated with adult body mass index (BMI) and colorectal adenomas in African-Americans. *Carcinogenesis*, 32(5):748-756.

OWEN, J. G., REISIN, E., 2015: Anti-hypertensive drug treatment of patients with the metabolic syndrome and obesity: a review of evidence, meta-analysis, post hoc guidelines publications. *Curr. Hypertens. Rep.*, 17(6):558-571.

PAUSOVÁ, Z., SYME, C., ABRAHAMOWICZ, M., XIAO, Y., LEONARD, G. T., PERRON, M., RICHER, L., VEILLETTE, S., SMITH, G. D., SEDA, O., TREMBLAY, J., HAMET, P., GAUDET, D., PAUS, T., 2009: A common variant of the FTO gene is associated with not only increased adiposity but also elevated blood pressure in French Canadians. *Circulation: Cardiovasc. Genet.*, 2(3):260-269.

QI, L. U., KANG, K., ZHANG, C., VAN DAM, R., KRAFT, P., HUNTER, D., LEE, CH., HU, F. B., 2008: Fat Mass and Obesity-Associated (FTO) gene Variant Is Associated With Obesity: Longitudinal Analyses in Two Cohort Studies and Functional Test. *Diabetes*, 57(11):3145-3151.

REAS, D., NYGARD, J. F., SVENSSON, E., SORENSEN, T., SANDENGER, I., 2007: Changes in body mass index by age, gender, and socio-economic status among a cohort of Norwegian men and women (1990-2001). [Abstract]. *BMC Publ. Health, Supplement*, 7:269.

REES, S. D., ISLAM, M., HYDRIE, M. Z., CHANDHARY, B., BELLARY, S., HASHMI, A., O'HARE, J. P., KUMAR, S., SANGHERA, D. K., CATURVEDI, N., JAFAR, T. H., 2011: An FTO variant is associated with Type 2 diabetes in South Asian populations after accounting for body mass index and waist circumference. *Diabetic Med.*, 28:673-680.

SENTINELLI, F., INCANI, Y., COCCIA, F., COPOCCIA, D., CAMBOLI, V. M., ROMEO, S., STANÍK, J., BARK, L., KLIMEŠ, I., 2015: Diabetes a obezita u detí. Bratislava, Univerzita Komenského, 224 s.

SVAČINA, Š., 2010: Poruchy metabolizmu a výživy. Praha, Nakladatelství Galén, 506 s.

SVOBODOVÁ, Š., TOPOLČAN, O., 2012: Metabolický syndrom, predikce a prevence. *Inter. Med.*, 14(11):412-414.

WAHLÉN, K., SJOLLIN, E., HOFFSTEDT, J., 2008: The common rs9939609 gene variant of the fat mass and obesity associated gene FTO is related to fat cell lipolysis. *J. Lipid Res.*, 49(3):607-611.

WOEHNING, A., 2013: The A-allele of the common FTO gene variant rs9939609 complicates weight maintenance in severe obese patients. *Int. J. Obes.*, 37:135-139.

ZATOŃSKA, K., KONCEWICZ, K., REGULSKA-IIOW, B., ILOW, R., ROŻANSKA, D., SZUBA, A., EINHORN, J., VATTEN, L., XIAO-MEI, M., JANSZKY, I., PAPRZYCKI, P., SULKOWSKA, U., GOZDZIEWSKA, M., MARICZUK, M., ZOTONSKI, W. A., 2011: Prevalence of obesity baseline assessment in the prospective cohort 'PONS' study. *Ann. Agr. Env. Med.*, 18(2):246-250.

ZIMMERMANN, E., SKOGSTRAND, K., HOUGAARD, D. M., ASTRUP, A., HANSEN, T., PEDERSEN, O., SORENSEN, T. I. A., JESS, T., 2011: Influences of the Common FTO rs9939609 Variant on Inflammatory Markers throughout a Broad Range of Body Mass Index. *PLoSOne*, 5:243-256.