

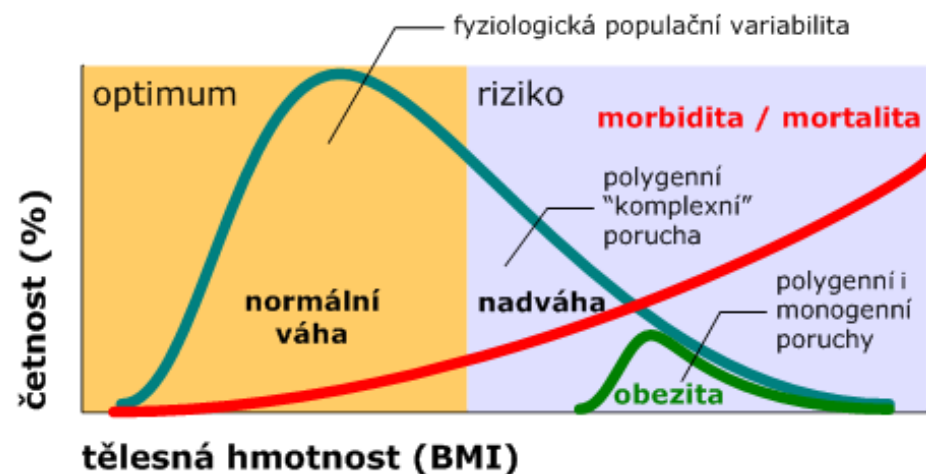
# Poruchy výživy

Tělesná hmotnost  
Typy tukové tkáně  
Regulace příjmu potravy  
Adipokiny  
Obezita  
Metabolický syndrom



# Tělesná hmotnost

- tuková tkáň
  - u mužů cca 10–20% hmotnosti těla
  - u žen 20–30% hmotnosti těla
- tělesná hmotnost u obou pohlaví **roste s věkem**
- hmotnost člověka je **spojitá veličina** a stanovení normy je do jisté míry záležitostí arbitrární
  - za ideální hmotnost je považována ta, při které je nejdelší očekávaná doba života
- pohled na problematiku tělesné hmotnosti je ovlivněn také kulturně, geograficky, historicky atd.
- u některých onemocnění - zvláště endokrinopatií - je obezita jedním z příznaků
  - např. hypotyreóza, Cushingův syndrom, hypogonadizmus
- naprostá většina obézních pacientů ovšem nespadá do této skupiny a trpí „běžnou“ obezitou multifaktoriálního původu



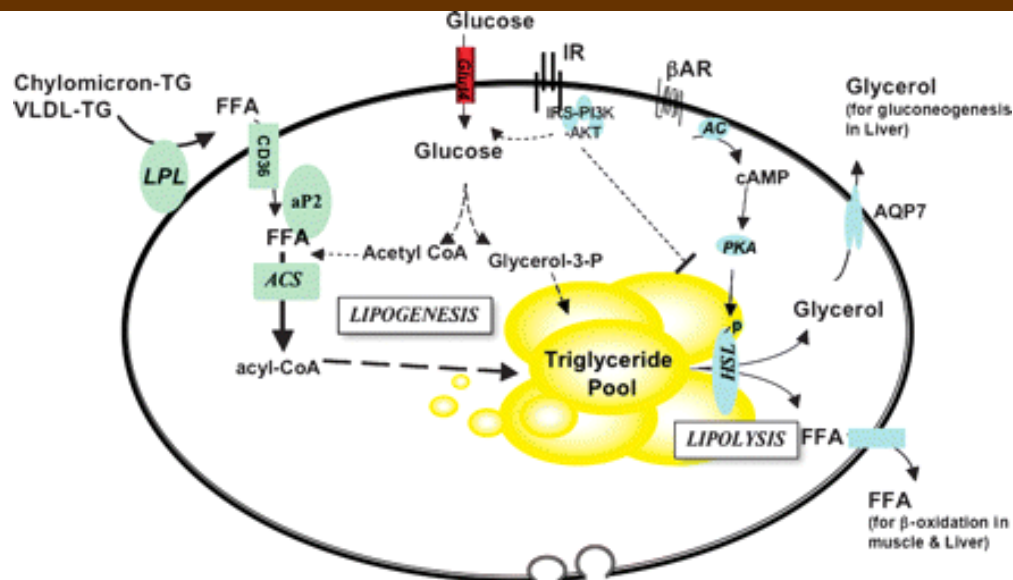
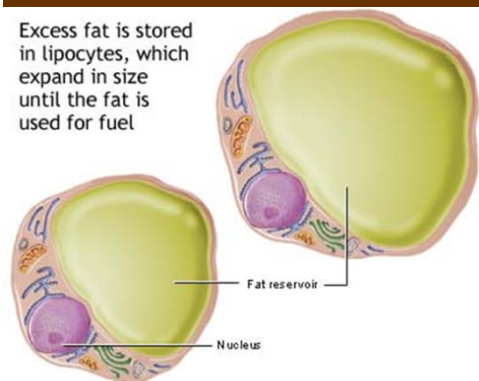
# Hodnocení tělesné hmotnosti a složení těla

- základním kritériem je **BMI** (body mass index)
  - podvýživa BMI <18.5
  - normální 20 – 24.9
  - nadváha 25 – 29.9
  - obezita >30 (mírná <35 , střední < 40, morbidní >40)
    - BMI bohužel nepostihuje další důležitý aspekt obezity – rozložení tuku = kvalitativní hodnocení obezity na androidní (mužský typ) a gynoidní (ženský typ)
    - zdravotně rizikovější je trunkální (androidní) typ obezity u mužů i u žen
- přesněji reflektuje rozložení tuku **WHR index** (waist-hip ratio, poměr pas-boky)
- dnes je běžné a doporučené prosté hodnocení **obvodu pasu**
  - u žen se za mírně rizikovou považuje hodnota >80cm, jako výrazně riziková hodnota >88 cm
  - u mužů je to >94 respektive >102 cm
- měřením **tloušťky kožní řasy** kaliperem
- exaktnější** stanovení množství tuku v organizmu
  - podvodním vážením
  - měřením vodivosti (bioimpedance)
- přesněji** pomocí CT, MRI
- exaktně** pomocí DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) a izotopy



# Adipocyt = buňka specializovaná ke kumulaci lipidů

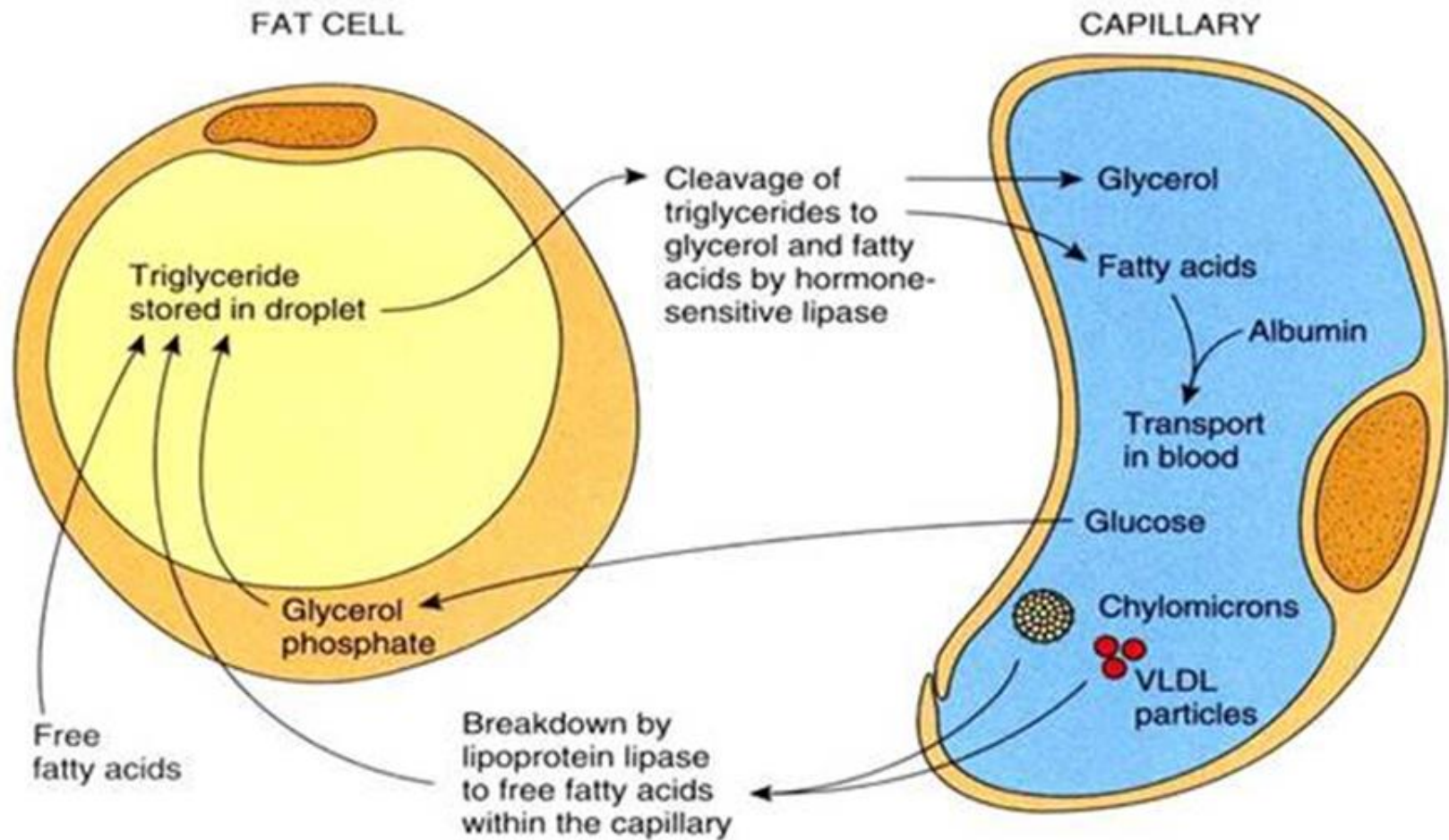
Excess fat is stored in lipocytes, which expand in size until the fat is used for fuel



## • funkce adipocytů

- zásoba energie
- termoizolace
- mechanická podpora / ochrana
- endokrinní orgán ( $\sim 1 \times 10^9$  buněk = **největší**)
  - (1) insulin-senzitizující faktory (**negativně** korelují s počtem adipocytů, např. adiponektin)
    - **málo adipocytů (tj. zásobního tuku) = sval musí být velmi insulin citlivý, tj. schopný využít Glc?**
  - (2) insulin-rezistentizující faktory (**pozitivně** korelují s počtem adipocytů, např. rezistin)
    - **při dostátku NEFA nemusí být využít Glc ve svalu tak efektivní?**
  - (3) prozánětlivé faktory (cytokiny, např.  $\text{TNF}\alpha$  nebo IL-6)

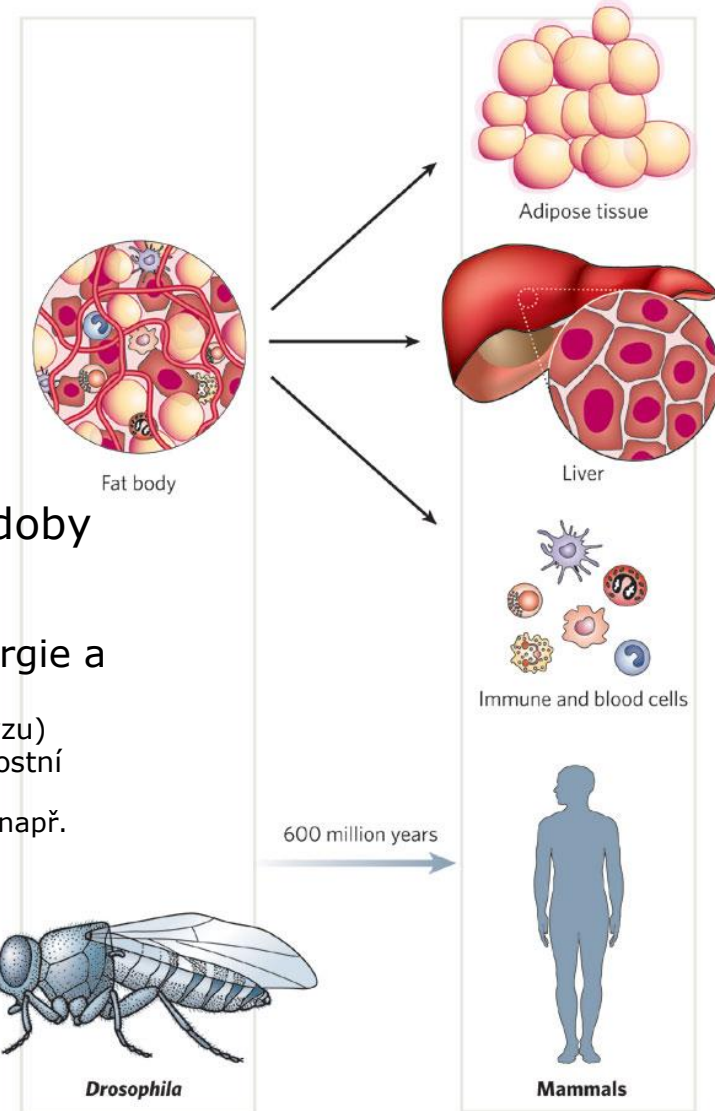
# Tvorba a utilizace tukových zásob



# Evoluce obezity a zánětu

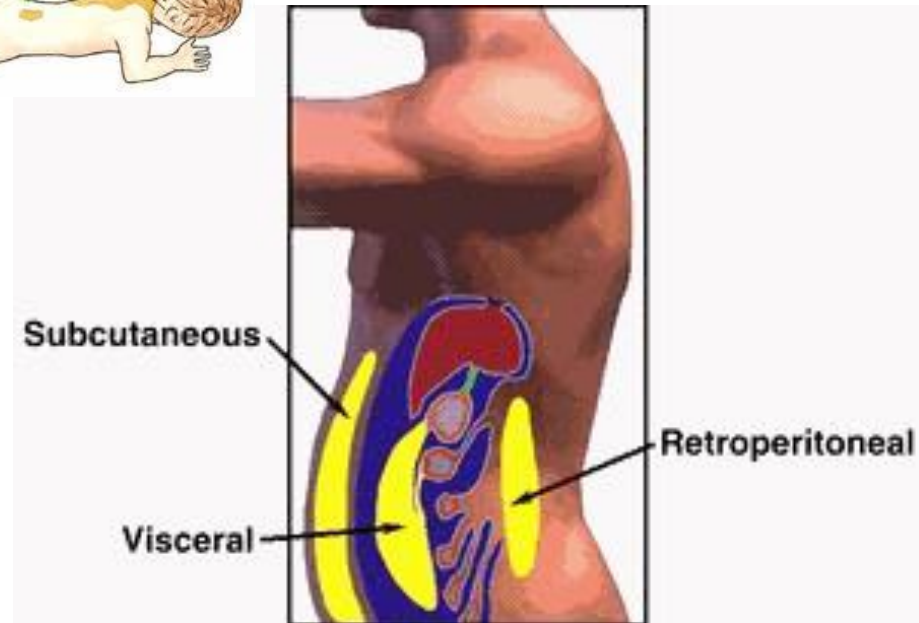


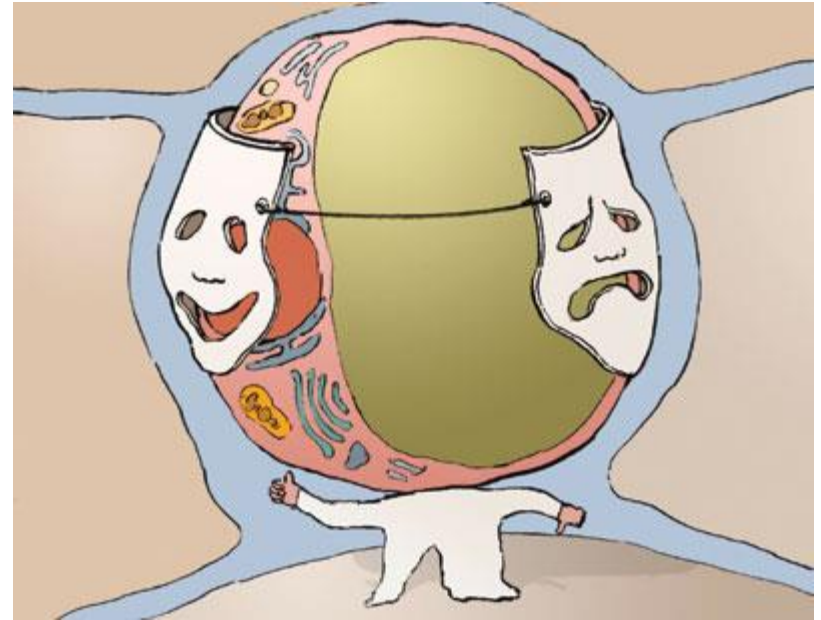
- spolu se schopností sčítat energii pro periodické doby nedostatku byla důležitá schopnost vypořádat se s infekcí
  - vývoj biologicky propojených systémů skladování energie a efektivity imunitní reakce
    - u nižších organismů jednotný systém (např. tukové tělísko u hmyzu)
    - u vyšších organismů anatomicky rozděleno (játra, tuková tkáň, kostní dřeň), ale dynamicky se ovlivňuje
      - hormony tukové tkáně a dokonce nutrienty regulují imunitu (např. přes Toll-like receptory)
    - interakce existuje dokonce i v rámci jednotlivých orgánů
      - např. játra: hepatocyty/adipocyty/Kupferovy bb.
- dvě periodicky se střídající situace organismu vyžadující redistribuci využitelné energie
  - hladovění (popř. ohrožení) → stresová reakce → pokles imunity
    - ↑ glukokortikoidy / ↓ lymfocyty
  - ukládání energie → produkce humorálních faktorů v tuk. tkáni s prozánětlivým efektem → odstranění patogenů



# Tuková tkáň – typy a distribuce

- (1) "hnědá" (BAT) – novoroze
  - krk, záda, kolem velkých cév termoregulace
    - mitochondriální "uncoupling" oxidace FFA a ATP syntézy
- (2) "bílá" (WAT) uložena
  - (a) v **podkoží**
    - estetická ale ne metabolická katastrofa
  - (b) intraabdominálně
    - **viscerální**
      - mezi orgány – např. omentum, mesenterium
    - retroperitoneálně
  - (c) další lokalizace
    - epikard
      - lokální zdroj FFA?
      - možný parakrinní efekt faktorů syntetizovaných v tuk. tkáni na srdce
    - orbita, okolí kloubů, synovie
- (3) ektopický zásobní tuk
  - intraorgánově **ve svalech a játrech**
    - tyto dvě lokalizace nejvýznamněji ovlivňují inzulinovou senzitivitu
      - ↑ NEFA
      - ↑ adipokiny

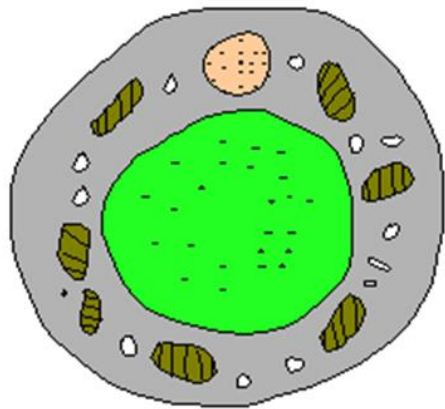




# CHARAKTERISTIKY JEDNOTLIVÝCH TYPŮ TUK. TKÁNĚ

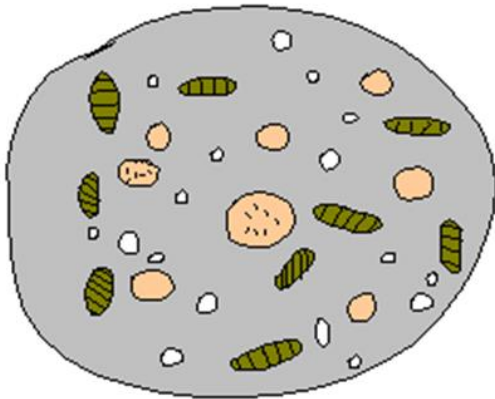


# (1) Hnědá tuková tkáň (BAT)



white fat cell

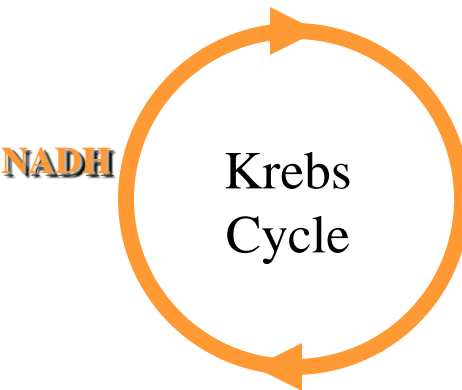
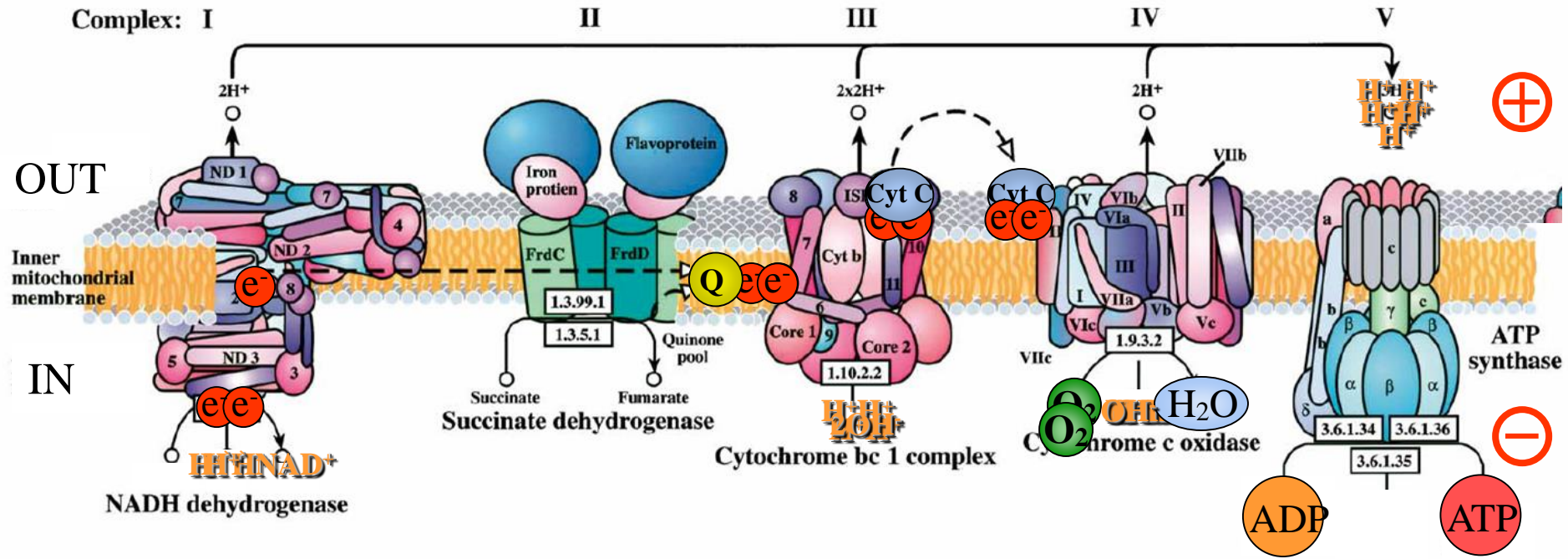
- dobře známá role při netřesové termogenezi u novorozenců a malých savců
- ale i dospělí mají stále dost metabolicky aktivní BAT!
- výchozí množství a schopnost diferenciaci nových BAT může ovlivňovat interindividuální predispozici k obezitě resp. metabol. syndromu
  - genetika?



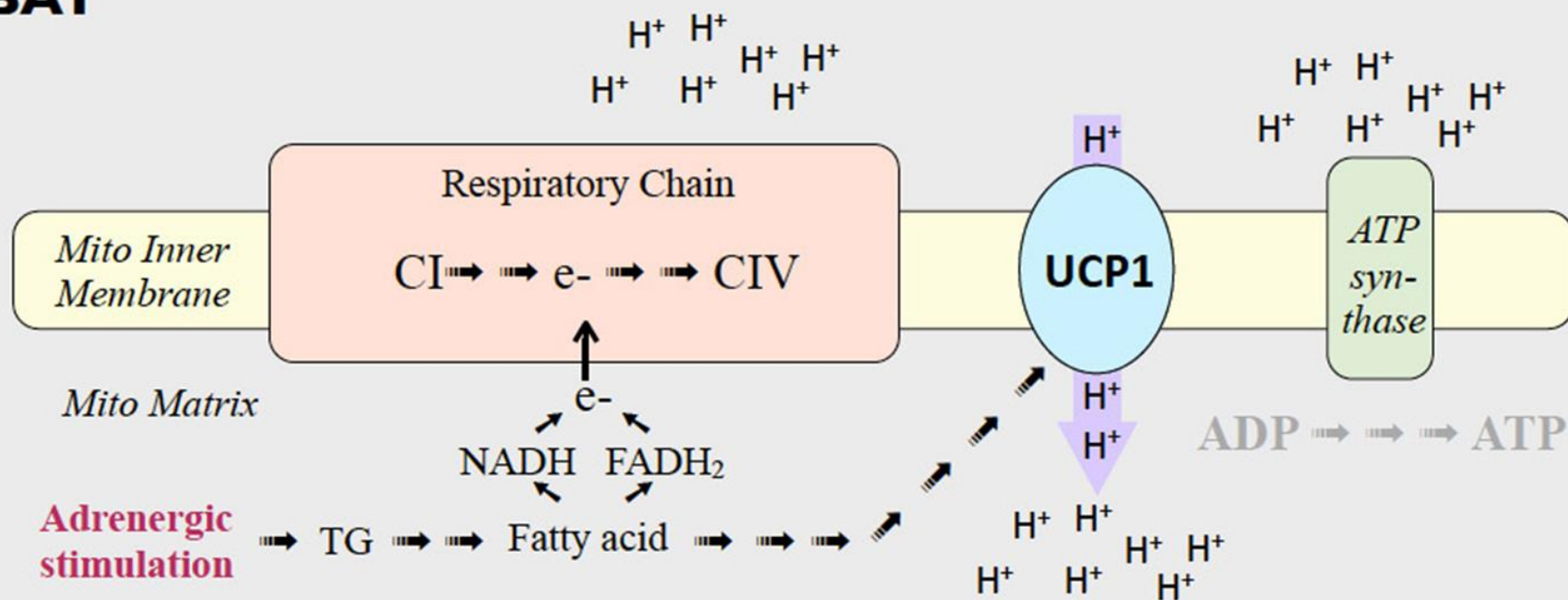
brown fat cell

	WAT	BAT
funkce	zásoby energie	produkce tepla
morfologie	jeden droplet triglyceridů, variabilní množství mitochondrií	mnoho dropletů triglyceridů, velké množství mitochondrií
char. protein	leptin	UCP-1
původ	Myf5-negat. progenitor. bb.	Myf5-pozit. progenitor. bb.
u člověka	↑ množství spojeno s riziky	↑ množství spojeno s benefity
během života	↑ počet	↓ počet

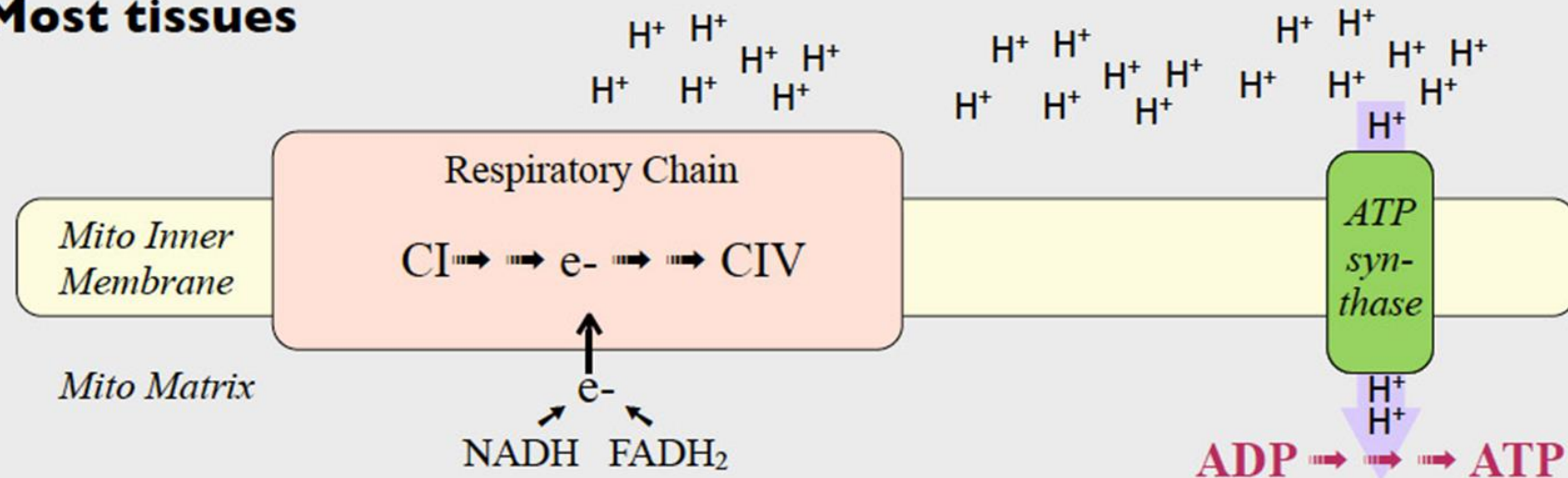
# Mitochondrial Electron Transport Chain



## BAT

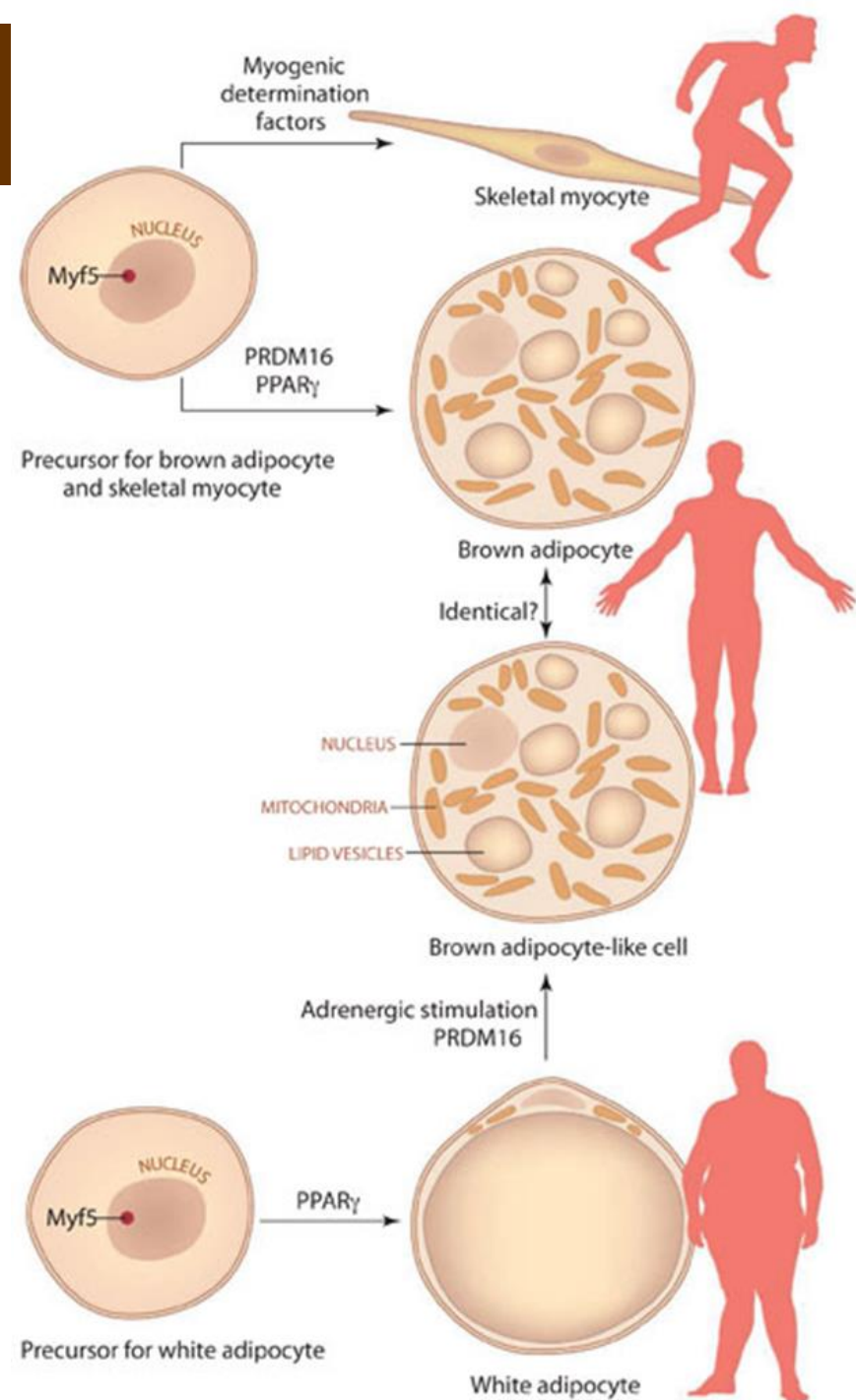
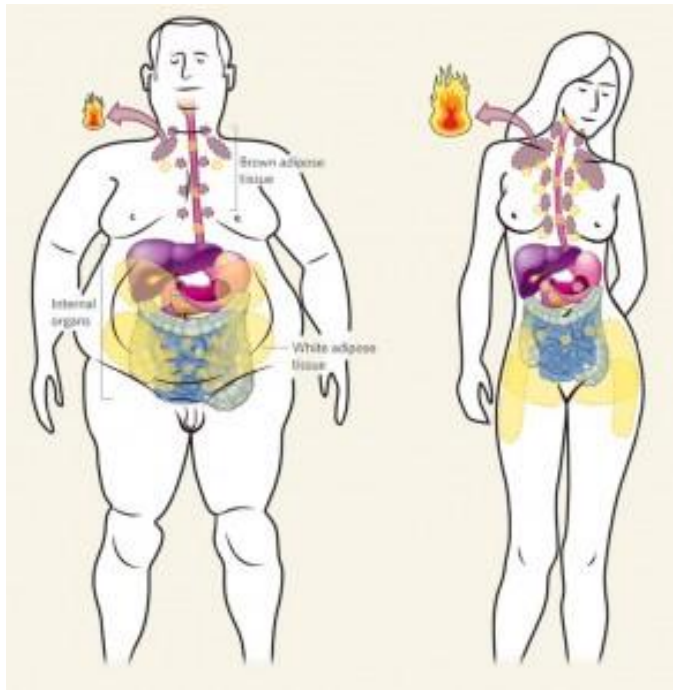


## Most tissues



# Diferenciace BAT

- společný prekurzor svalových bb. a BAT ( $\text{Myf5}^+$ )
  - + PRDM16  $\rightarrow$  BAT
    - v klasických lokalizacích ( $\text{Myf5}^+$  BAT)
  - - PRDM16  $\rightarrow$  svaly
- mimo to BAT také rozptýleny ve WAT ( $\text{Myf5}^-$ )
  - transdiferenciace z WAT???
  - jsou jedinci s větším množstvím BAT chráněni před obezitou?



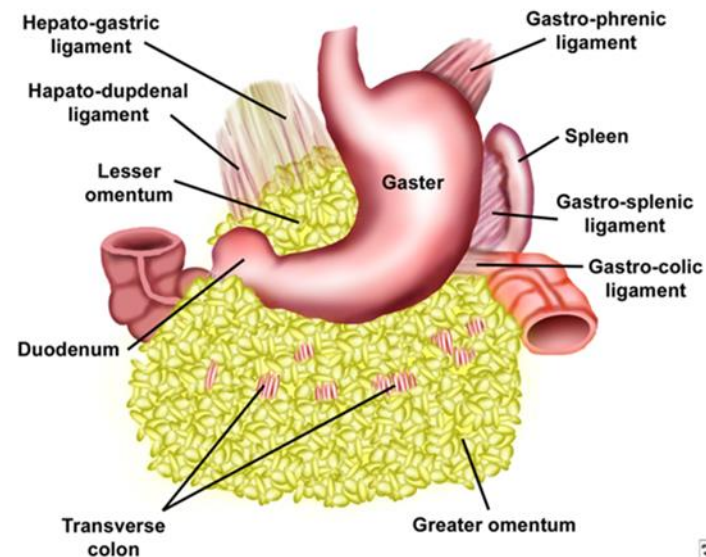
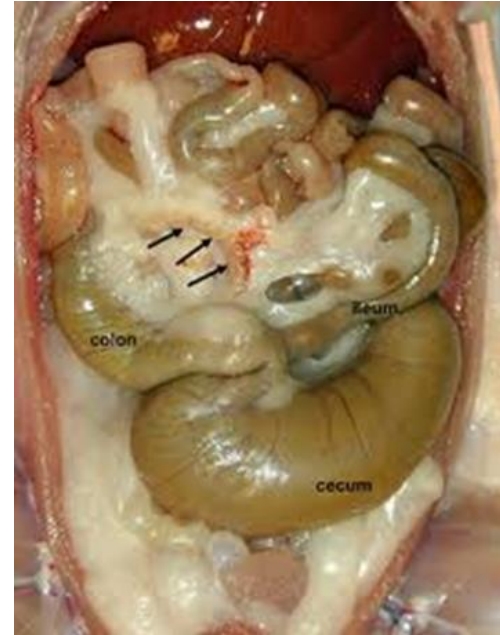
# (2) Bílá tuk tkáň (WAT)

- (a) v **podkoží**
  - estetická ale ne metabolická katastrofa
- (b) intra-abdominálně
  - **viscerální**
    - mezi orgány – např. omentum, mesenterium
  - retroperitoneálně
- (c) další lokalizace
  - epikard
    - lokální zdroj FFA?
    - možný parakrinní efekt faktorů syntetizovaných v tuk. tkáni na srdce
  - orbita, okolí kloubů, synovie

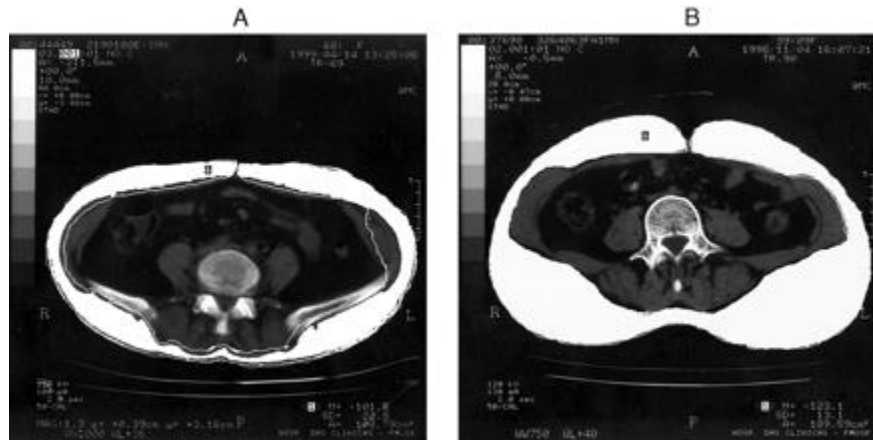
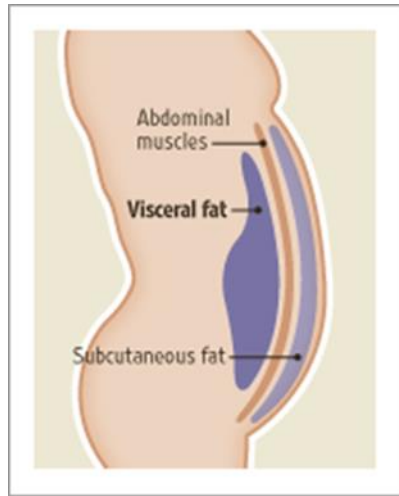


# (2b) Viscerální tuková tkáň

- lokalizace intraabdominální
  - omentum, mesenterium, retroperitoneum
- viscerální adipocyty jsou jiné než sic. !!!!
  - nižší aktivita LPL než subkutánní tuk
  - vyšší aktivita HSL než subkutánní tuk
  - vyšší aktivita  $11\beta$ HSD1 = vyšší lokální produkce kortizolu
  - různá denzita receptorů GC,  $\beta$ 3 adr., Inz, ...
  - nižší syntéza leptinu, vyšší produkce pro-diabetogenních adipokínů (zejm. rezistin a RBP)
- suma sumárum: **vyšší citlivost k lipolytickému účinku katecholaminů a GC, nižší citlivost k anti-lipolytickému účinku inzulínu a vyšší tendence ke GC-stimulované diferenciaci adipocytů**
- drenována v. portae = přímý efekt na játra
  - glycerol je substrát pro glukoneogenezi = **diabetes/IGT/IFG**
  - esterifikací syntéza VLDL = **dyslipidemie**
  - indukce hepatické lipázy - -> modifikace LDL a HDL na malé denzní částice = **aterogeneze**



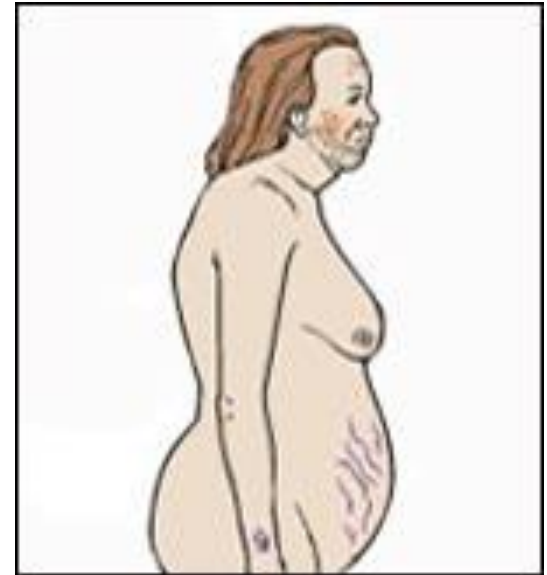
# Poměr S a V tukové tkáně



- CT cross-sectional abdominal areas at umbilicus level in two patients demonstrating variation in fat distribution
  - A: Visceral type (49-yr-old female, **23.1 of BMI**, visceral fat area: 146 cm<sup>2</sup>; subcutaneous fat area, 115 cm<sup>2</sup>; **V/S ratio, 1.27**)
  - B: Subcutaneous type (40-yr-old female, **24.0 of BMI**, visceral fat area: 60 cm<sup>2</sup>; subcutaneous fat area, 190 cm<sup>2</sup>; **V/S ratio, 0.31**)
- cut-off metabolického a KV rizika  $>0.4$

# Cushingův syndrom jako příklad redistribuce podkožního tuku do viscerálního

- (1) regionální rozdíly v intenzitě lipogeneze vs. lipolýzy mezi s.c. a v. tuk. tkání
  - suprese LPL v s.c.
  - aktivace ATGL/HSL v obou, zejména však ve v.
    - i když výsledky studií velmi kontroverzní (akutní vs. dlouhodobé, zvířecí vs. humánní, příspěvek hyperinzulinemie, ...)
- (2) preferenční diferenciací adipocytů ve v. tuk. tkání
  - větší dostupnost kortizolu díky  $11\beta$ HSD1
- (3) nižší centrální efekt na kontrolu apetitu
- výsledkem je **centrální obezita** se všemi komponentami **metabolického syndromu**





# (2a) WAT – diferenciace adipocytů

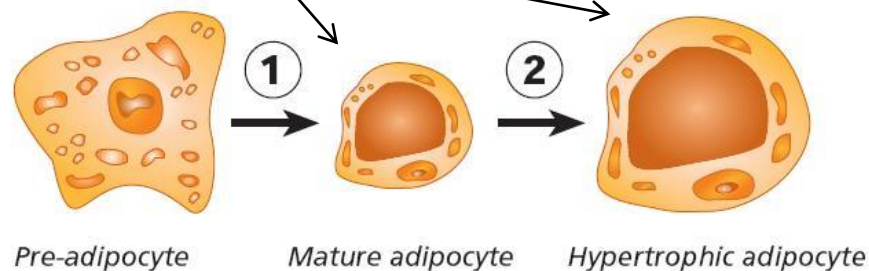
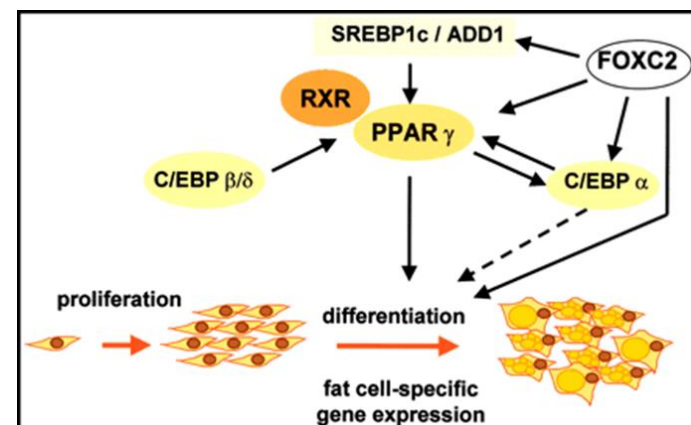
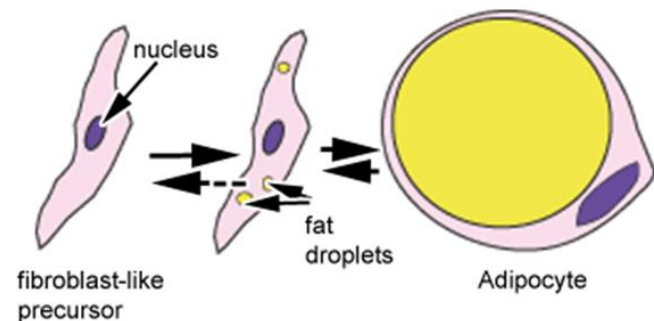
- při pozitivní energetické bilanci tuková tkáň neexpanduje pasivně = **regulace diferenciace adipocytů**
- pluripotentní mesenchymová buňka (MSC) → adipoblast → pre-adipocyt → adipocyt
- kontrola (transkripční faktory)

- peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )
  - exprimován převážně v tukové tkáni, kde stimuluje diferenciaci adipocytů, lipogenezi a tvorbu tukových zásob
- CCAAT regulatory enhancer binding protein  $\alpha$  (CREBP $\alpha$ )
- sterol-regulatory element binding protein 1c (SREBP1c)
- další (Wnt signální kaskáda)

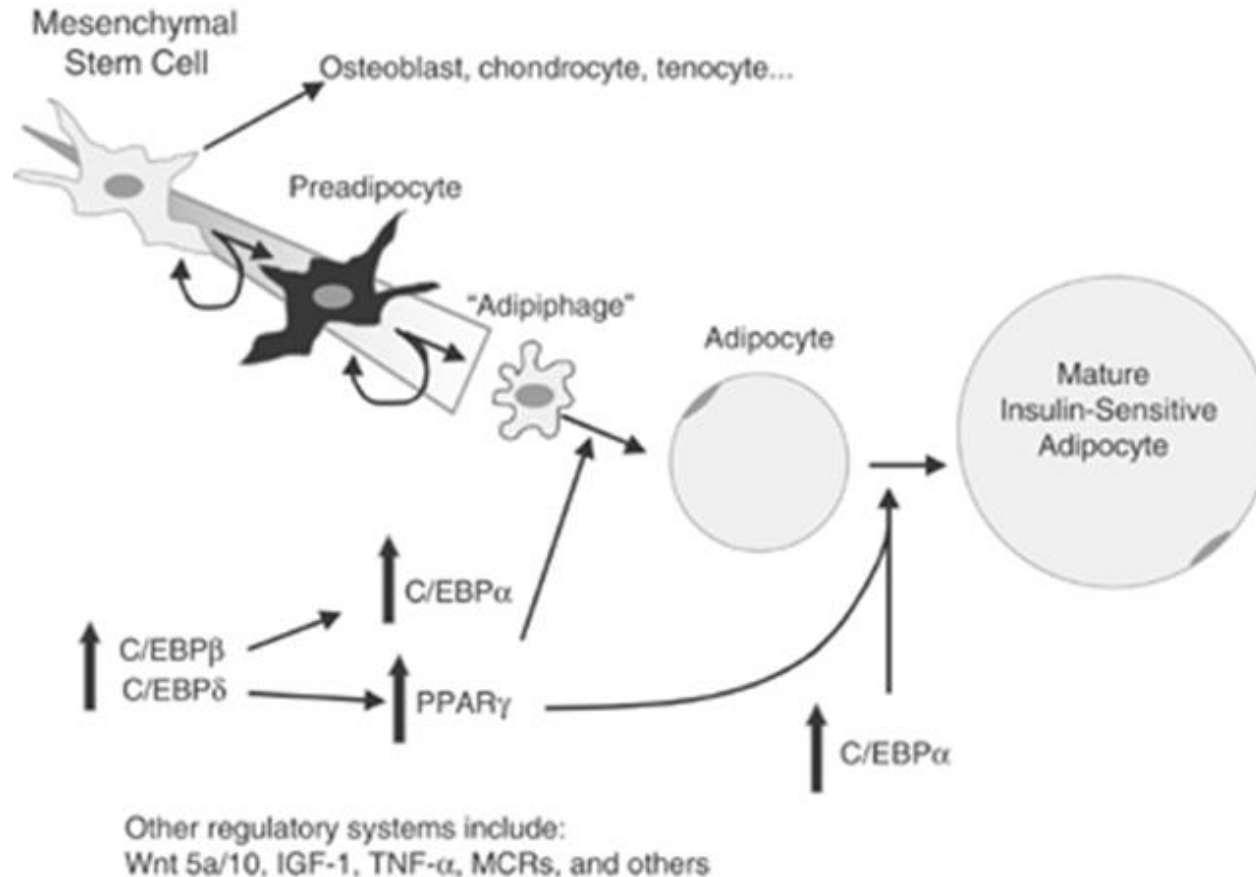
- **hyperplastické ale malé (1) adipocyty** ukládají tuk relativně "bezpečně"

- **hypertrofické a přetížené (2) adipocyty** zodpovídají za patologii spojenou s obezitou = „lipid overflow“ nebo „reduced adipose expandability“ hypotéza obezity

- omezená diferenciační plasticita tukové tkáně (zejm. podkožní) vede k hypertrofii stávajících adipocytů
- interindividuální variabilita v kapacitě diferenciace (genetika?)

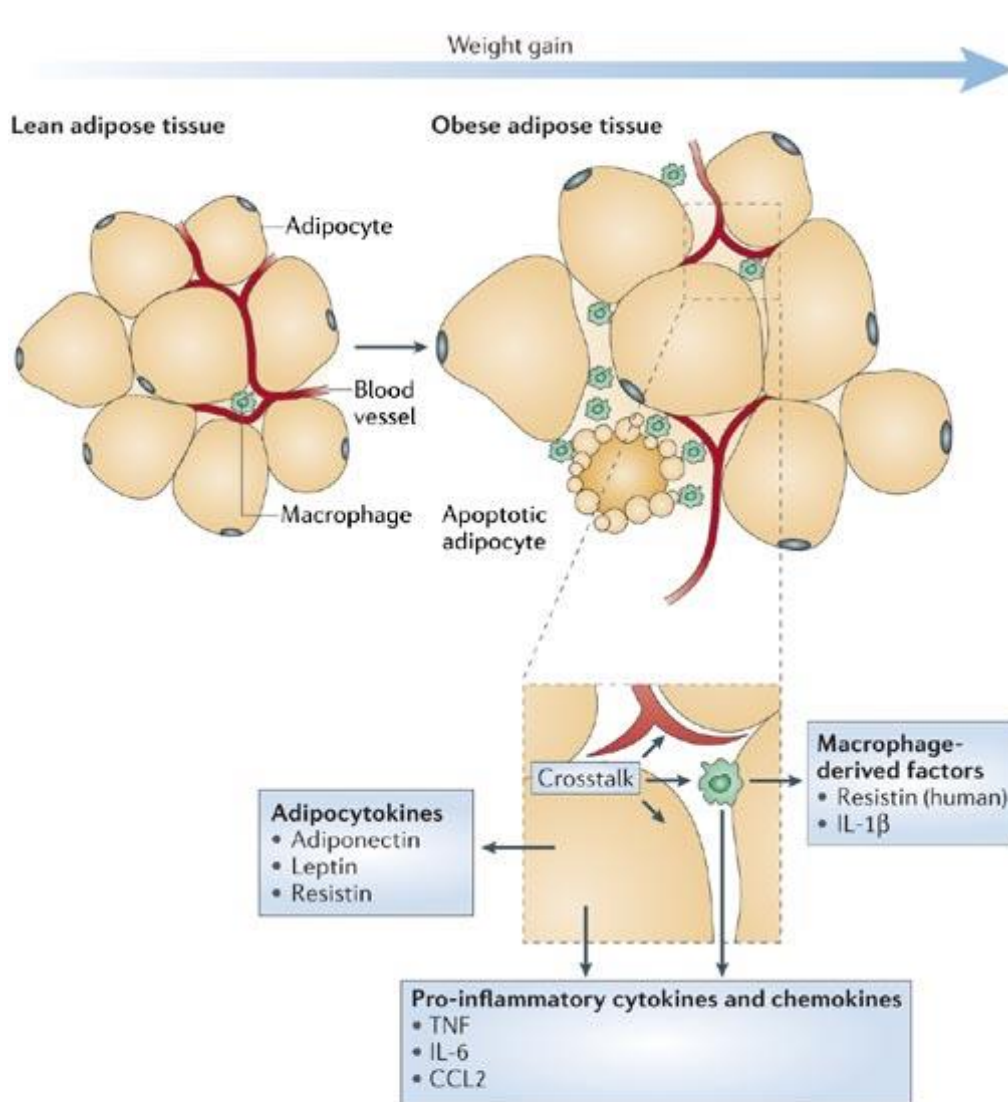


# Adipocyte differentiation



Adipocytes are derived from pluripotent stem cell precursors: the mesenchymal stem cells (MSCs). MSCs can differentiate into an osteoblast, a chondroblast, a myocyte and other cell types. These cells are thought to be self-replicating and capable of differentiating into a mature adipocyte. Transcription factors such as SREBP/ADD, C/EBP- and -, PPAR- and the RXR receptor are important components of the differentiation cascade as well as several other regulatory systems including the autocrine/paracrine growth factors, TNF-, and the Wnt family of protein

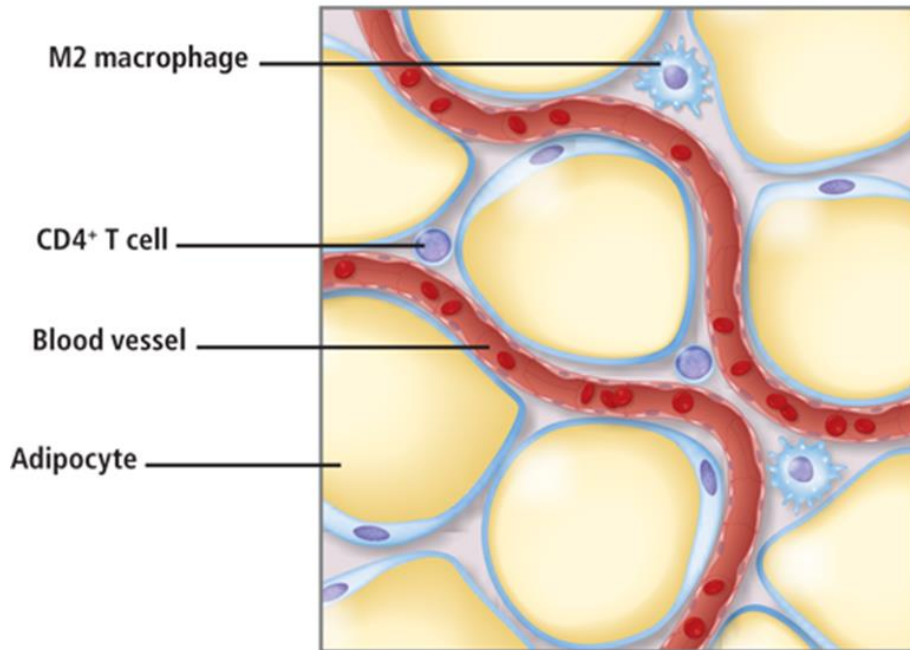
# Hypertrofický, přetížený adipocyt



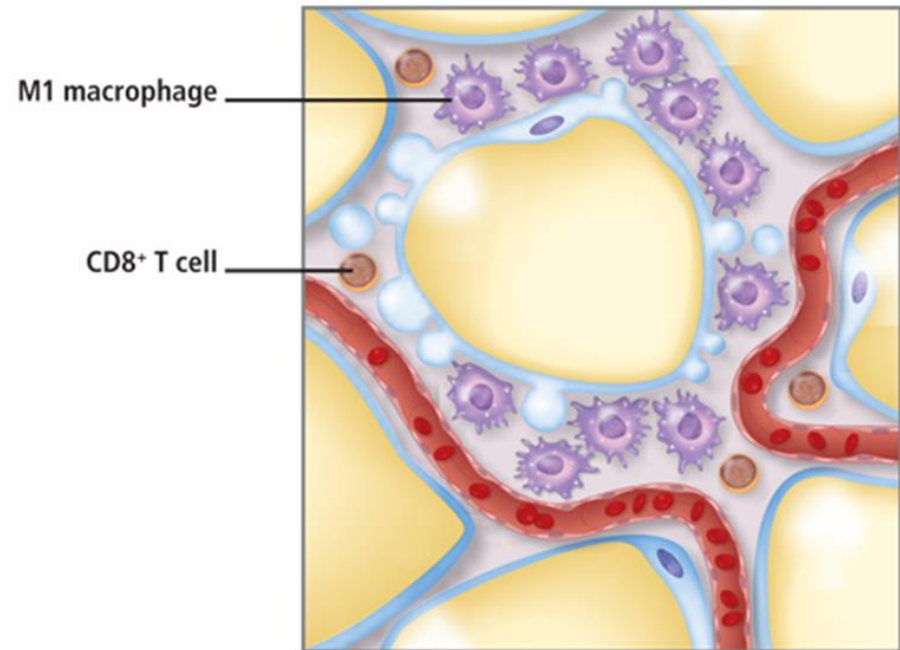
- přetížení adipocytů vede k produkci cytokinů
  - hypoxie (HIF-1)
  - stress ER
  - $\uparrow$  poměru leptin/adiponektin (tj.  $\uparrow$  pro- /  $\downarrow$  protizánětlivá signalizace)
- chemoatrakce monocytů, diferenciaci a infiltraci makrofágy
  - další produkce prozánětlivých cytokinů ovlivňujících inzulinovou senzitivitu
    - kompetice Tyr- a Ser/Thr-kináz (signalizace TNF- $\alpha$  vs. inzulin na úrovni IRS-1)
- zánět ("low-grade inflammation")
  - zodpovídá za rozvoj komorbidit spojených s obezitou, zejm. T2DM, aterosklerózy, karcinogeneze, ...

# Biopsie tukové tkáně u štíhlého vs. obézního člověka

Lean



Obese



# (3) Ektopický tuk

- při dosažení maxima saturace WAT jsou další nutrienty „přesměrovány“ k jiným orgánům, které nejsou specializovány ke skladování lipidů, proto náchylné k lipotoxickým důsledkům

- kosterní sval
  - inzulinová rezistence

- myokard

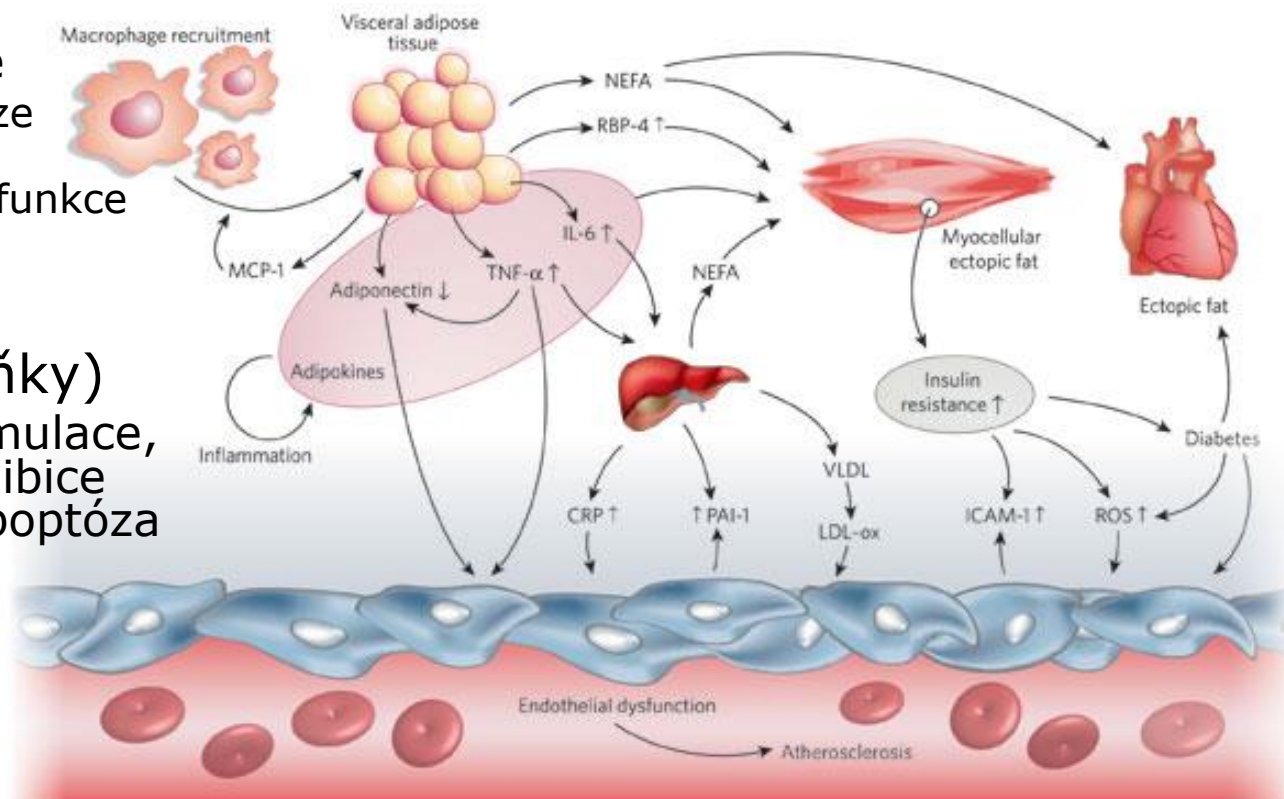
- kardiomyopatie
  - arytmogeneze
  - apoptóza  
→ syst. dysfunkce

- játra

- NAFLD/NASH

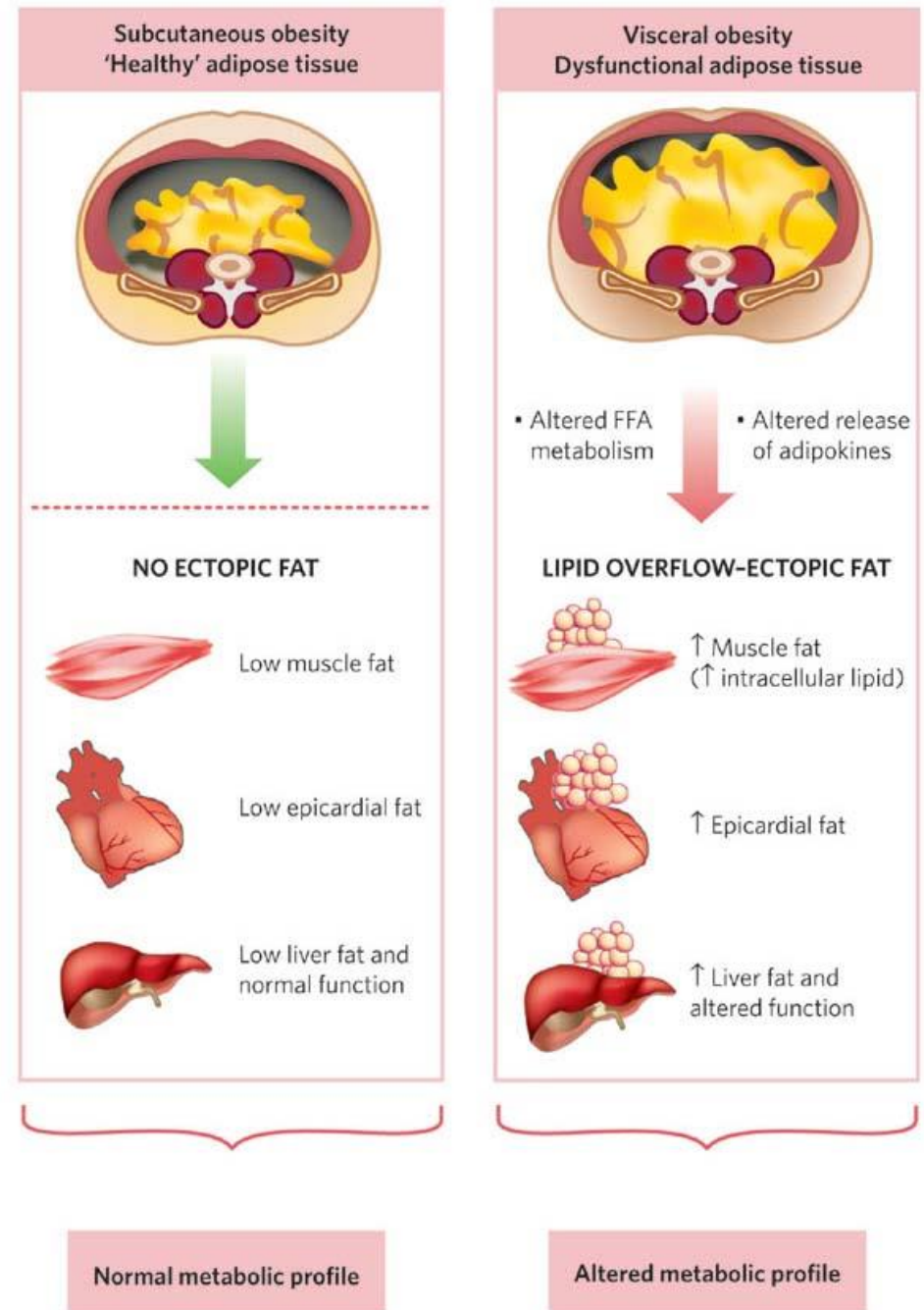
- pankreas (B-buňky)

- krátkodobě stimulace, dlouhodobě inhibice a poškození, apoptóza



# Lipotoxicita

- neschopnost pojmout neomezené množství nutrientů a omezená expandibilita zejm. subkutánní tuk. tkáně vede k
  - progresivnímu **zánětu** a produkci prozánětlivých adipokinů
  - **apoptóze** přetížených adipocytů
    - v důsledku produkce ceramidu
  - saturaci viscerální tkáně
  - NEFA "spillover" z obou
    - interferuje s utilizací glukózy ve svalu (pokles inz. sensitivity)
    - **ektopické ukládání tuku** v orgánech
      - steatóza jater
      - kosterní a srdeční sval
      - poškození B-buněk



# Lipodystrofie jako extrémní příklad dysfunkční podkožní tukové tkáně s metabolickými následky

- vrozené (AR i AD) nebo získané
  - generalizované
  - lokalizované
- důsledky odpovídají metabolickému syndromu
  - dyslipidémie
    - hypertriglyceridémie a hypercholesterolemie, nízký HDL
  - porucha Glc tolerance
  - viscerální obezita
  - steatóza jater
  - ...



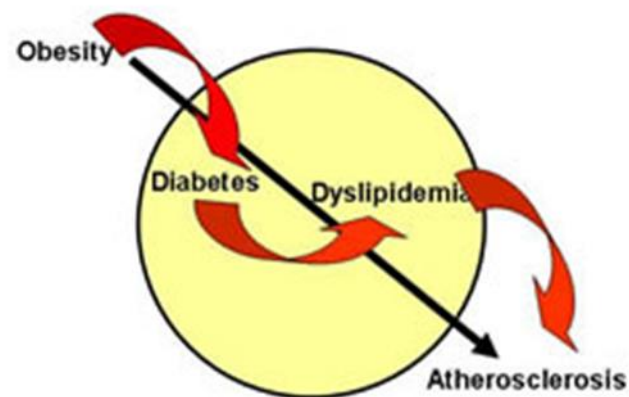


**OBEZITA**



# Nadváha / obezita

- definována jako nadměrné množství bílé tuk. tkáně v organismu při současné **hyperplazii** a **hypertrofii** adipocytů
  - zvýšenou diferenciací preadipocytů
  - zvýšeným ukládáním lipidů do stávajících tukových buněk
- avšak obezita je **především poruchou fyziologické dlouhodobé regulace homeostázy energie**
- rizika spojená s obezitou
  - kardiovaskulární
    - metabolický syndrom (viz dále)
  - tumory
    - ovarium
    - endometrium
    - prsní žláza
    - kolorektum
    - ledvina
  - pohybový systém
    - artróza
  - poruchy fertility
    - syndrom polycystických ovarií (PCOS)
  - deprese
  - cholecystolithiasa
  - respirační insuficience (morbidní obezita)
  - spánková apnoe



The Metabolic "Axis of Evil"

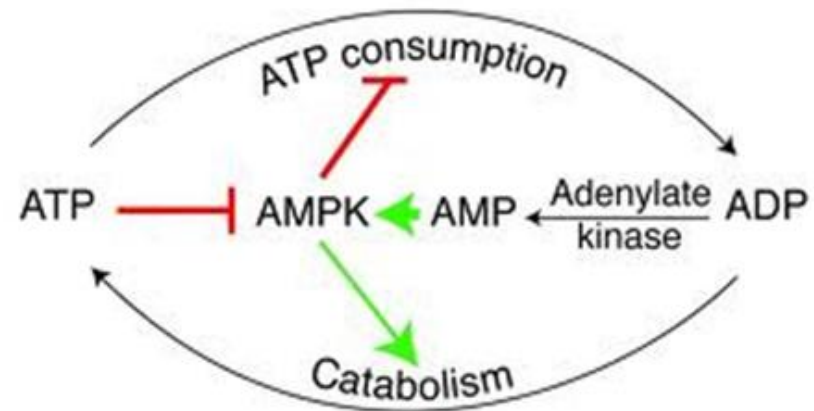
# Etiopatogeneze obezity

- příčinou je dlouhodobě porušená rovnováha mezi příjmem a výdejem energie ve prospěch většího příjmu (= **pozitivní energetická bilance**)
- v důsledku
  - (1) relativně vyššího příjmu
    - teoretická potřeba
      - mladý zdravý fyzicky pracující muž 14 000kJ
      - starší nepracující žena 7 000kJ
    - skutečný příjem
      - průměrná spotřeba 10 - 12 000kJ
  - (2) nižšího výdeje
  - (3) nejčastěji kombinace obou
- nicméně situace *in vivo* není "statická" (tj. tvorba zásob = příjem energie – výdej energie), ale "dynamická" protože při snížení příjmu energie se sníží i metabolický výdej (resting energy expenditure (REE) nebo basal metabolic rate)
  - problém zhubnutí poté co člověk jednou ztloustnul
- proč tloustneme?
  - na úrovni buněk regulace energetické homeostázy funguje (AMPK) – viz dále
  - existuje celotělová fyziologická **zpětnovazebné signalizace** mezi tukovou tkání a centrálními a periferními orgány ovlivňujícími metabolismus a příjem potravy tak, aby došlo k zastavení nárůstu tělesné hmotnosti nad hranici dostačující k optimálnímu fungování organismu?
    - možná, ale evidentně dysfunkční

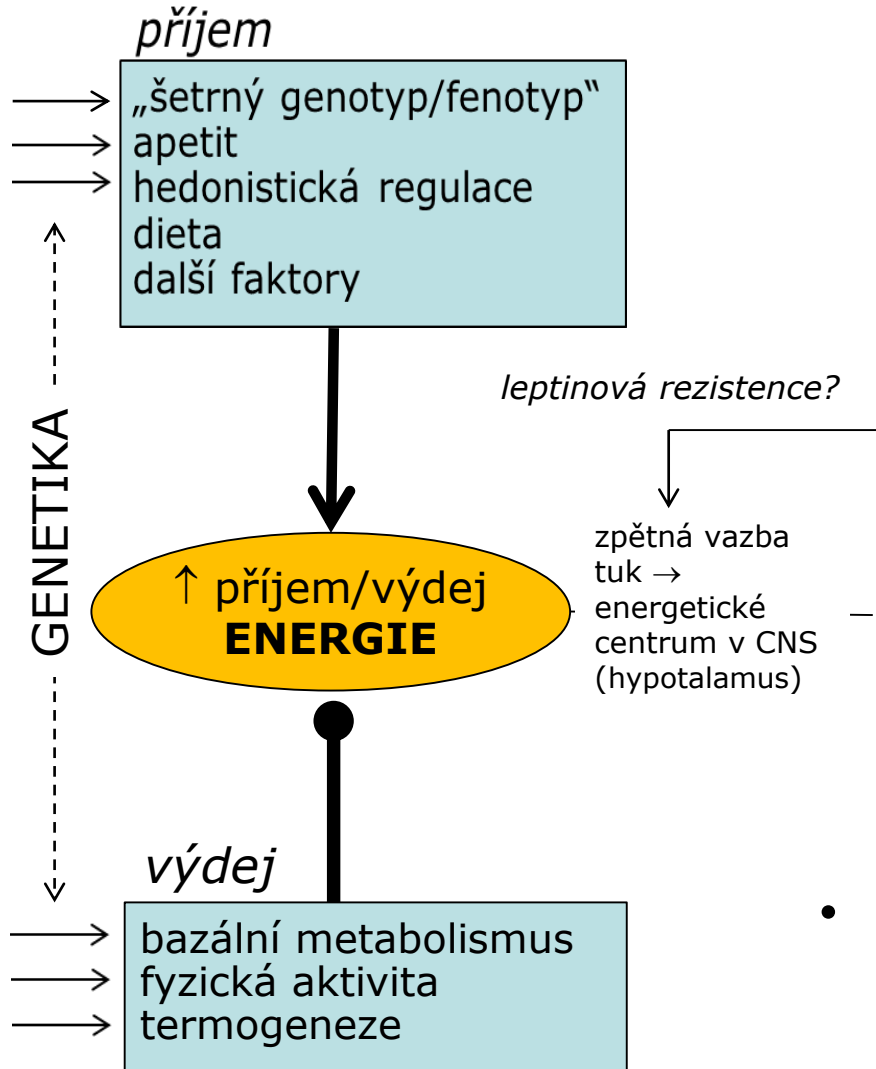


# Energetické homeostáza buňky

- 5' AMP-activated protein kinase (AMPK) exprimovaná ve většině tkání vč. energeticky relevantních, tj. jater, kost. svalu a mozku
- aktivace AMPK při nedostatku energie (tj.  $\uparrow$ AMP/ATP poměru)
  - aktivace katabolických pochodů
    - $\uparrow$  jaterní oxidace MK a ketogeneze
    - $\uparrow$  svalové oxidace MK a transportu GLc
  - inhibice anabolických pochodů
    - $\downarrow$  jaterní syntéza CH a proteosyntézy
    - $\downarrow$  lipolýzy a lipogeneze v adipocytech
    - $\downarrow$  syntézy TAG a de novo lipogeneze
- aktivita AMPK regulována
  - „horními“ kinázami (např. kalmodulin dependentní k. nebo LKB1)
  - adipokiny (adiponektin, leptin)
  - farmakologicky (**metformin**)



# Patogeneze obezity



- předpokládá se zhruba rovnocenný podíl vnitřních a vnějších faktorů
  - vnitřní
    - genetické
      - klidová spotřeba energie (REE) – měřeno nepřímou kalorimetrií (RQ)
      - netřesová termogeneze
      - habituální a spontánní fyzická aktivita
    - fetální (prenatální) programování
      - fyziologické parametry (a tudíž predispozice k nemocem) jsou „nastaveny“ během prenatálního vývoje expozicí faktorů prostředí, tj. intrauterinými poměry (nutrienty, kyslík, koncentrace hormonu, ...)
  - vnější
    - intenzita fyzické aktivity
      - volní
        - obligatorní – spojená s vyhledáváním potravy a reprodukci (spíše u zvířat)
        - habituální (lokomoční) – fyzická práce, rekreační aktivity a sport
      - mimovolní (spontánní)
        - ambulatorní (pacing)
        - fidgeting
        - udržování posturální pozice
    - stravovací návyky
    - kvalita diety
    - vzdělání
    - sociální zařazení
    - psychologické faktory
    - stres
- za současnou epidemii obezity ve vyspělých zemích (a její rostoucí prevalenci v rozvíjejících se) zodpovídá **především změna behaviorálních a environmentálních faktorů**, ne genů

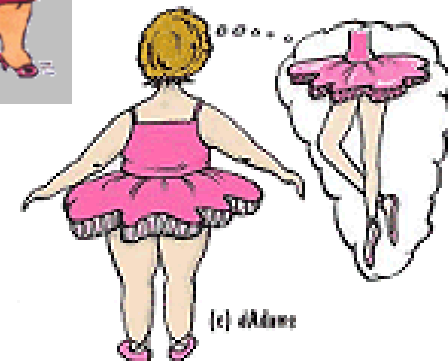
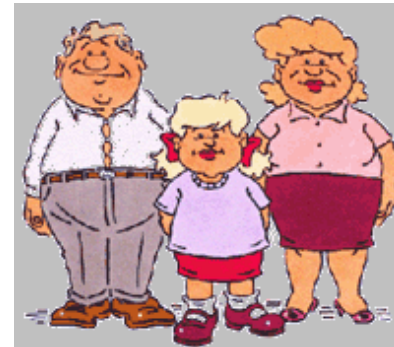
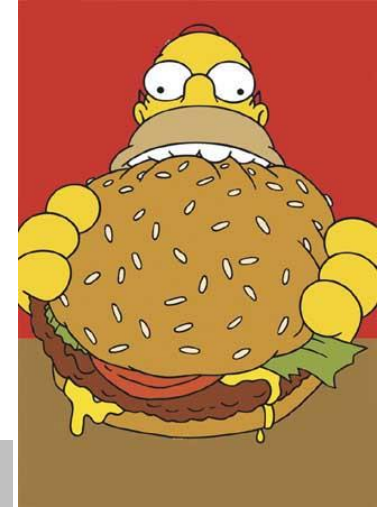
# Genetika obezity

- **heritabilita tělesné váhy ~40-60%**
- metodologické problémy (jak správně studovat)
  - jako nemoc (obezita ano x ne)
  - jako spojitý znak (rozložení tělesné váhy v populaci)
  - pomocí intermediárních fenotypů (genetika REE, termogeneze, fyzické aktivity, ...)
- studie
  - asociační case-control - **kandidátní geny** = genetický polymorfismus genů podílející se na
    - (1) regulaci příjmu potravy (pocitu sytosti versus apetitu)
      - periferní a centrální orexigenní / anorexigenní mediátory a jejich receptory (NPY, MCR4, ...)
    - (2) regulaci sacharidového metabolismu (= geny T2DM)
      - signální kaskáda inzulinového receptor – zejm. post-receptorová sensitivita (IRS1, PI(3)K, ...)
    - (3) diferenciaci tukové tkáně a pohotovosti v ukládání zásobních látek (tuku)
      - transkripční faktory (PPARs, RXR, LXR, ...)
      - lipogenní a lipolytické enzymy (LPL, HSL, ...),
      - AMPK, ...
    - (4) adipokiny a jejich receptory (leptin, adiponektin, ...)
    - (5) "rewarding" pathways (uspokojení)
      - endokanabinoidní systém (CB1, ...) a endogenní morfiny
    - (6) regulaci termogeneze a mitochondriální bioenergetiky
      - "uncoupling" proteiny (UCP1 a 2)
    - (7) dalších procesech
  - vazebné (linkage)
  - **genome-wide association studies (GWAS)** - hledání genů bez předpokládané patofyziologické role
    - FTO (fat-mass and obesity-associated) – hypotalamická regulace příjmu potravy
    - MCR4 (melanocortin receptor) - anorexigen
    - desítky dalších



# Zevní faktory vzniku obezity

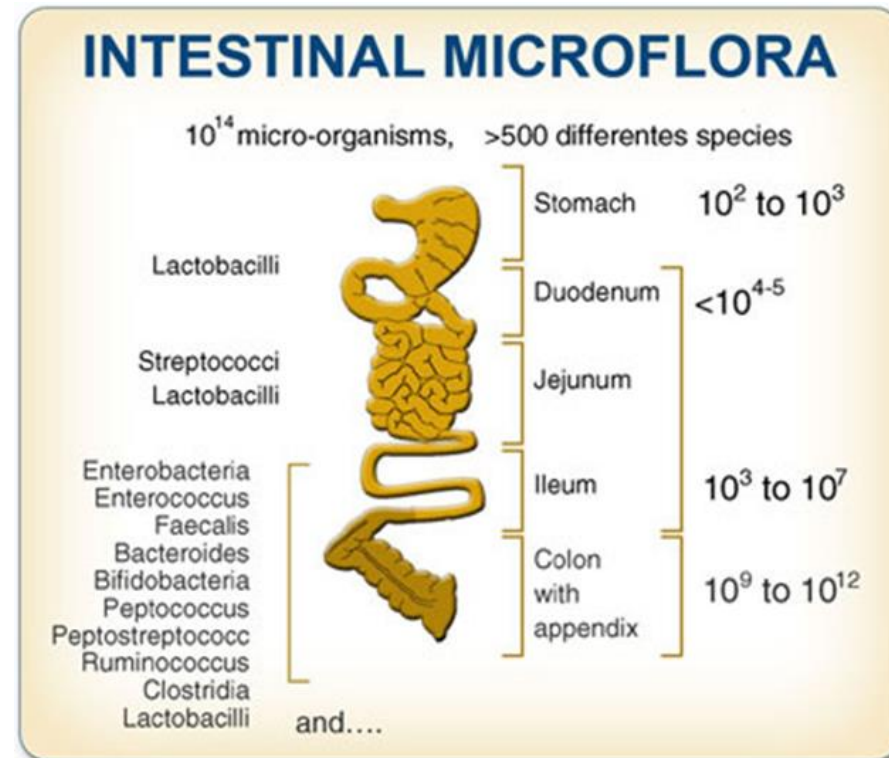
- pokles fyzické aktivity
- změna diety
  - dieta bohatá na tuky přináší ve stejném objemu zhruba dvojnásobný energetický obsah
  - ale i skladba jídla (zastoupení sacharidů, proteinů a tuků) se v aferentní signalizaci projeví nepřímo prostřednictvím změn inzulinemie
    - tedy zejm. množství Glc (a „glykemický index) a proteinů
    - tuky navozují pocit sytosti pomaleji než sacharidy (↓ stimulace uvolnění inzulinu než Glc a AK)
- národní tradice a zvyklosti v oblasti stravování
- rodinné tradice
- vzdělání a sociální status
- určitou roli hraje i příjem alkoholu
  - nezanedbatelný energetický obsah
- střevní mikroflóra

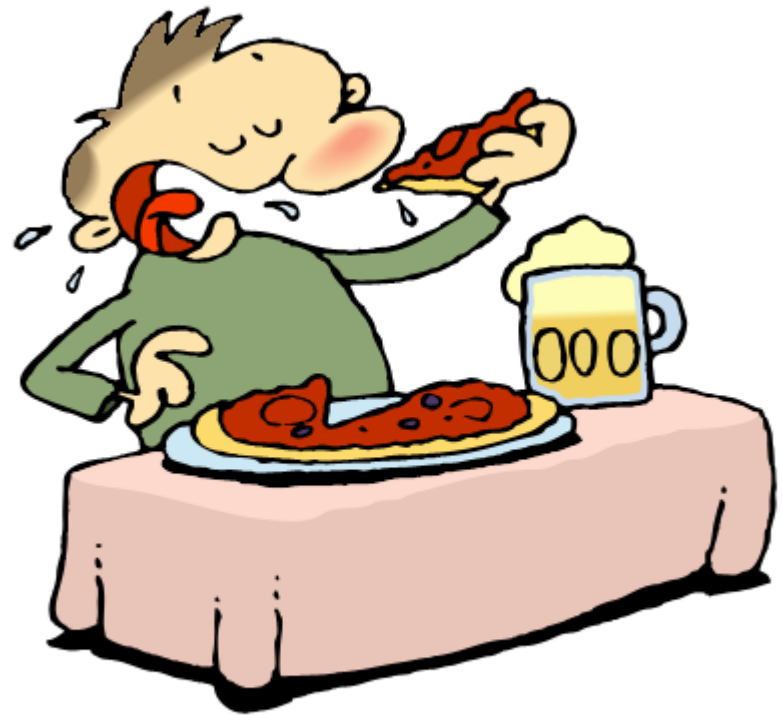


A good self image  
is oh so important!

# Střevní mikroflóra vs. obezita

- ve střevě  $\sim 10^{14}$  mikroorganismů  $\sim 1000$  druhů, 60% objemu stolice tvoří bakterie
  - G<sup>+</sup> Firmicutes 60%
    - Lactobacillus, Mycoplasma, Clostridium, ...
  - G<sup>+</sup> Actinobacteria 10%
  - G<sup>-</sup> Bacteroides 10%
  - zbytek
- důkazy relevance mikroflóry pro tělesnou hm.
  - germ-free pokusná zvířata mají i při vyšším příjmu energie o cca 40% nižší množství tuku než konvenční zvířata
  - po bakt. osídlení střeva se zvýší energetický výtěžek z potravy, hmotnost, jaterní produkce lipidů a sníží se inzulinová citlivost
- obezita, resp. příjem kaloricky bohaté stravy (tzv. high fat/high sugar Western diet) spojená s posunem rovnováhy mikroflóry
  - Firmicutes > Bacteroides
- kromě efektu diety ale studie ukazují na značnou korelaci složení střevní mikroflóry v rodinách (dvojčata a matka-potomek)
- patogenní mechanismy, kterými vede bakt. kolonizace střeva k zvýšení váhy aj.
  - vyšší energetický výtěžek z potravy
  - low-grade endotoxemie
    - LPS → CD14 (TLR-4) → Kupferovy bb. → metabolické důsledky v játrech
  - změna sekrece intestinálních parakrinních hormonů (peptidů) enteroendokrinními bb.
    - zpomalení motility a důsledněji trávení a absorpce





# REGULACE PŘÍJMU POTRAVY



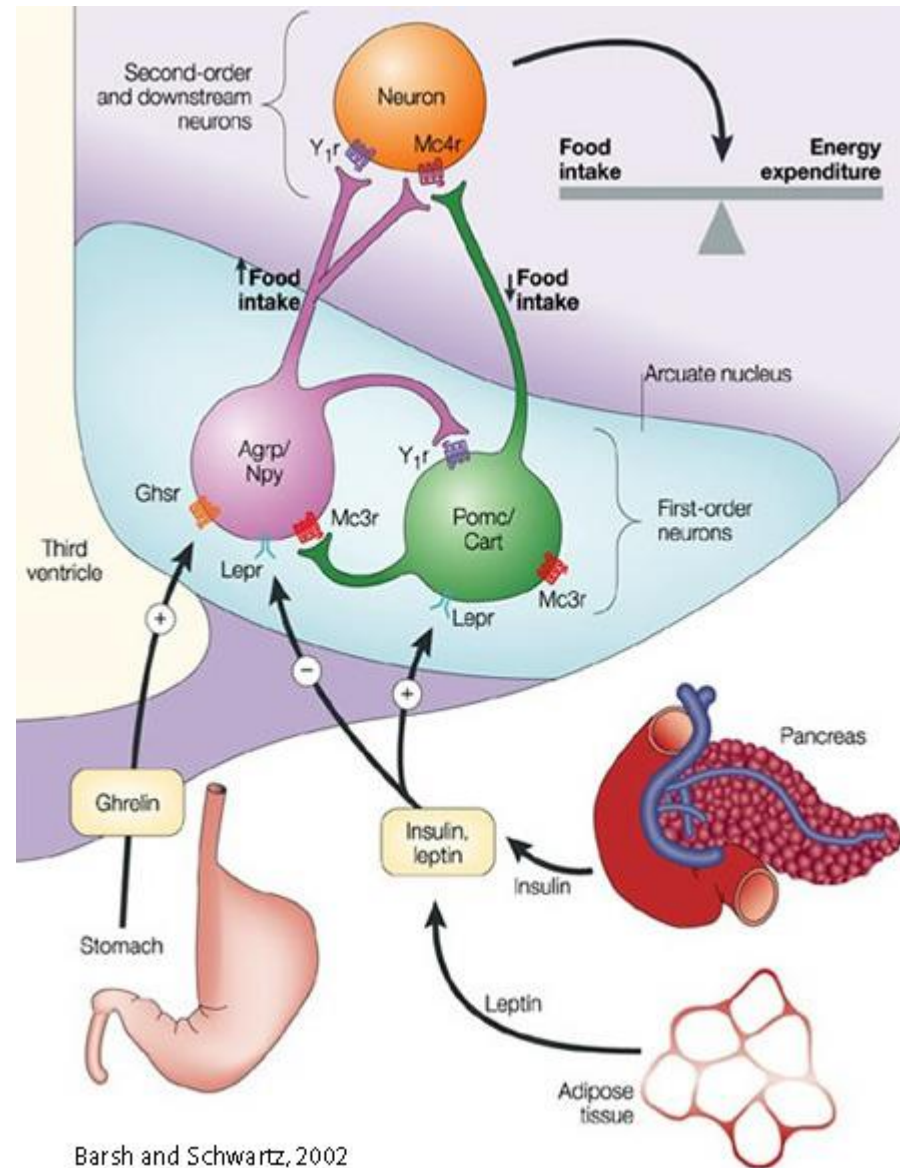
# Příjem potravy je periodický děj!!

- základními stimuly, které určují začátek a konec jídla, jsou
  - **apetit** resp. **hlad**
    - apetit je přirozená chuť k jídlu, pocit, který vede ke změně chování směřující k příjmu potravy
    - hlad je stav naléhavé potřeby jídla a je spojen s celou řadou objektivních příznaků, zejména nepříjemně vnímanými kontrakcemi žaludku
  - **sytost**
    - sytost je opak hladu a následuje po dostatečném uspokojení hladu
- frekvence jídel, jejich velikost, kvalita, úprava aj. je ovlivňována celou řadou exogenních a endogenních faktorů
  - sociálních, psychogenních, emočních, zvyklostních, denním režimem, cenou, ročním obdobím atd.
- bez ohledu na tyto krátkodobé fyziologické výkyvy by ale z dlouhodobého hlediska **energetická bilance** u zdravého člověka měla být vyvážena tak, **aby dodávka energie odpovídala výdeji**
- regulace příjmu potravy (a tělesné hmotnosti) je komplexní proces, který podléhá kontrole nervové a hormonální
  - **homeostatická regulace**
    - aferentní signalizace je doposud objasněna mnohem detailněji než eferentní složka
  - **hedonistická regulace**
    - uspokojení po jídle



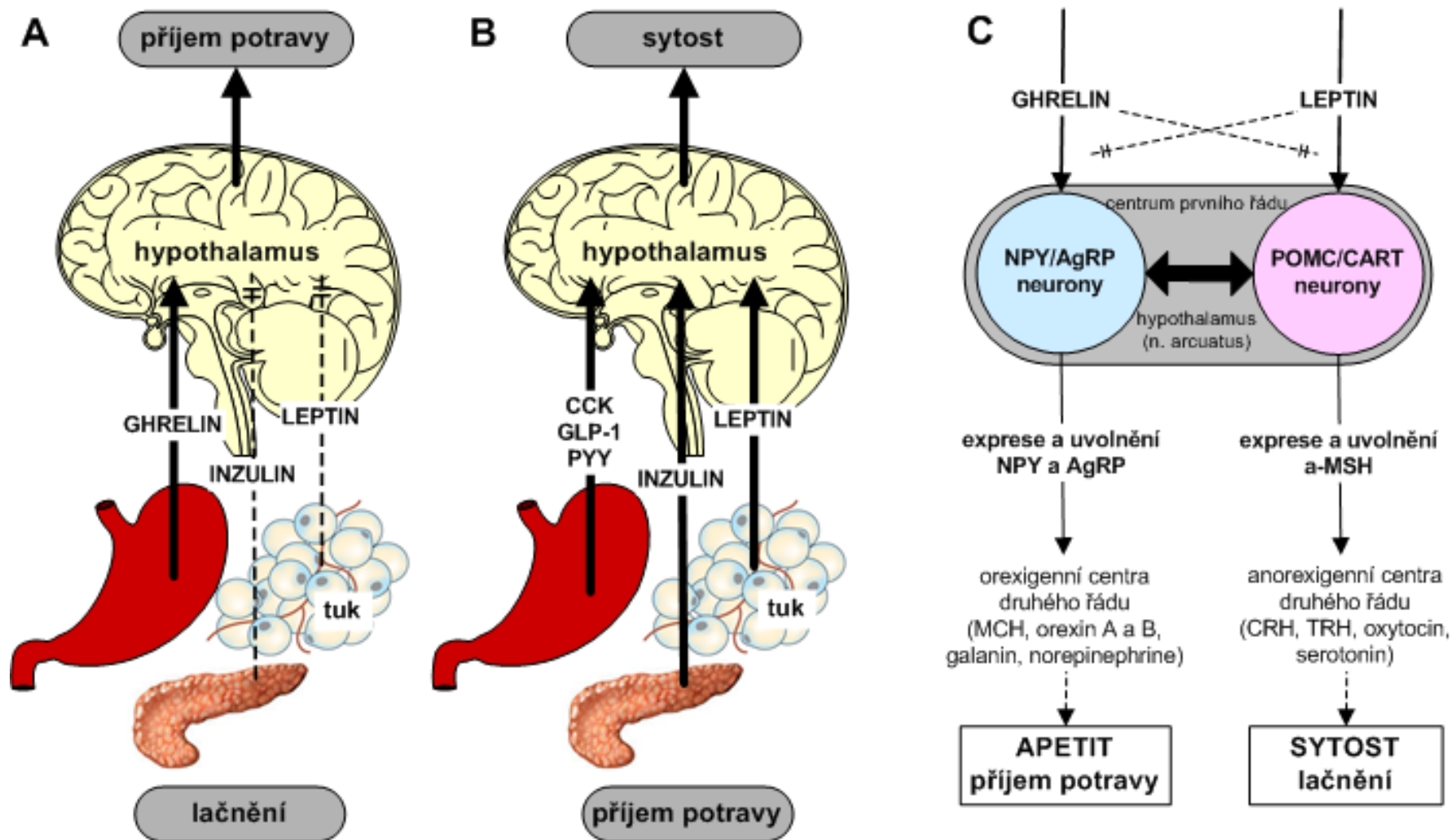
# Homeostatická regulace

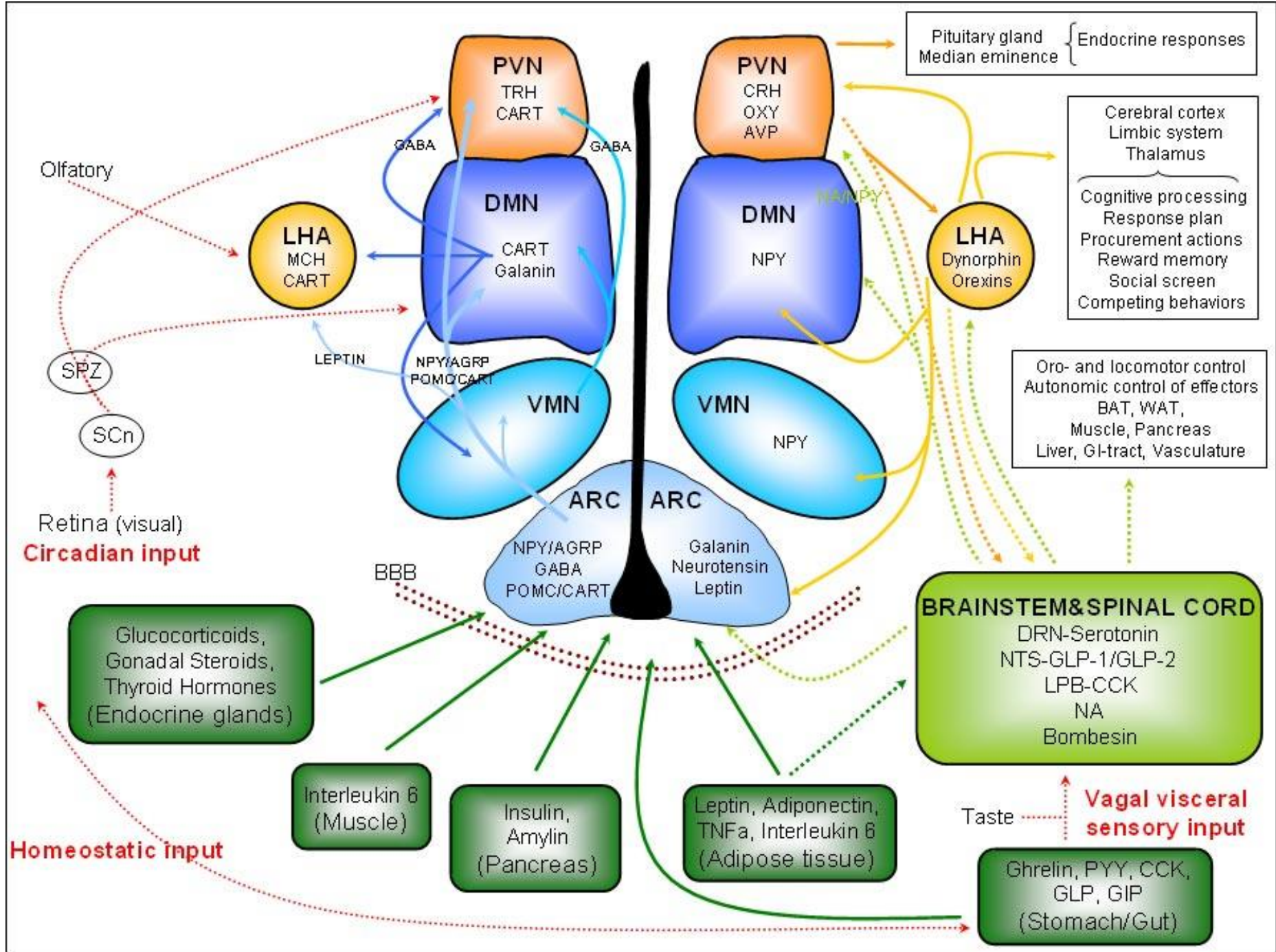
- aferentní složka (= střídání apetitu a sytosti) zahrnuje
  - senzitivní informace z GIT o rozpětí a motilitě žaludku (cestou n. vagus a n. tractus solitarii)
  - signalizaci z periferie prostřednictvím systémových humorálních faktorů
    - **inzulin** - postprandiálně slinivkou na základě změn glykemie
    - **leptin** - hormon tvořený v tukové tkáni, který dlouhodobě moduluje krátkodobou signalizaci zprostředkovanou „mediátory sytosti“ z GIT, např.
      - cholecystokinin (CCK), glukagon-like peptid 1 (GLP-1) a peptid YY
    - **ghrelin** - hormon tvořený v žaludku, jehož hladina stoupá nalačno („mediátor hladu“)
  - centrálně integrace signálů probíhá v hypothalamu (hypothalamická jádra - zejm. nucleus arcuatus) lokálními neurotransmitery:
    - orexigenní mediátory (neurotransmitery)
      - neuropeptid Y (NPY)
      - agouti-related peptid (AgRP)
    - anorexigenní mediátory (neurotransmitery)
      - proopiomelanokortin (POMC)
      - kokain-amfetamin-regulated transcript (CART)
- eferentní složka
  - děje iniciované primárními centry v hypothalamu nejsou přesně známy, ale zahrnují evidentně kooperaci s celou řadou sekundárních center a struktur, jak vyšších, tak nižších etáží CNS, které navozují neurogenní, endokrinní a behaviorální odpověď, která podle okamžité situace - převahy orexigenní nebo naopak anorexigenní stimulace - ovlivňuje volní příjem potravy
  - sekundárními mediátory, která se zde uplatňují, jsou látky a neurotransmitery s funkcí
    - orexigenů - orexin A a B, galanin a noradrenalin
    - anorexigenů - melanocyty stimulující hormon ( $\alpha$ -MSH), kortikoliberin (CRH), thyreotropin releasing hormon (TRH) a serotonin



Barsh and Schwartz, 2002

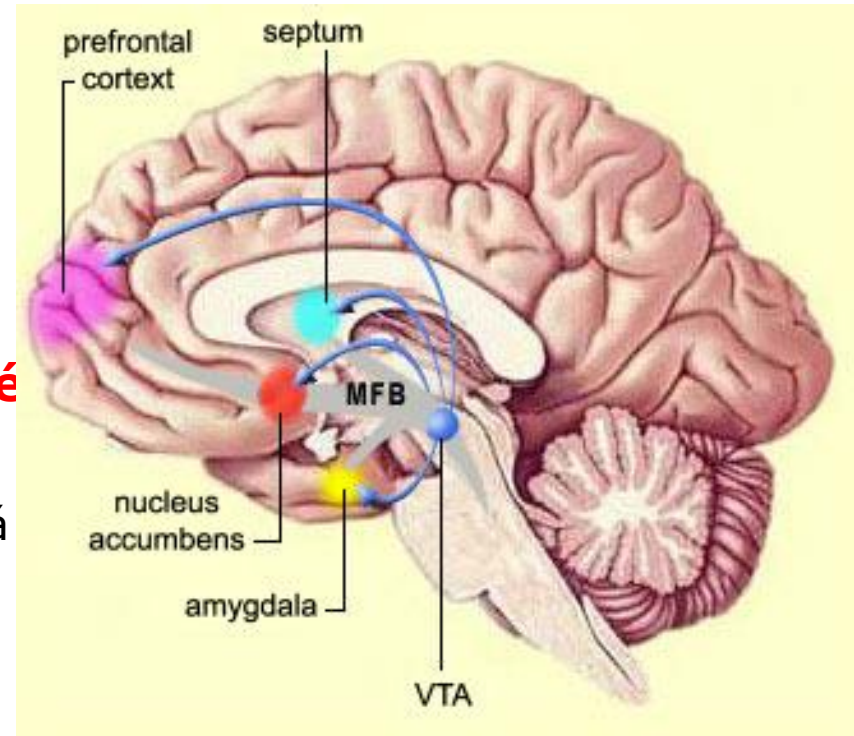
# Periferní a centrální signalizace při regulaci příjmu potravy





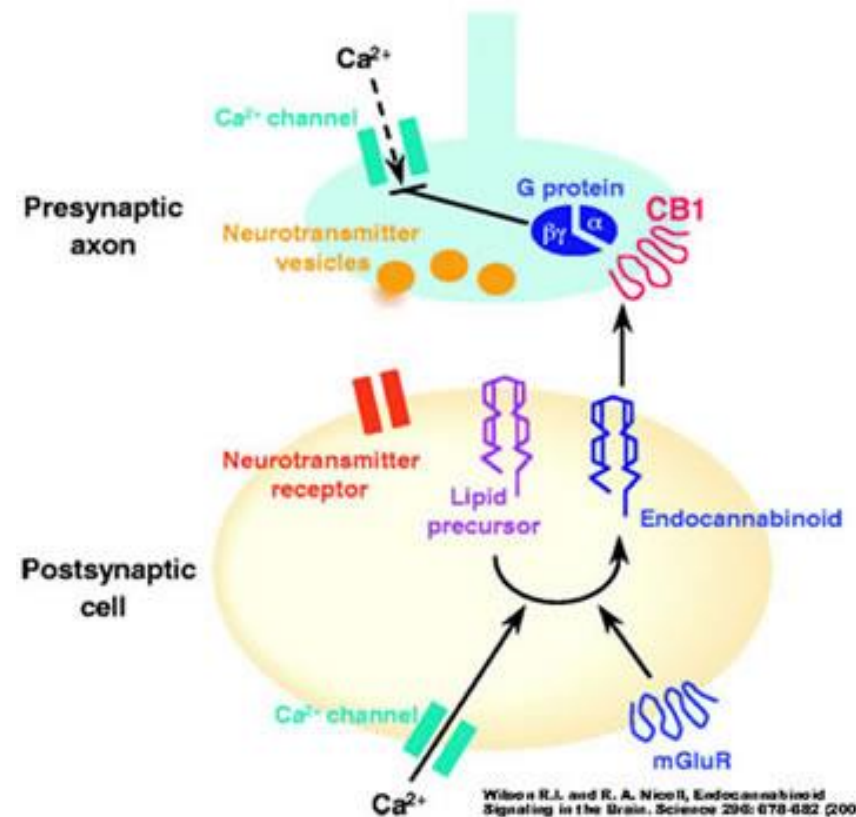
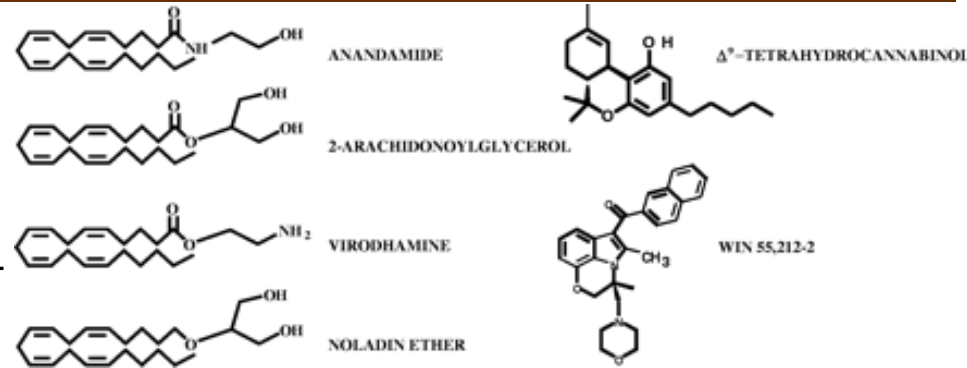
# Hedonistická regulace

- učení, smyslové prožitky spojené s jídlem (palatabilita – zejm. sladká a krémovitá chuť) a pocit uspokojení („reward“)
- složky hedonistické signalizace
  - chuťová a čichová dráha do příslušných center
  - mozk. kůra (prim. a asociovaná centra)
  - ventrální tegmentální area (VTA)
    - dopaminergní stimulace
  - limbický systém (amygdala)
    - ve spolupráci s dalšími korovými i podkorovými centry navozuje pocit libosti a „chtění“
    - neuromodulátory (**endokanabinoidy**)
  - bazální ganglia (n. accumbens a pallidum)
  - prefrontální kortex
- **homeostatická a hedonistická regulace jsou vzájemně do značné míry nezávislé**
  - bohužel tak velmi často charakter a množství přijímaného jídla neodpovídá metabolickým potřebám



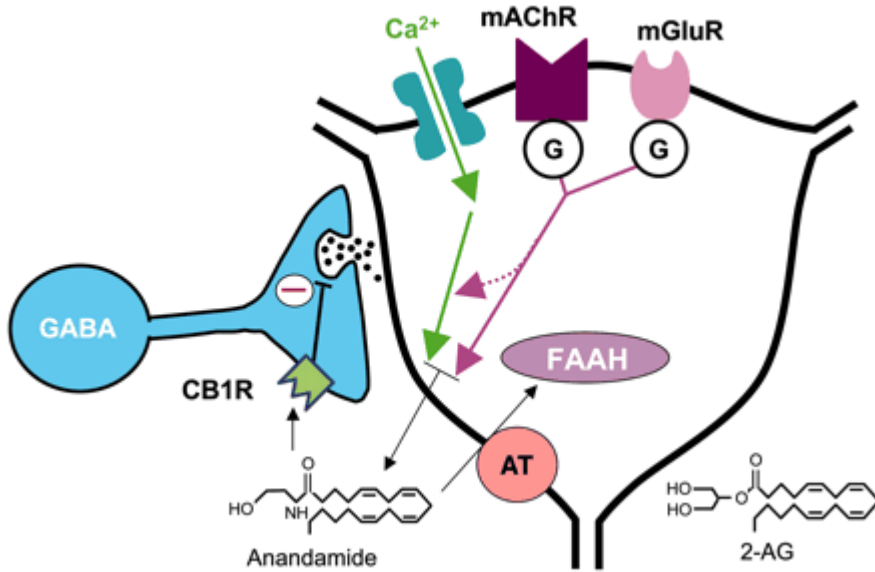
# Endokanabinoidní systém

- typ retrográdní signalizace která reguluje neuronální excitabilitu stimulací post-synaptických neuronů
- ligandy – **endokanabinoidy** – způsobují po vazbě na CB1 receptory retrográdní supresi uvolňování neurotransmiterů (GABA a Glut) z pre-synaptických neuronů
- endokanabinoidy jsou deriváty arachidonové kys., ze které vznikají účinkem fosfolipázy D (PLD) aktivovanou depolarizací nebo G-protein-coupled receptory
  - **anandamid** (arachidonylethanolamid, AEA)
  - 2-arachidonoylglycerol (2-AG)
- receptory (CB1 a 2) – transmembránové s G-proteiny
  - CB1 – neurony (CNS, periferní nervy, glie), reprodukční systém (testes), některé endokrinní žlázy a mikrocirkulace
  - CB2 – bb. imunitního systému
- signální kaskáda CB receptorů
  - Gi (inhibiční) – blokáda adenylátcyklázy ( $\downarrow$ cAMP) -  $\downarrow$ PKA fosforylace
  - i další cesty (PI-3-kináza, MAPK, FAK,  $\text{Ca}^{2+}$  a  $\text{K}^{+}$  iontové kanály ...)



Wilson R.L. and R. A. Nicoll, Endocannabinoid Signaling in the Brain. Science 296: 678-682 (2002)

# Retrograde signaling by EC



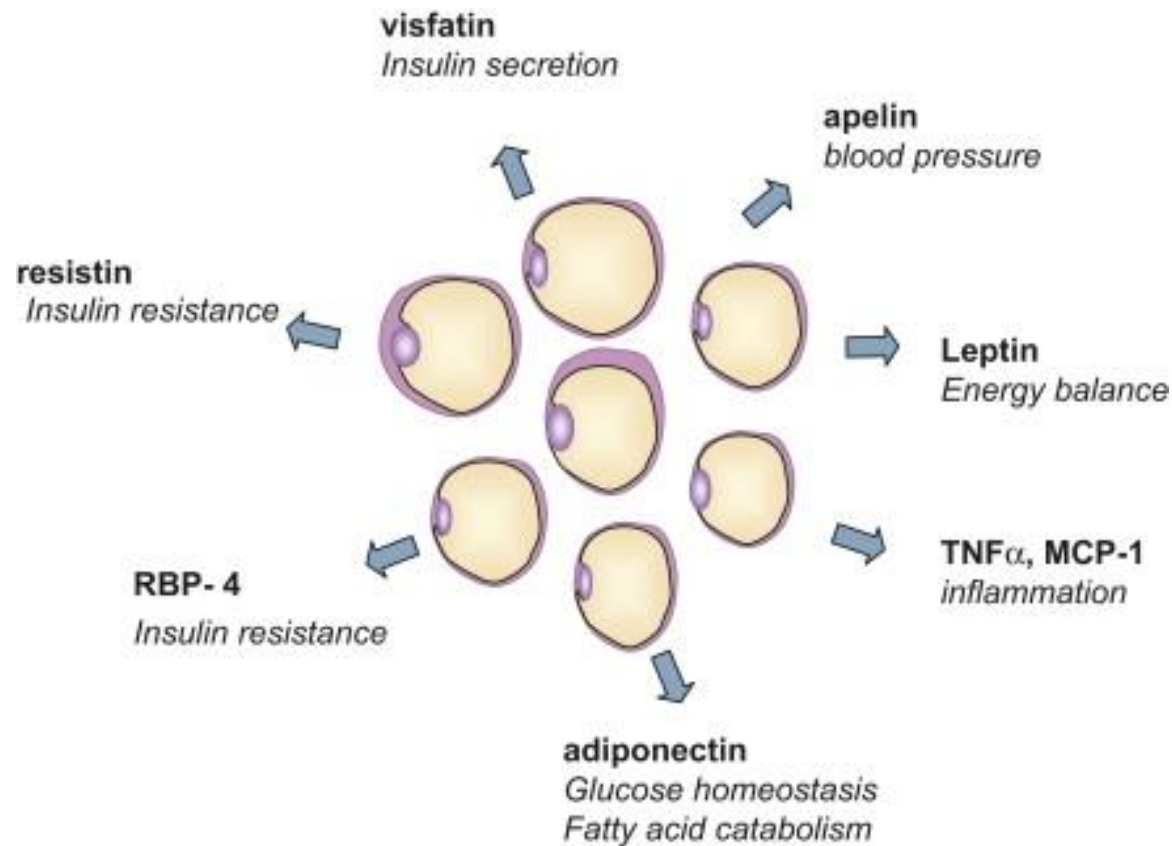
- The endocannabinoids (EC) anandamide and 2-AG are synthesized in postsynaptic target cells such as hippocampal pyramidal cells (right). Synthesis is initiated by calcium influx through voltage-gated calcium channels, or by the activation of G protein-coupled neurotransmitter receptors, including type I metabotropic glutamate receptors (mGluR) or muscarinic acetylcholine receptors (mAChR)
- The EC gain access to the extracellular space and activate CB1 cannabinoid receptors found concentrated on certain nerve terminals, e.g., of cholecystikinin-containing GABAergic interneurons in hippocampus
- CB1 activation causes presynaptic inhibition of GABA or glutamate release by inhibiting calcium channels, interfering with vesicle release, and activating potassium channels
- The EC are taken up into postsynaptic or presynaptic cells by the anandamide transporter (AT). The degradative enzyme FAAH is present in postsynaptic cells, and monoglyceride lipase (not shown), which degrades 2-AG, is found in presynaptic terminals.

# Regulace příjmu potravy - shrnutí

- chování organismu z hlediska příjmu potravy je výsledkem momentální souhry 4 kategorií signálů
  - (1) signály o dostupnosti požitelné potravy v okolí
    - čidla a dráhy (zejm. čichová a chuťová)
    - učení a paměť
    - reward (kortikolimbické struktury)
  - (2) signály z GIT (interakce potravy s mechano- a chemosensory) humorální
    - humorální (např. ghrelin, CCK)
    - nervové ( aferentní dráha, n. tractus solitarii)
  - (3) signály z orgánů podílejících se na zpracování nutrientů (játra a pankreas)
    - humorální (např. inzulin)
    - nutrienty (Glc, NEFA)
  - (4) signály z orgánů skladujících energii
    - tuk. tkáň a játra (např. leptin)





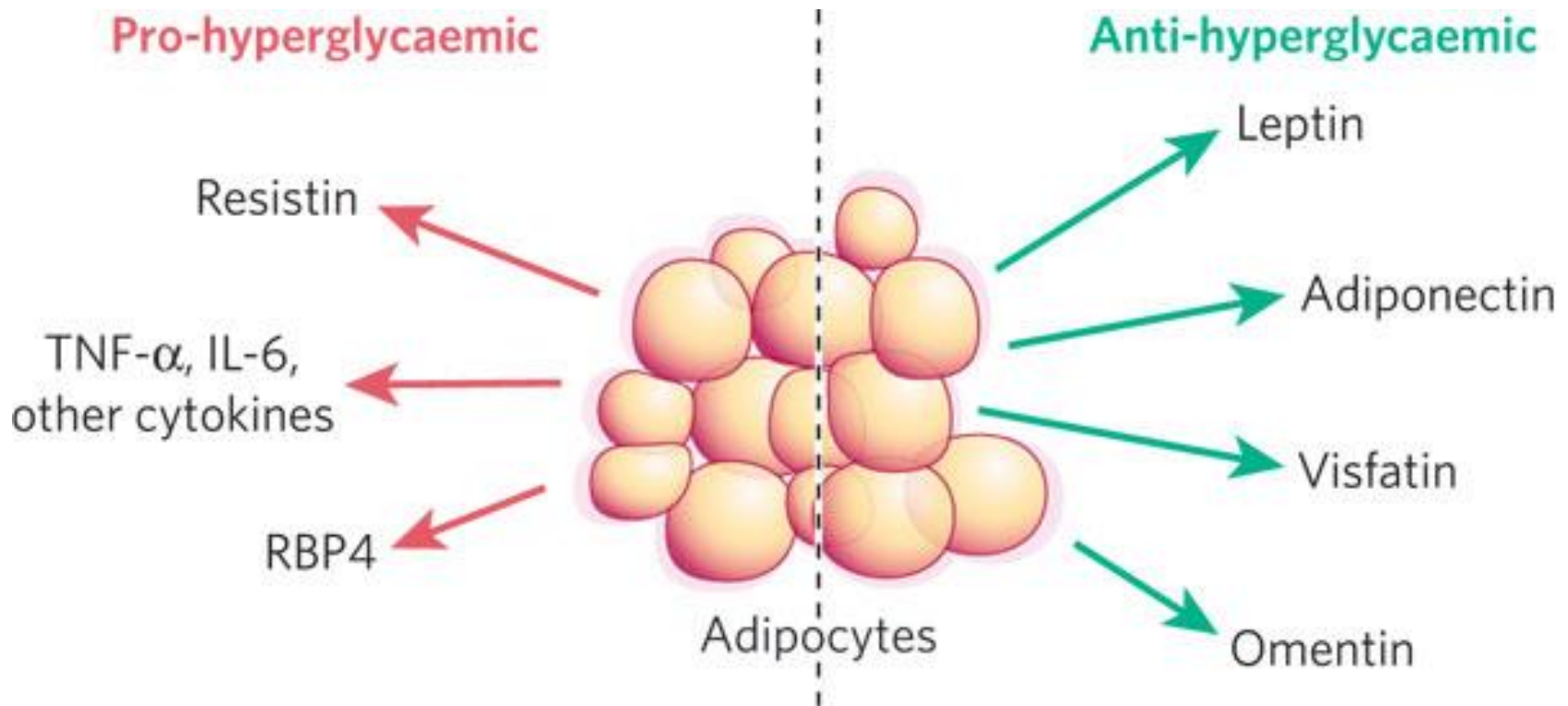


# TUKOVÁ TKÁŇ JAKO ENDOKRINNÍ ORGÁN

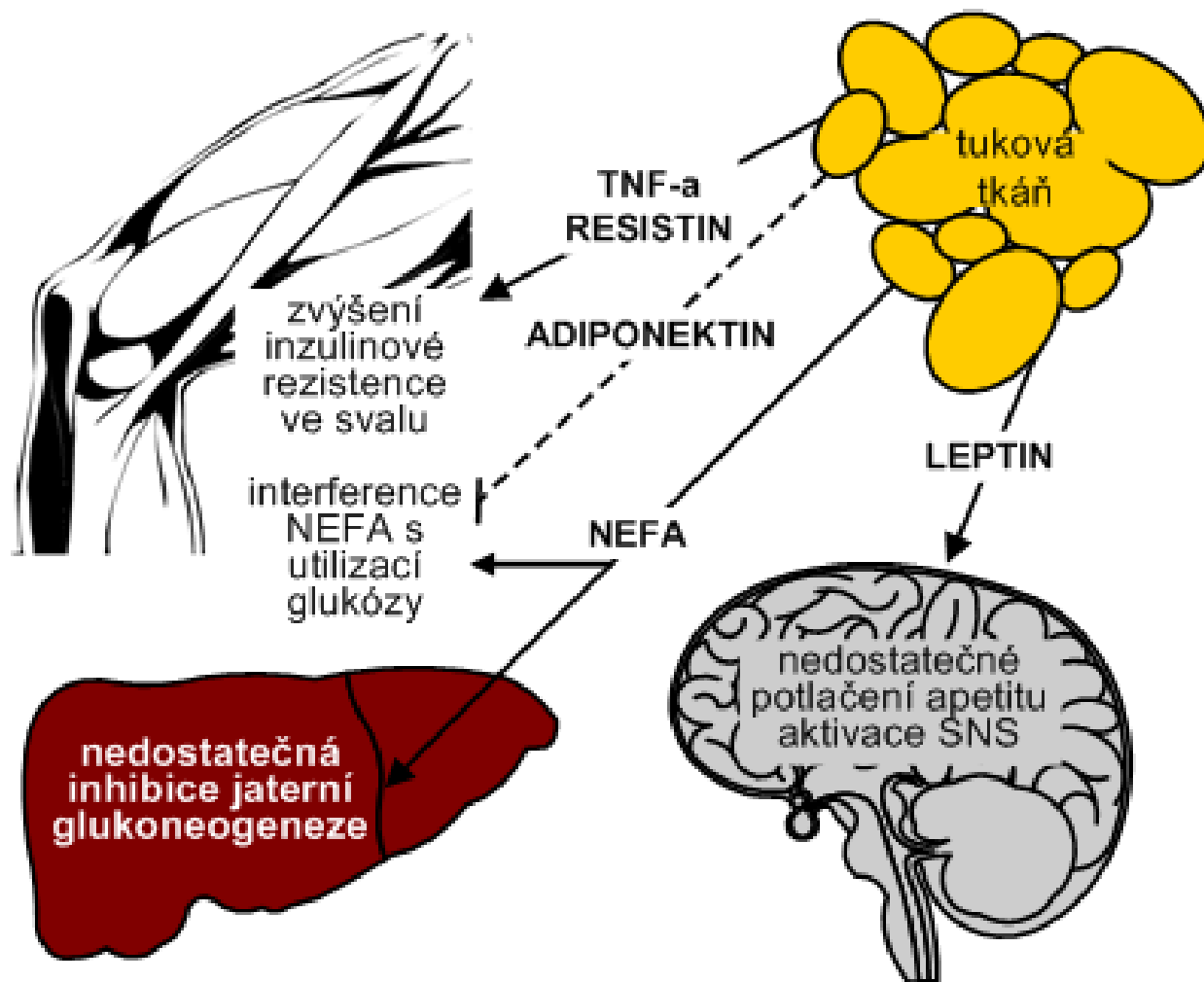
# Adipokiny

Hormon	Cílová tkáň	Plazm. hladina	Efekt
<b>LEPTIN</b>	hypotalamus, periferní tkáň (sval, játra) ???	pozitivně koreluje s BMI	centrálně dlouhodobě moduluje apetit a aktivitu sympatiku, periferně inz. senzitivitu a metabolismus lipidů
<b>ADIPONEKTIN</b>	inzulin-dependentní tkáň – sval, játra	negativně koreluje s BMI	zvyšuje inz. senzitivitu a oxidaci MK (aktivace AMPK) ve svalu a játrech), působí protizánětlivě
<b>RESISTIN</b>	inzulin-dependentní tkáň – sval	pozitivně koreluje s BMI	zvyšuje inz. rezistenci, působí prozánětlivě
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	inzulin-dependentní tkáň – sval	pozitivně koreluje s BMI	interferuje s kaskádou inz. receptoru (fosforylace Ser reziduí – např. IRS1) – prohlubuje inz. rezistenci, $\uparrow$ NFkB, $\uparrow$ cJNK
<b>VISFATIN</b>	inzulin-dependentní tkáň	?	ovlivňuje kaskádu inz. receptoru - $\uparrow$ inz. stimulovaný příjem glukózy
<b>OMENTIN</b>	inzulin-dependentní tkáň	?	ovlivňuje inz. senzitivitu - $\uparrow$ inz. stimulovaný příjem glukózy
<b>RBP (retinol-binding protein)</b>	inzulin-dependentní tkáň – játra, sval	?	zhoršuje inz. rezistenci ( $\downarrow$ PI(3)K signalizace, $\uparrow$ glukoneogenezu expresí PEPkarboxykinázy)
<b>MCP (macrophage-chemoattractant protein)</b>	makrofágy	- -	infiltrace tukové tkáň makrofágy, prozánětlivý efekt
<b>ANGIOTENSINOGEN</b>	parakrinní aktivace RAAS, systémově?	Pozitivně koreluje s BMI	ovlivnění diferenciac adipocytů, cirkulační změny

# Adipokiny interferují se signalizací inzulínu na úrovni receptoru nebo post-receptorově



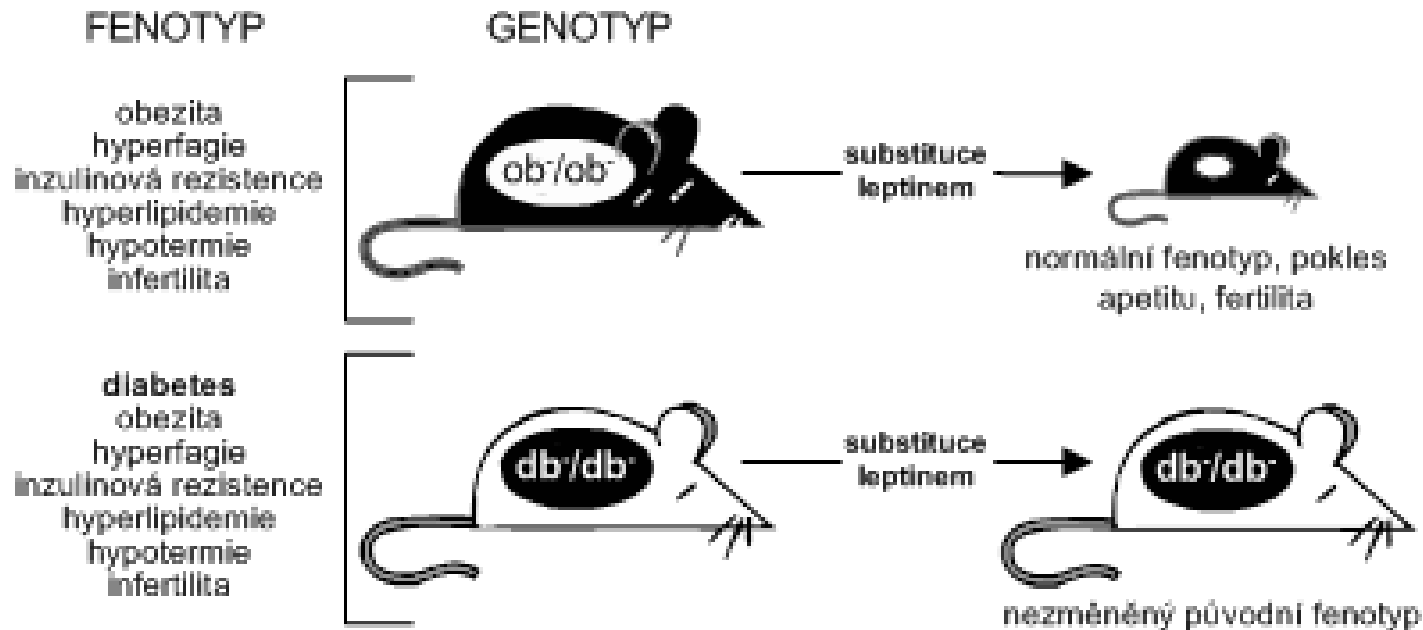
# Efekt nejdůležitějších adipokinů



# Spontánně obézní kmeny myší - mutace v Ob nebo Db genu



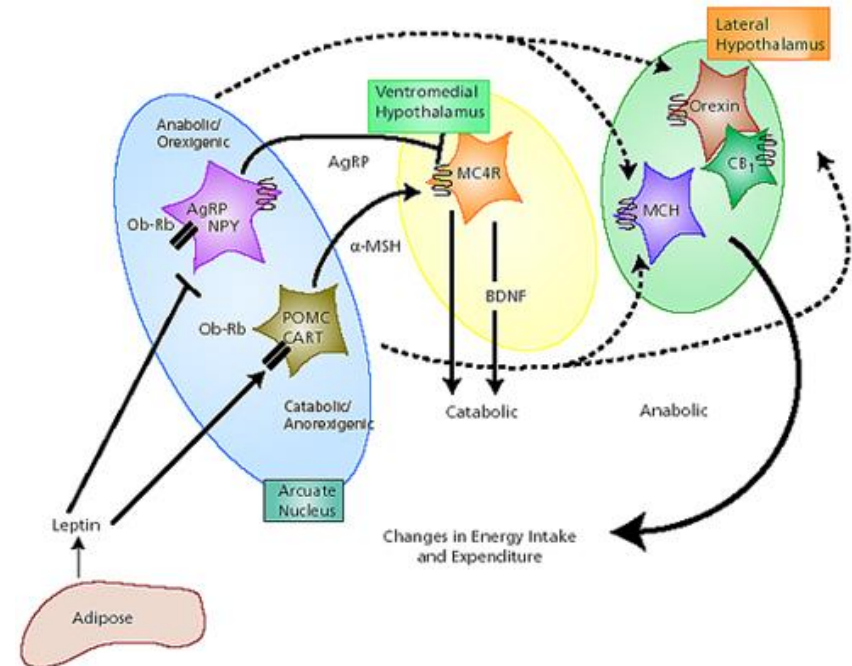
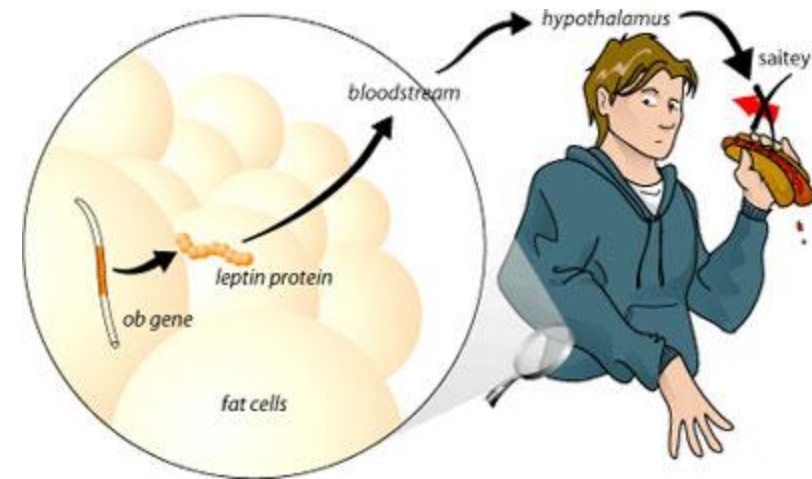
# Leptin [“leptos” = štíhlý]



- zřejmě hl. hormon fyziologické regulace energetické homeostázy a příjmu potravy s centrálními a periferními účinky
  - produkt Ob-genu (tzv. gen obezity, chrom. 7) exprimovaného výhradně v tukové tkáni (zejm. viscerální), a jeho produkt - leptin - se uvolňuje do oběhu (zejm. portálního)
  - leptinový receptor (produkt Db-genu) exprimován hlavně v hypothalamu (n. arcuatus, n. ventromedialis a n. dorsomedialis)
- objev
  - spontánně obézní kmen myší v Jackson laboratory (USA) od r. 1950
  - popsán J. M. Friedmanem v r. 1994

# Regulace hypotal. center leptinem

- koncentrace leptinu je proporcionální množství tělesného tuku a intenzita jejich signálu v CNS (prostřednictvím příslušných receptorů) odpovídá plazmatické hladině
  - leptinový receptor je typem cytokinového receptoru, který nemá vlastní tyrosinkinázovou aktivitu, ale spolupracuje s intracel. kinázami (např. JAK)
- v mozku dlouhodobě reguluje produkci orexi- a anorexigenních mediátorů
  - optimalizace příjmu energie podle aktuálního stavu zásob
- možná také úloha v regulaci termogeneze?
- obezita je ale provázána hyperleptinemií
  - leptinová rezistence???



# Monogenní a monofaktoriální příčiny obezity

- tumory a léze ventromediálního hypothalamu
  - nejčastěji kraniofaryngeom
- monogenní genetické syndromy
  - nejčastěji Prader-Williho syndrom
    - delece či porucha exprese skupiny genů na proximální části dlouhého raménka paternálního chromozomu 15
  - značné zvýšení apetitu vedoucí k hyperfagii a následné morbidní obezitě, oslabení svalstva (muskulární hypotonie), mentální retardace, malý vzrůst, hypogonadismus a acromikrie (malé ruce a chodidla)
    - u nemocných s P-W syndromem se nacházejí vysoké hladiny ghrelinu, což zřejmě souvisí s primární genetickou poruchou a zodpovídá za nekontrolovatelnou hyperfagii
  - další
    - Bardet-Biedlův syndrom
    - kongenitální deficiencie leptinu, receptoru pro leptin, POMC nebo MRC4







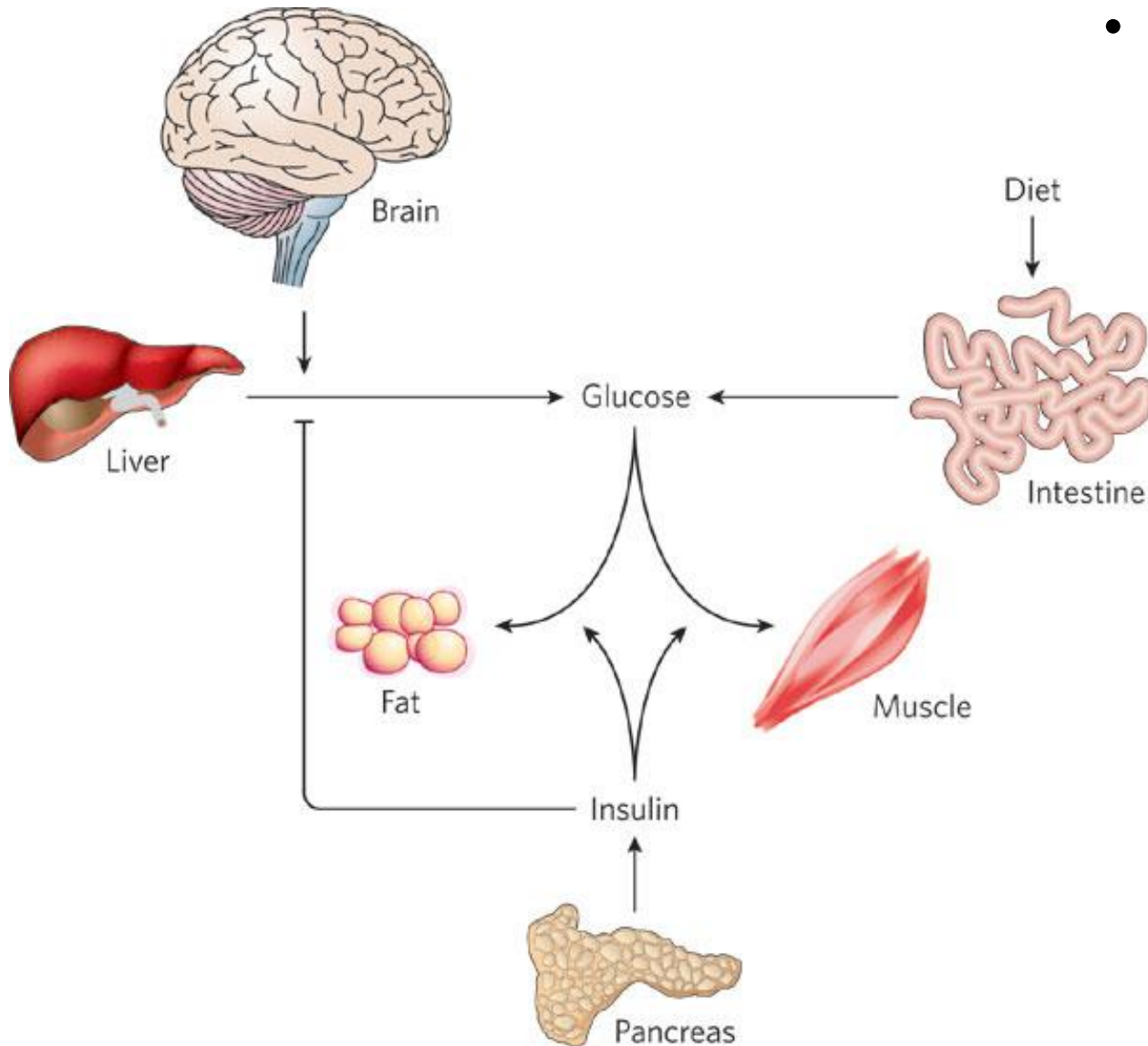
# DŮSLEDKY OBEZITY – METABOLICKÝ SYNDROM

# Shrnutí - důsledky obezity

- existují sice vysoce obézní lidé s naprosto normálním metabolickým profilem (viz diferenciální plasticita tuk. tkáně) a naopak mírně obézní s metabolickým syndromem, ale obecně **není neomezené ukládání zásobního tuku metabolicky „bezpečné“!!!**
- proč tomu tak je???
  - kritický nedostatek dostupné energie v nepříznivých podmínkách (a schopnost dlouhodobě přežít hladovění) byl evolučně pravděpodobně mnohem významnějším selekčním faktorem než důsledky nadbytku
- selekce **“šetrného” genotypu** (thrifty genotype hypothesis)
  - v době sběračsko-loveckého stylu obživy byla schopnost vytvořit z mála maximální zásoby nespornou selekční výhodou
- prostředky metabolické obrany, které brání nebezpečnému poklesu energie, se dnes bohužel obrací proti nám
  - zejm. inzulinová a leptinová rezistence
- vzhledem k tomu, že humorální produkty tukové tkáně jsou aktivně zapojeny v mnohočetných regulacích, dochází k negativnímu ovlivnění
  - metabolismu sacharidů a lipidů
  - cévní homeostázy ( $\uparrow$  ICAM,  $\downarrow$  NO)
  - cirkulačních parametrů ( $\uparrow$  TK)
  - imunity ( $\uparrow$  některé cytokiny a RAF)
  - hemostázy
    - $\uparrow$  trombotizace/ $\downarrow$  fibrinolýzy
  - reprodukce

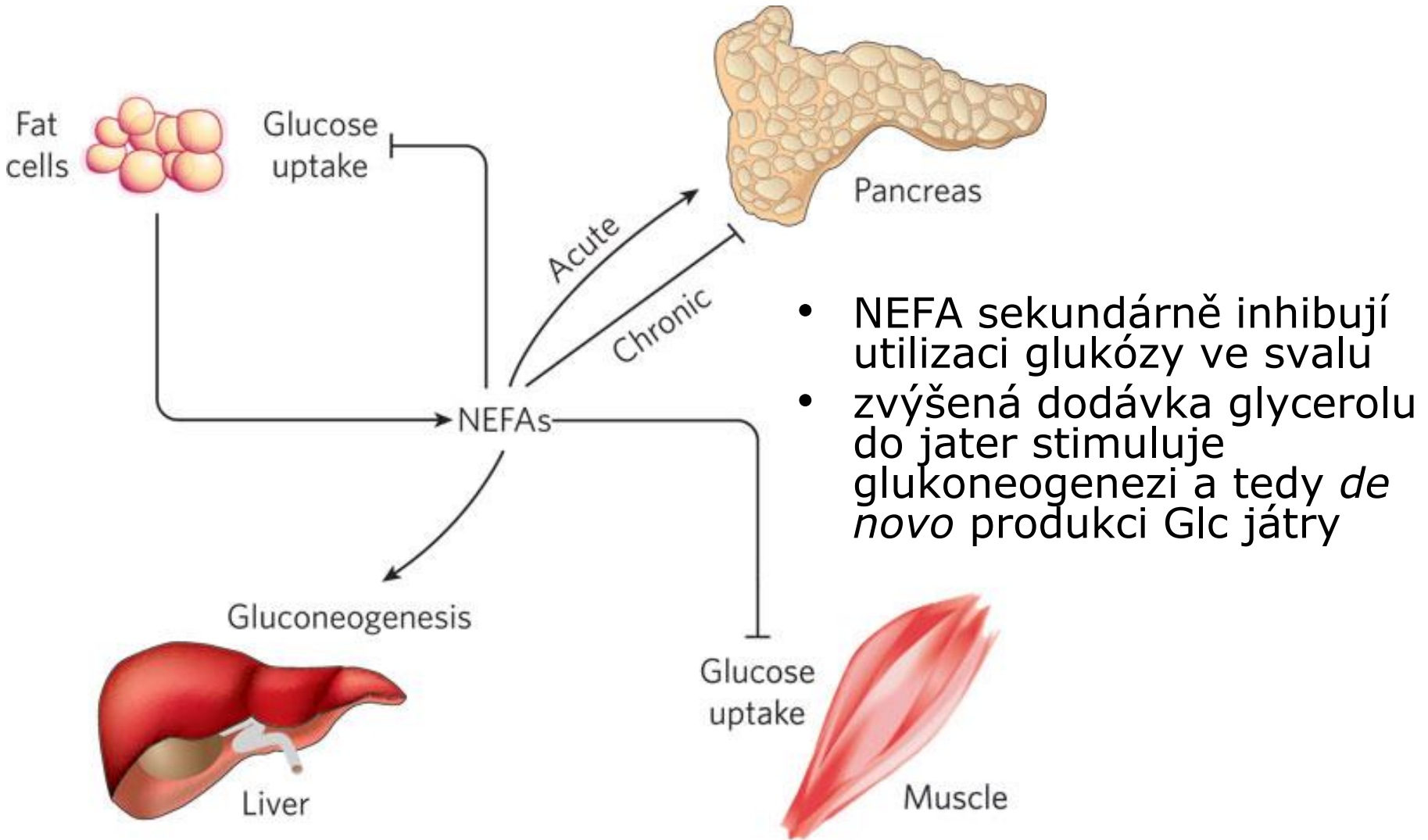


# Tuková tkáň vs. glukoregulace

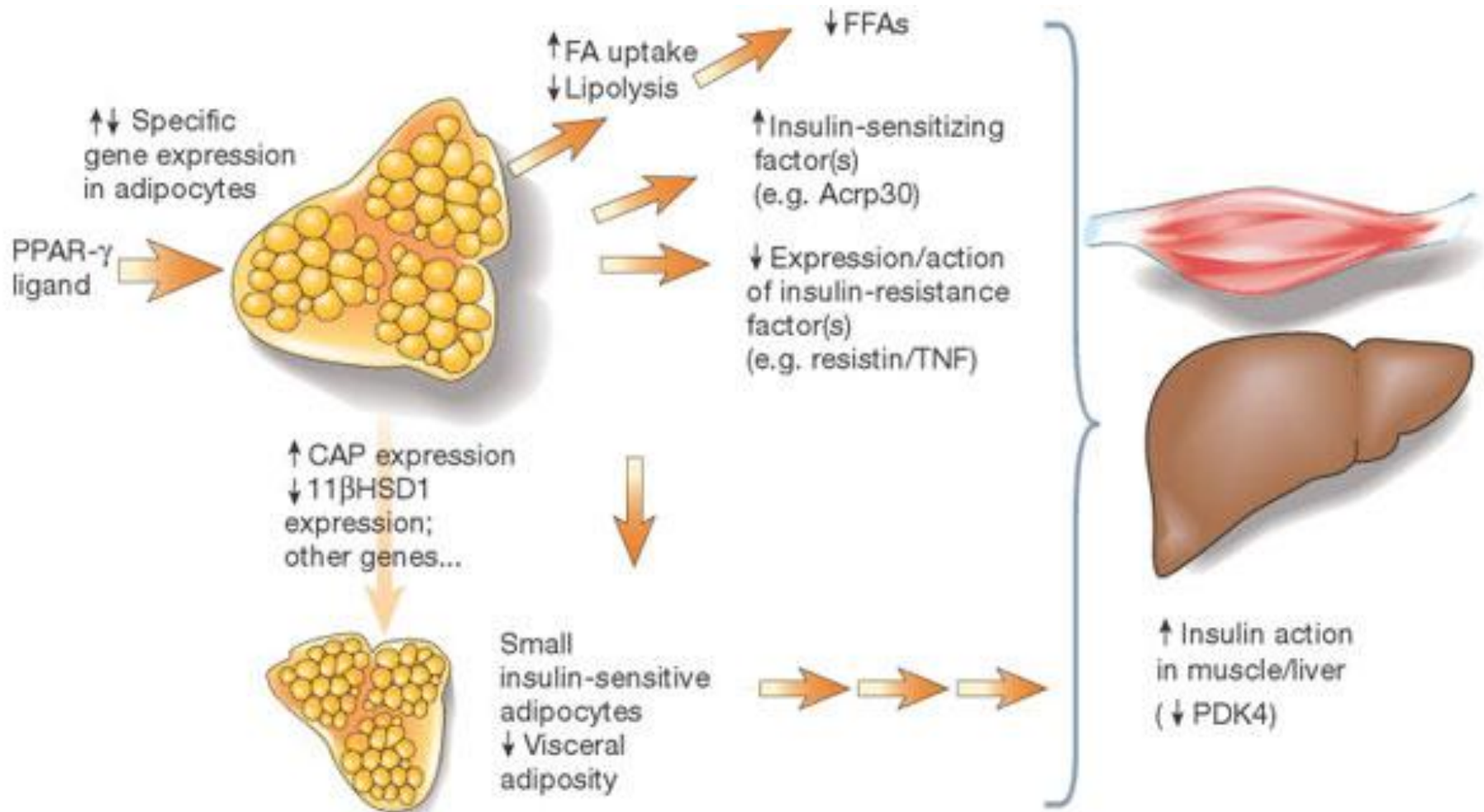


- výrazně se ovlivňují - důkazy:
  - po zhubnutí dojde zpravidla ke zlepšení nebo úpravě glukoregulace
    - rovněž po omentektomii ale ne po liposukci
  - experimentálně lze infuzí NEFA akutně navodit inz. rezistenci
  - agonisté PPAR $\gamma$  (TZD) mají příznivý efekt na glukózový metabolismus
  - adipokiny - zvířata s mutací v leptin. pathway genu mají inz. rezistenci (Ob $^{-}$ /Ob, Db $^{-}$ /Db $^{-}$ ) a diabetes (Db $^{-}$ /Db $^{-}$ )

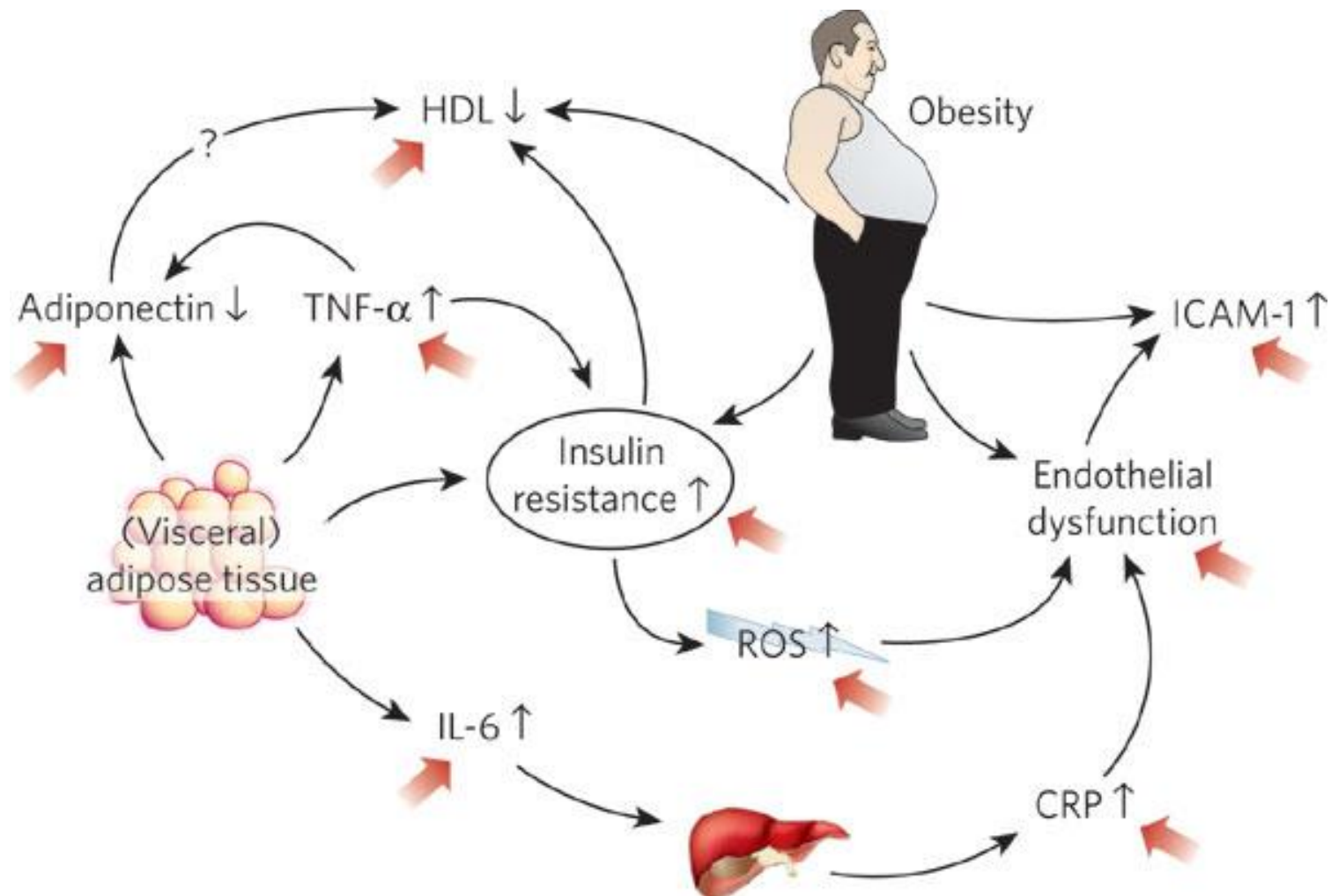
# Mechanismy interakce - NEFA



# PPAR $\gamma$ aktivace a zvýšení inzulínové sensitivity



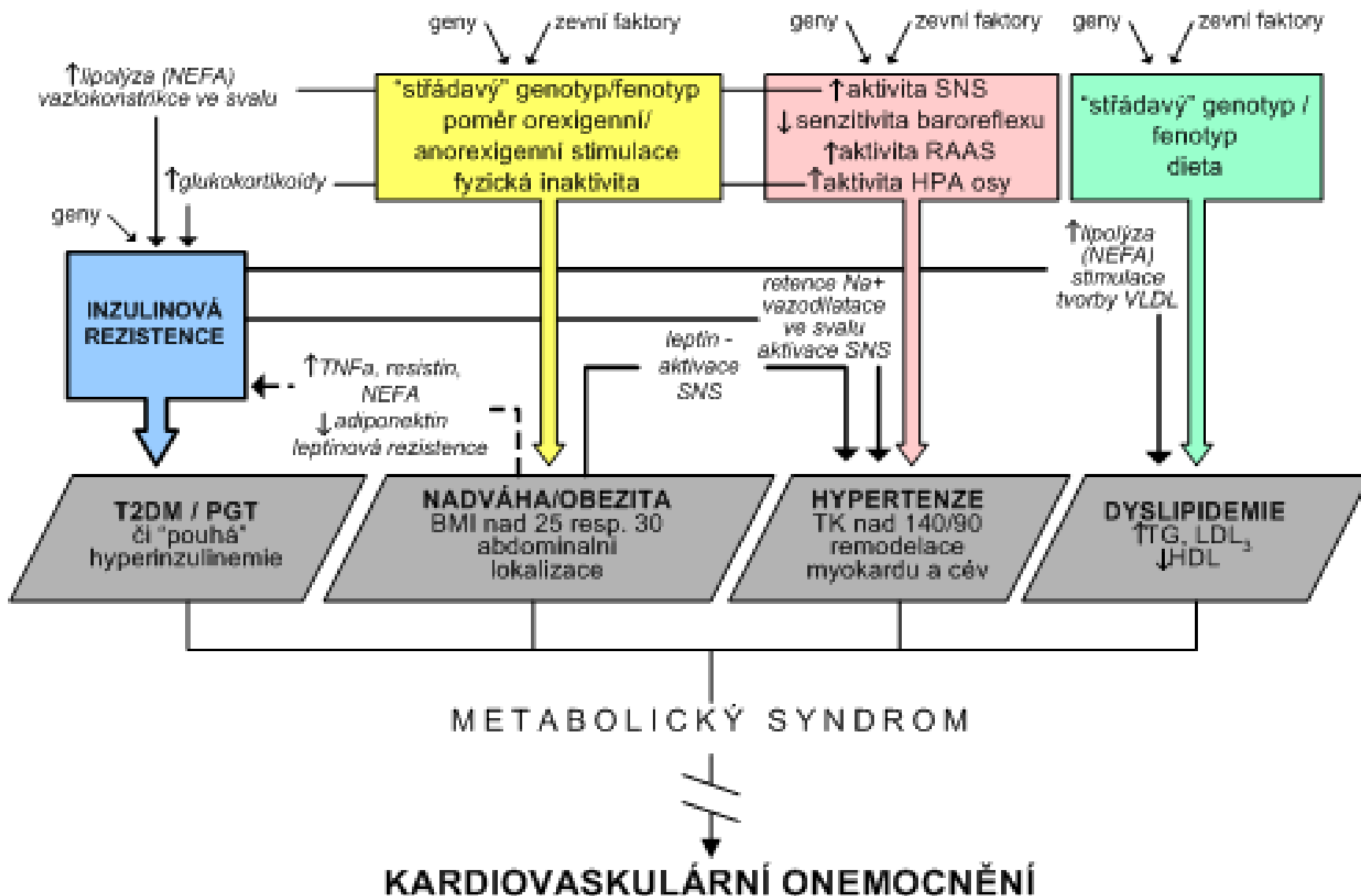
# Obezita a kardiovaskulární systém



# Metabolický syndrom

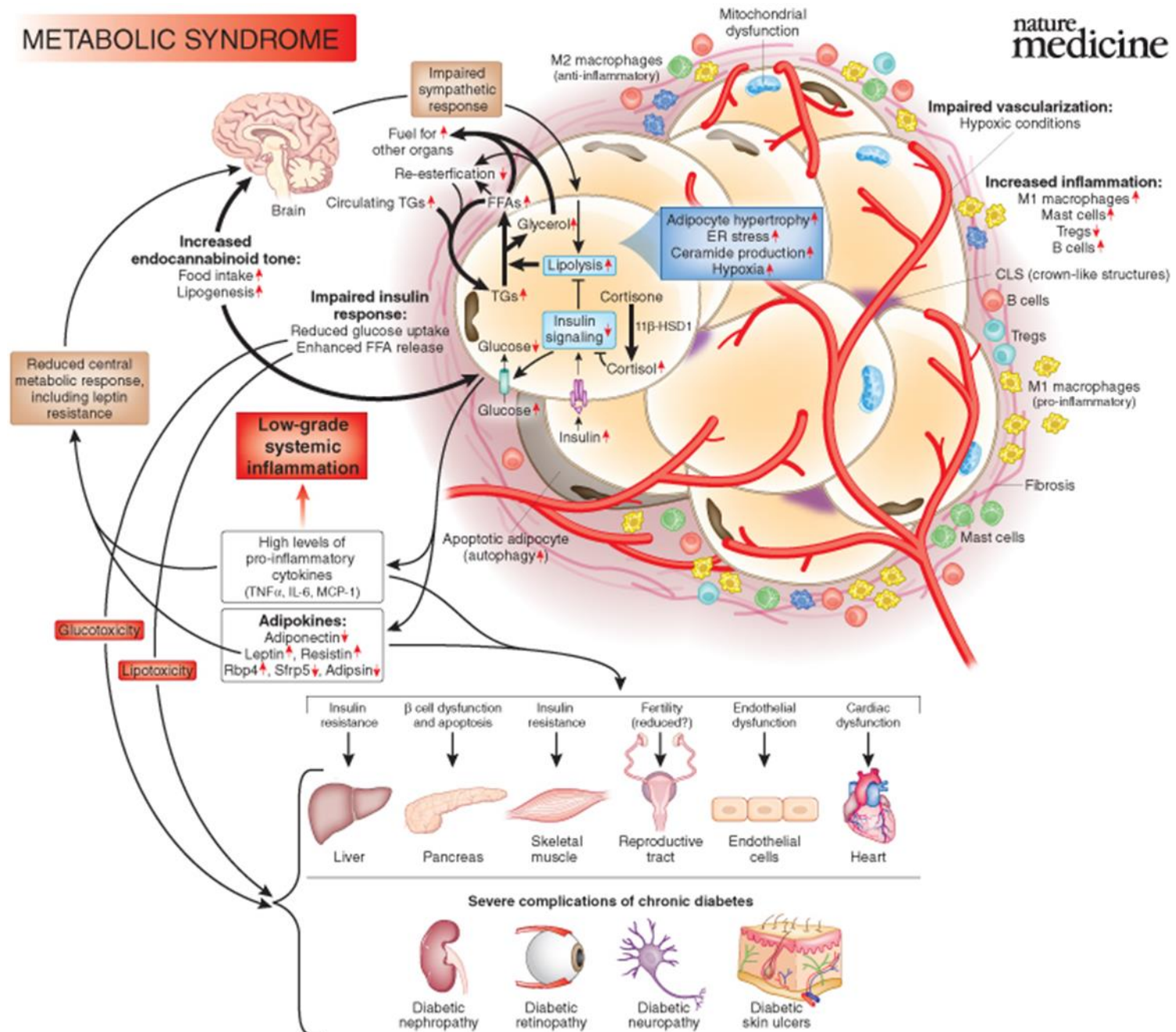
- MS: soubor klinických, biochemických a hormonálních abnormalit, které vznikají v souvislosti s **poruchou účinku inzulínu**
  - synonyma: syndrom inzulínové rezistence, Reavenův syndrom, metabolický syndrom X, dysmetabolický syndrom, „smrtící kvartet“ aj.
- základní součásti syndromu:
  - **centrální obezita**
  - diabetes 2. typu (nebo porušená glukózová tolerance nebo “jen” hyperinzulinemie)
  - esenciální hypertenze
  - dyslipidemie (↑TG, ↑LDL, ↓HDL)
    - u konkrétního člověka nemusí být vždy přítomny všechny poruchy
- význam: potencuje **rozvoji aterosklerózy**
  - každá z hlavních komponent – diabetes, obezita, hypertenze, dyslipidemie – zvyšuje riziko kardiovaskulárního onemocnění sama o sobě, při jejich současném výskytu je riziko ale mnohem vyšší, než by odpovídalo pouhému aditivnímu efektu
- etiopatogeneze:
  - jistý stupeň inzulínové rezistence je přítomen zpravidla dlouho před tím, než se objeví klinicky manifestní onemocnění (genetická dispozice)
  - v dalším průběhu je rezistence sekundárně zhoršována zejm. nárůstem tělesné hmotnosti
  - *bludný kruh* prohlubující se inzulínové rezistence následně zhoršuje regulaci metabolismu sacharidů, lipidů a regulaci krevního tlaku

# Patogeneze metabolického syndromu





# METABOLIC SYNDROME



# How technology changes us ...

