



# Marasmus a kwashiorkor

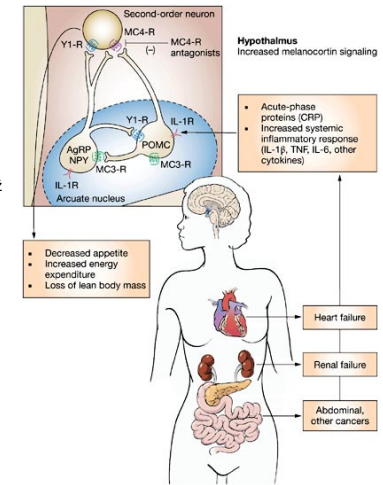
- marasmus
  - závažný "wasting" v důsledku PEM s relativně vyváženým nedostatkem základních živin
  - symptom
    - vzhled typu "kost a kůže", trojuhelníkovitá obličej
    - amenorrhea u dívek
    - extendované břicho (svalová hypotonie)
    - analní či rektální prolaps (ztráta perianálního tuku)
- kwashiorkor
  - závažný "wasting" a otoky důsledku PEM a přidružených infekcí nebo extrémně závažným nedostatkem bílkovin v potravě
  - z Ga jazyka (Ghana): "choroba, kterou dostane dítě po odstavení kvůli narození jiného dítěte nebo tehotenství matky"
  - symptom
    - viz výše
    - otoky (+ hypoalbuminémie)
    - hepatomegalie a steatóza jater
    - poruchy kůže a vlasů (hypopigmentace)
    - anémie
    - imunosuprese
- ve srovnávacích studiích se typicky neprokazuje signifikantně nižší hladina proteinů u dětí s kwashiorkorem, rozdíl je zřejmý dán
  - současným postižením infekcemi (zejm. průjem a parazitární a HIV)
  - aflatoxiny??



5

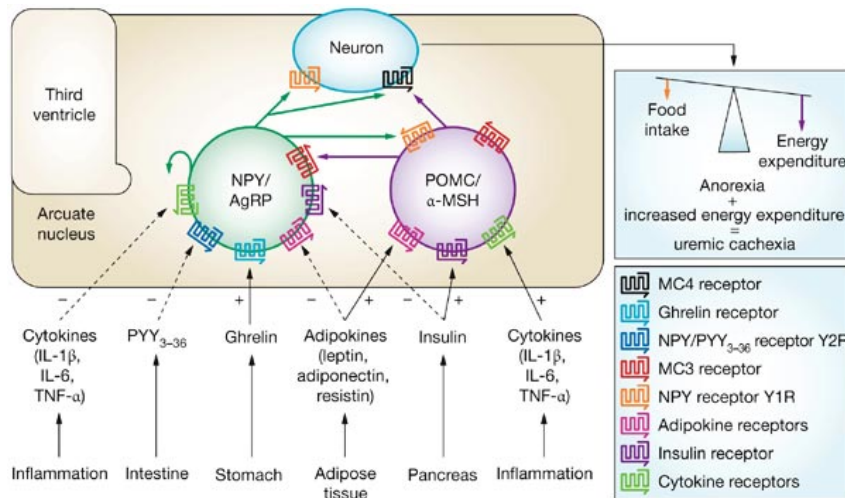
# Kachexie – nádorová

- ztráta hmotnosti (tuková i svalová tkáň) a chuti k jídlu u člověka, který se aktivně nesnaží redukovat hmotnost
  - cca 5% premorbidní váhy během 6 měsíců
- etiologie
  - nádory (cancer cachexia)
  - těžká nenádorová onemocnění (např. sepse, uremie, HIV infekce)
- prognóza a mortalita
  - horší odpověď na léčbu a její tolerance
  - na kachexii umírá cca 20% nemocných s nádory
- průběh a patofyziologie
  - závažnost nekoreluje s velikostí a typem tumoru (i když nejzávažnější bývá u nádorů GIT, plic a prostaty)
  - 1) anorexie
    - dysregulace center regulace příjmu potravy v n. arcuatus (POMC/CART >>> NPY) cytokiny (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) zvyšují serotonergní aktivaci POMC/CART (tryptofan!)
  - 2) aktivace imunitního systému
    - spotřeba energie
  - 3) zvýšený klidový metabolismus (resting energy expenditure)
    - up-regulace uncoupling proteinů (UCP-3 ve svalu cca 5x vyšší než u zdravých)
    - konsumpce ATP v Coriho cyklu (většina solidních tumorů kryjí své energ. požadavky anaerobní glykolýzou, produkce laktátu vyžaduje konverzi v játrech za spotřeby ATP)
  - 4) "wasting" tkání – tuková tkáň (zejm. viscerální) a sval
    - snížená proteosyntéza a zvýšená proteolýza
    - zvýšená lipolýza ( $\uparrow$  exprese HSL  $\rightarrow$   $\uparrow$  plasma glycerol a rovněž pokles exprese LPL)
    - porucha transkripčních faktorů adipocytů (PPAR $\gamma$ , SREBP1c)
    - porucha transportu glukózy



6

# Signalizace v n. ARC



7

# Exp. zvířecí modely nádorové kachexie

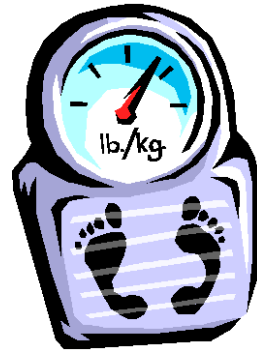
- ukazují na zásadní roli cytokinů produkovaných tumorem
  - TNF $\alpha$  (= kachektin)
    - exp. infuze TNF $\alpha$  akutně navozuje lipolýzu
  - IL-1 $\beta$ 
    - redukce ghrelinu, proteolýza  $\rightarrow$  Trp  $\rightarrow$  5-HT,  $\downarrow$  mRNA NPY
  - IL-6
  - ZAG (zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein)
    - protein MHC I. třídy
    - nadprodukce v nádorových bb.
    - exp. vede k redukci tuk. tkáně bez efektu na sval (ob/ob myši a *in vitro* adipocyty)
    - zřejmě aktivaci  $\beta$ 3-adrenergního receptoru a cAMP a exprese UCP
- tryptofan (přestup přes BBB pomocí transportéru) je prekurzorem pro syntézu 5-HT
  - retence při uremii
  - potencionálně terapeuticky snaha o blokádu dostupnosti Trp



8

# Nádorová kachexie

- dodatečně v průběhu onemocnění k poklesu váhy přispívá
  - efekt léčby
    - centrálně emetický efekt chemoterapie a radioterapie
  - interference nádoru s příjmem potravy (malabsorpce)
    - infiltrace sliznic GIT
    - komprese vývodu trávicích žláz
    - metastázy v játrech
    - stenóza kardiie
    - resekční výkony na GIT (např. kolektomie s násl. stomií)
    - předčasné dosažení sytosti při gastroparéze
    - změna chuťových preferencí
- terapie (↓ cytokinů) - profagika/anti-anorektika
  - progestageny (megestrol, medroxy-progesterone acetát)
  - kanabinoidy (dronabinol)
  - steroidy (dexamethason)
  - anabolické steroidy (fluoxymestron)



9

# Poruchy příjmu potravy

- poruchy typického charakteru příjmu potravy ve vazbě na cyklickou stimulaci pocitu apetitu a sytosti nebo snaha o nadměrnou kontrolu hmotnosti, které vedou k závažným poruchám fyzického a psychického zdraví a sociální integrace
- často ve spojení s jinými psychiatrickými onemocněními (obsesivně-kompulzivní poruchy, deprese, anxiózní porucha)
- klasifikace
  - anorexia nervosa (AN)
  - bulimia nervosa (BN)
  - záchvatovitě přejídání (binge-eating disorder, BED)
  - další nespecifikované poruchy
- etiologie
  - genetika
  - psychologické faktory
  - sociální faktory
- patofyziologie (není jasná)
  - zdá se, že hladověním nebo naopak přejídáním se aktivují "rewarding" dráhy mozku jako snaha o kompenzaci úzkosti a deprese
  - jiné hypotézy (evoluční) viz dále AN
- typický nástup v pubertě, adolescenci a časně dospělosti



10

# Mentální anorexie

- popsána W. Gullem a E. CH. Laseguem v r. 1870
- chronické onemocnění charakterizované
  - odmítáním udržet váhu alespoň 85% očekávané hodnoty při dané výšce
  - intenzivním strachem z růstu hmotnosti i přes zjevnou podvýživu
  - porušenou percepcí vlastního těla (dysmorfie)
  - amenorrhea alepoň po 3 po sobě jdoucích cykly
  - cílevědomým snižováním vlastní tělesné hmotnosti
    - omezováním příjmu potravin (restriktivní typ)
    - využíváním excesivního fyzického výdeje energie nebo laxativ (očistcovací typ)
- prevalence
  - cca 3% populace v rozvinutých zemích (poměr mužů a žen 1:20) typicky střední a vyšší ekonom. třídy, max. bělošská populace
- etiologie
  - genetika (neurotransmitery, leptin, orexiny, ...)
  - psychické faktory
  - faktory sociální – móda, povolání, reklama, reakce okolí, ...
- patofyziologie – biologické faktory
  - systémy neurotransmiterů [dopaminergní (DO), serotoninergní (5-HT), noradrenergní (NA)]
  - poruchu udržuje "reward" rektce na hladovění CRF (hypotalamus) → DO (limbický systém) a NA (locus coeruleus)
  - zpočátku omezování potravy, menší porce, často přechod k vegetariánství
  - rozvoj rituálů spojených s jídlem, sebestarání
  - mystifikace okolí (výmluvy, volné odevy, závaží při kontrole hmotnosti, vyhýbání se soc. událostem spojených s jídlem)
  - nadměrná aktivita (pohyb, "fidgeting", vykonostní sport)
- důsledky
  - sekundární malnutrice
  - útlum funkce pohlavních orgánů (amenorrhea)
  - mírná hypothyreóza, anemie, leukopenie, trombocytopenie
  - zpomalované vyprazdňování žaludku, dilatace tenkého střeva, zácpa



11

# AN – psychiatrické a evoluční aspekty

- ze všech psychiatrických nemocí má nejvyšší mortalitu
- spojena s nekompletním rozvojem osobní identity, perfekcionismem, dysmorfií, obsedantními rysy, depresivitou
- záhady u AN
  - snaha o redukci hmotnosti je dnes naprosto běžná a rozšířená, ale jen u velmi málo lidí se rozvine AN
  - jak je možné snést po tak dlouhou dobu velmi naléhavý pocit hladu (ten je u pacientů prokazatelně pociťován) – motivace??? (→ hladovění jako projev/demonstrace rigidity, obsese, motivace)
  - většina nemocných nemá suicidální tendence, přesto pokračují v redukci hmotnosti i přes zjevné příznaky závažného poškození zdraví a známé riziko úmrtí
- evolučně nejasná
  - porucha zákl. instinktu – jíst, přežít a reprodukovat se
  - hypotéza A "dietní restrikce jako snah vyhnout se vyloučení"
    - člověk jako společenský tvor má potřebu patřit ke skupině (protektce skupinou byla předpokladem přežití), v rámci ní pak zaujmout hierarchicky odpovídající místo (K tomuto účelu se u člověka vyvinulo velmi komplexní chování – např. vyjednávání, mystifikace, intriky, ...)
    - potřeba socializace kromě protektce na druhou stranu vede ke **kompetici**, která je individuálně rozdílně vnímána ("fight-or-flight")
      - jedním ze způsobů řešení je vyslat jasný signál o porážce ("flight", tedy že konkrétní osoba není hrozbou pro druhé)
      - teorie sociální kompetice jako důvodu deprese
    - fyzický zjev, zdraví a reprodukční fitness jsou velmi sledované parametry, takže jejich potlačení je signálem nekompetice
    - hladovění bývalo běžné, u zvířat vč. člověka se vyvinuly výhodné adaptivní odpovědi
      - hibernace
      - pokles aktivity ("počkat na lepší časy")
      - **zvýšená aktivita** ("odejít jinam") - může být pro část lidí natolik uspokojující, že vede k upevnění poruchy (viz exp. model AN), schopnost tolerovat hlad a "vést tlupu" zvyšuje self-esteem a dokumentuje schopnost sebekontroly
- hypotéza B – potlačení sexuální přitažlivosti



12



## Zvířecí model – activity-based anorexia

- dospělé normálně živené krysy jsou vystaveny hladovění (přístup k jídlu pouze 1/hod denně)
- současně je umožněna fyzická aktivita (běhací kolo)
  - domnělý způsob získání potravy??
- kontrolní skupina jsou hladovějící krysy bez fyzické aktivity
- kontrolní skupina se naučí během hodiny sníst maximum a pokles váhy není tak značný
- "běhající" skupina progresivně snižuje svou váhu a dokonce odmítá přerušit aktivitu po dobu jídla
- zvířata zmirají na kachexii



13

## Mentální bulimie

- charakterizována
  - episodami záchvatovitého přejídání ("binge eating") v periodách kratších než 2 hod. ve velkých porcích minimálně 2x za týden po dobu 3 měsíců
  - ztrátou kontroly nad jídlem během episod
  - snahou kompenzatorně snížit následný vzestup těl. hmotnosti diuretiky, zvracením nebo zvýšenou tělesnou aktivitou
  - bez výrazné podvýživy, naprosto normální či zvýšená těl. hmotnost
- prevalence
  - cca 4% populace v rozvinutých zemích (poměr muži 1:10 ženy)
- důsledky
  - zvracení - metabolická alkalóza s hypokalemií (důležité diagnosticky!)
  - užívání projímadel a diuretik – hypochloremie s následnou srdeční arytmií a nefropatií
  - poškození tvrdých tkání zubů
    - eroze skloviny kyselinou, gingivitida



14



15