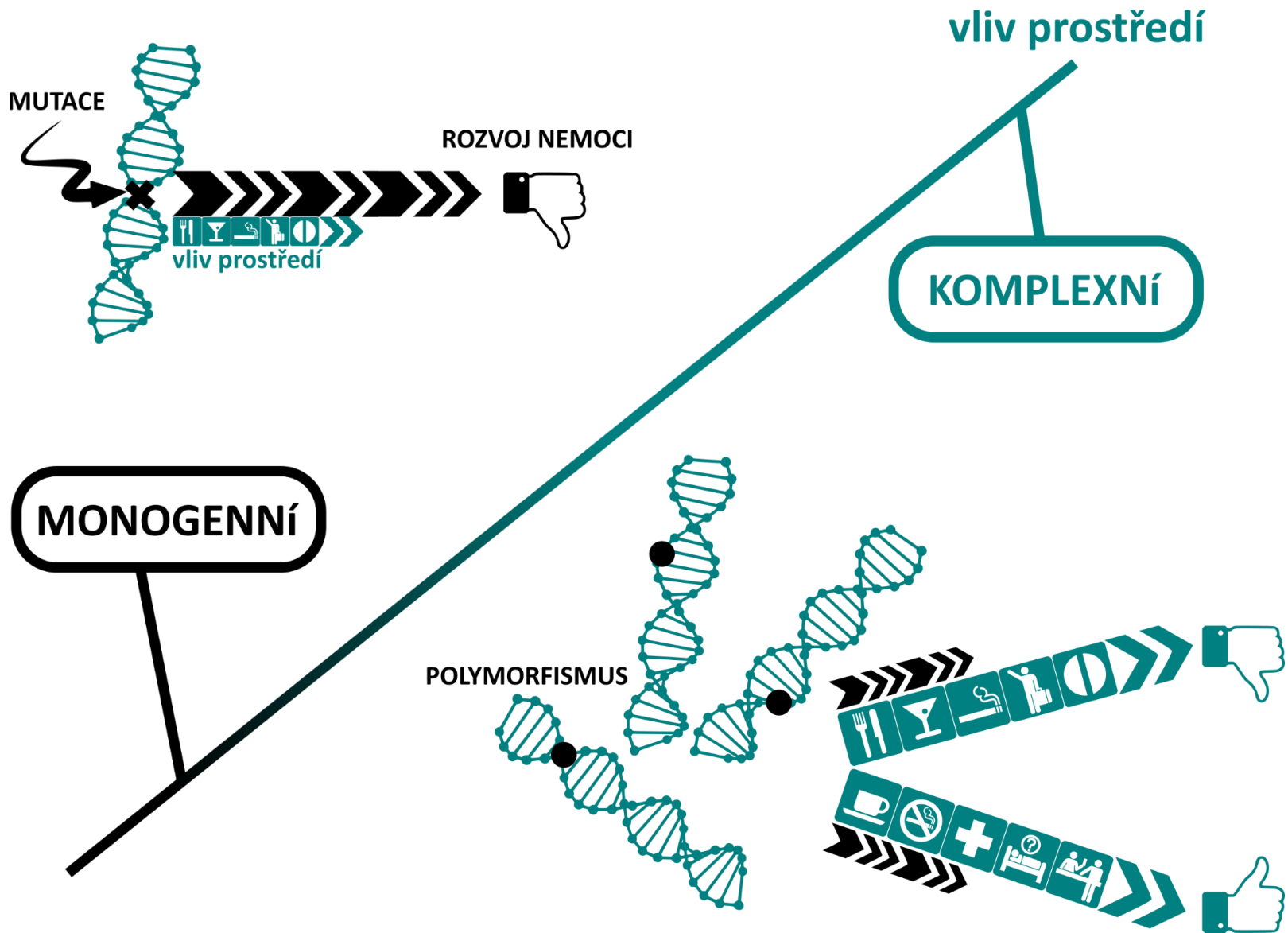
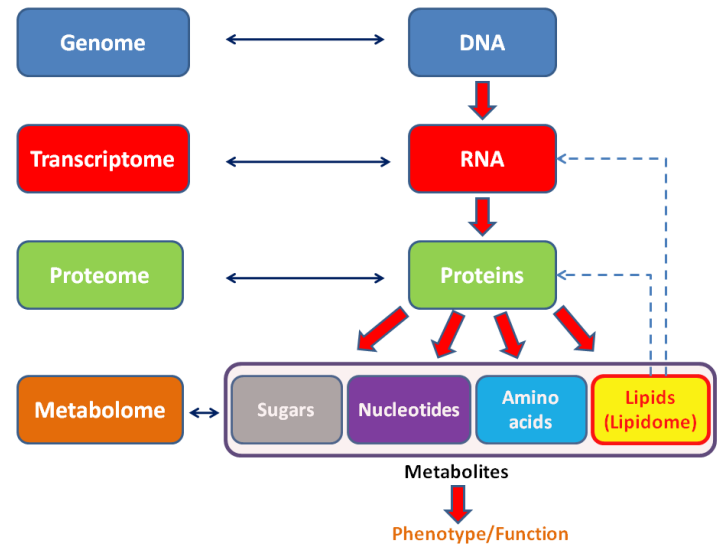
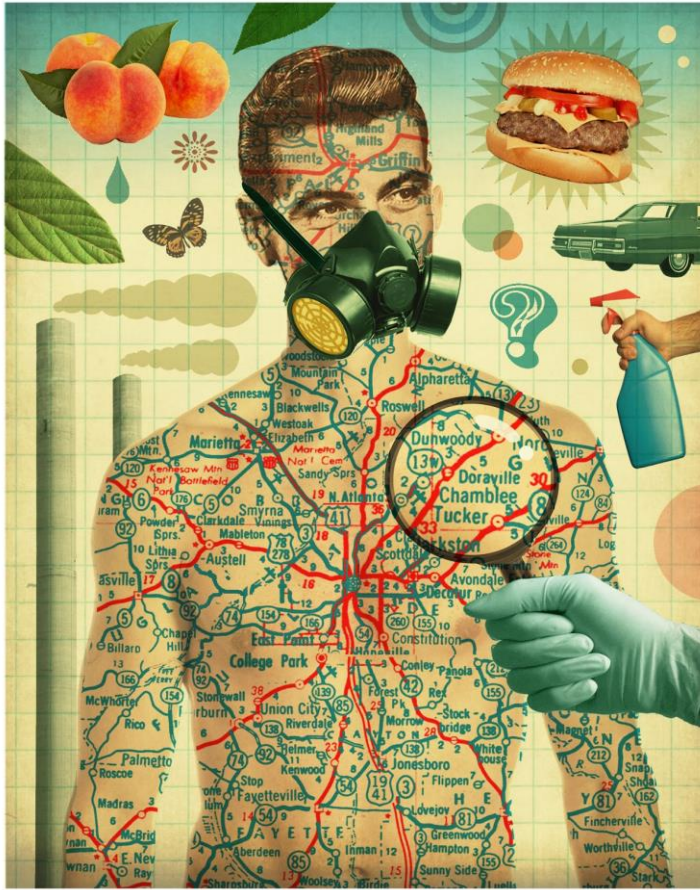


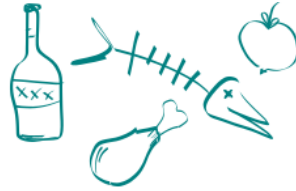
Vztah komplexních chorob a prostředí



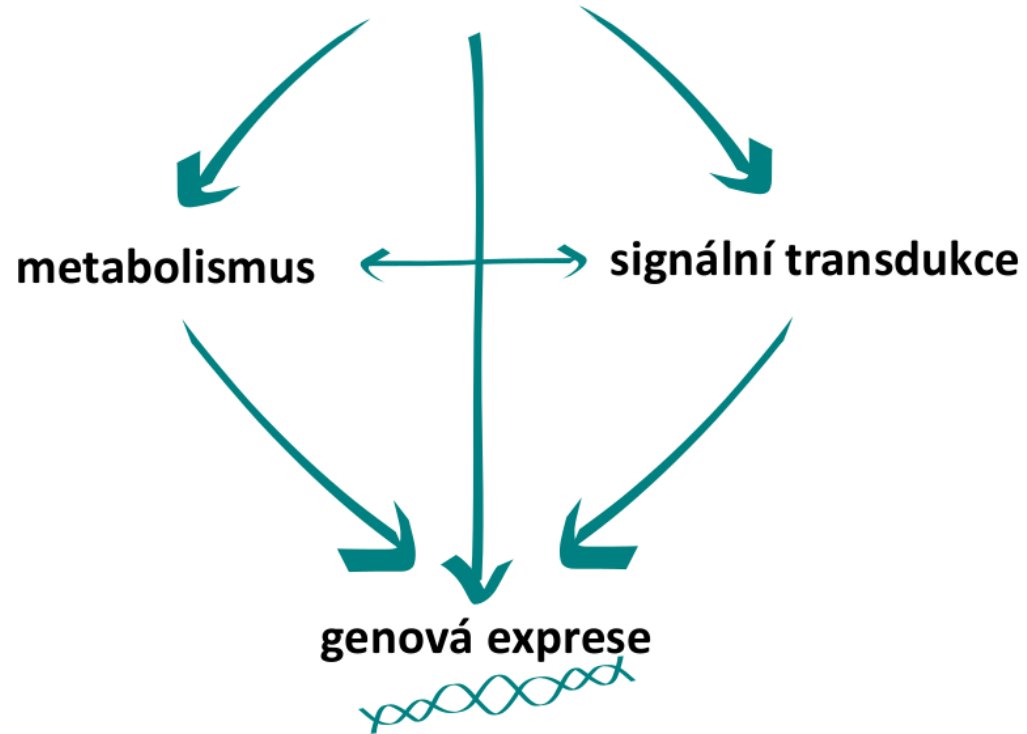
s ohledem na výživu

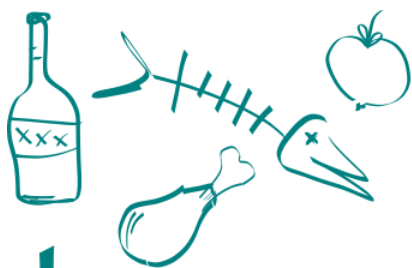






nutrient





kvantitativní / kvalitativní složka

nutriční / kontaminační složka

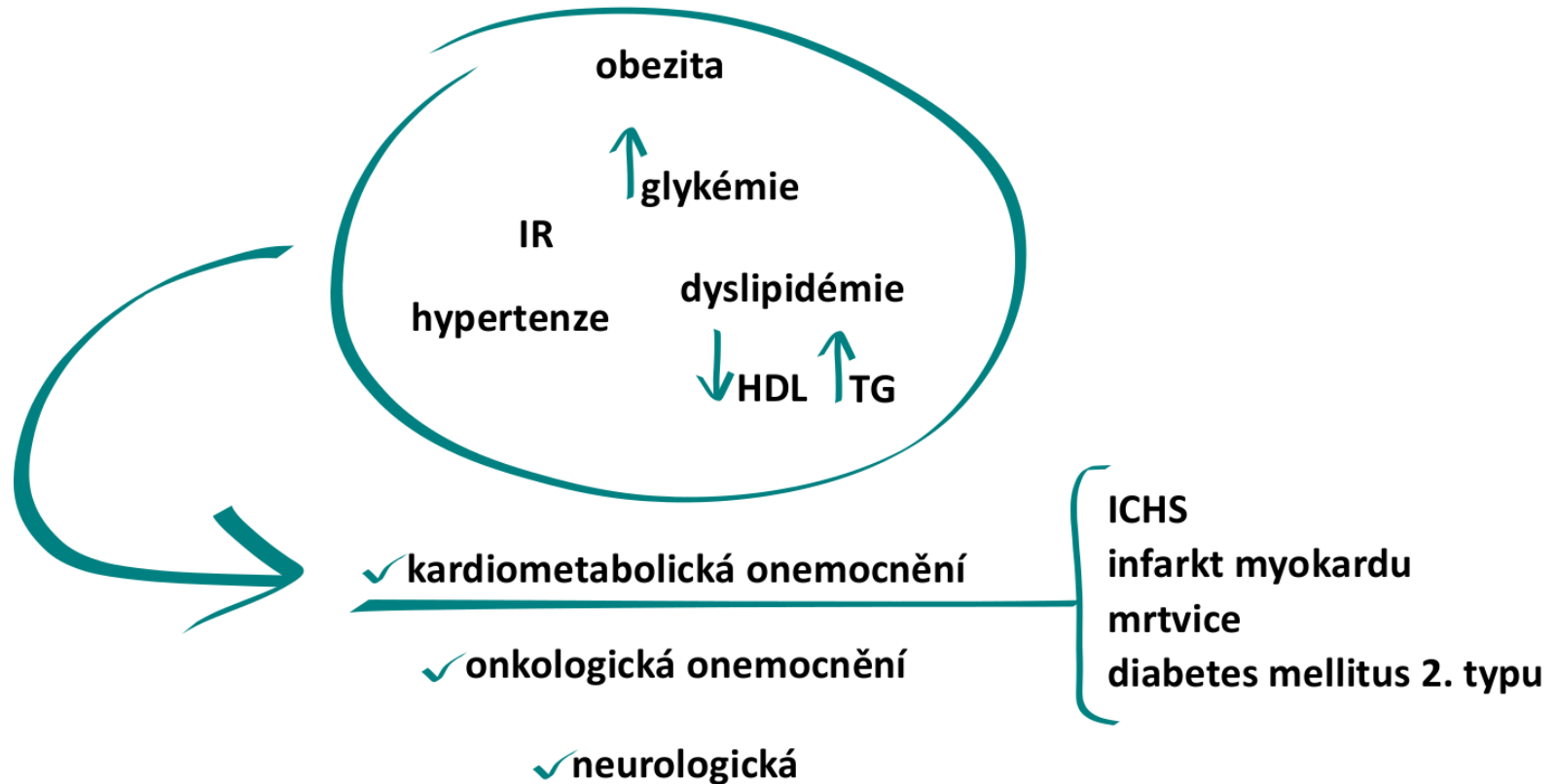
- organické polutanty
- heterocyklické aminy
- těžké kovy

- mikrobiologická kontaminace
- transmisivní spongiformní encefalopatie
- mykotoxiny

90% celkového příjmu

METABOLICKÝ SYNDROM (Syndrom X, Reavenův syndrom)

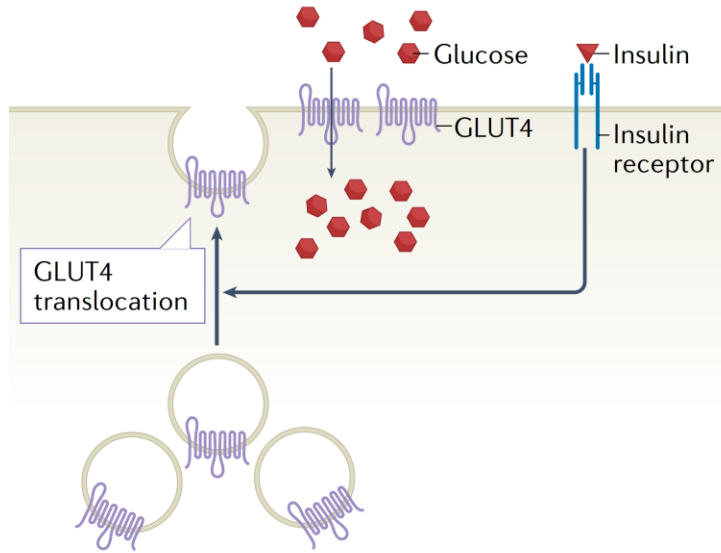
- ➔ skupina rizikových faktorů
- ➔ klíčová role **inzulinové rezistence**



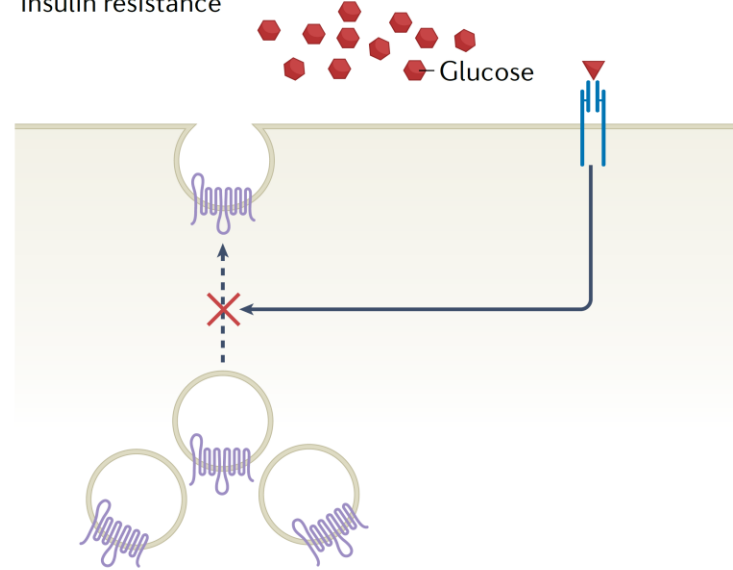
obvod pasu > 102 cm u mužů, > 88 cm u žen
TAG > 1,7 mmol/l
HDL < 1 mmol/l u mužů, < 1,3 mmol/l u žen
TK > 130/85 mmHg
Glykémie > 5,6 mmol/l

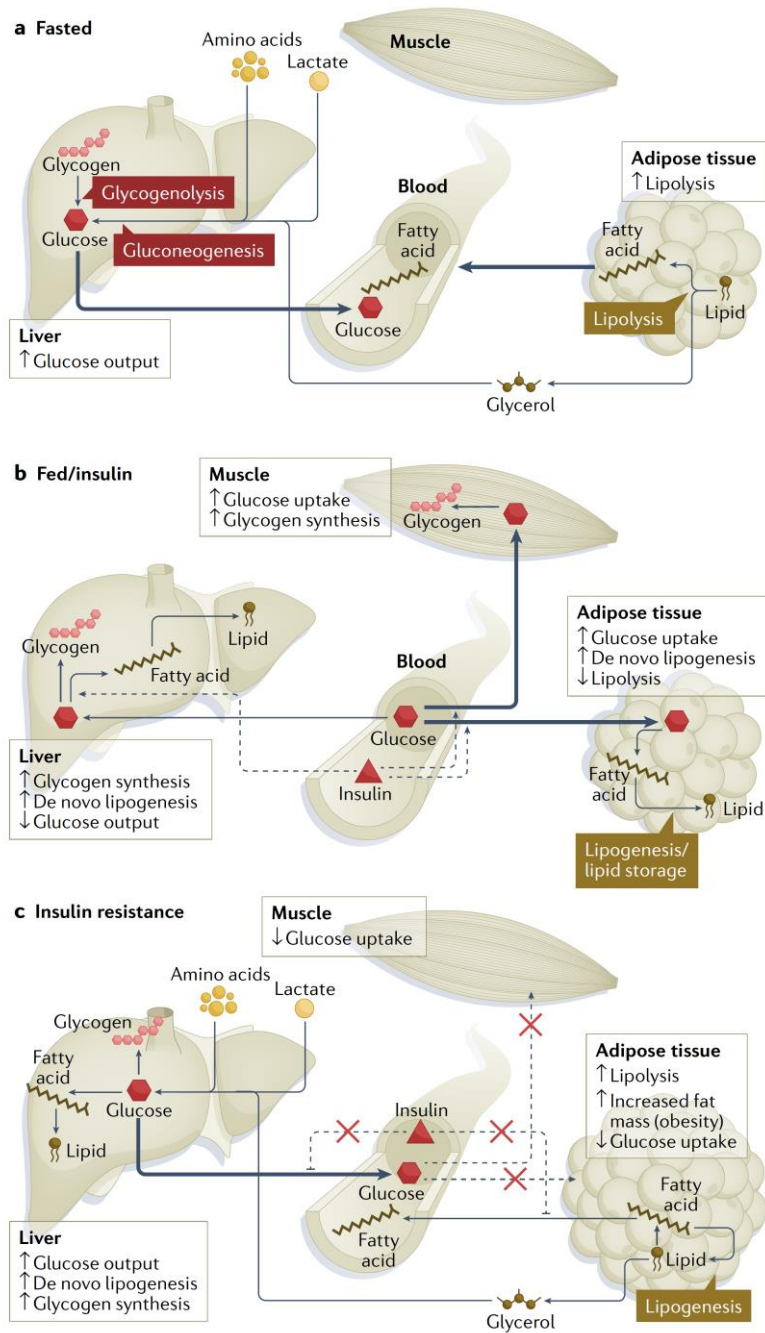
a Defect in GLUT4 trafficking in insulin resistance

Normal



Insulin resistance





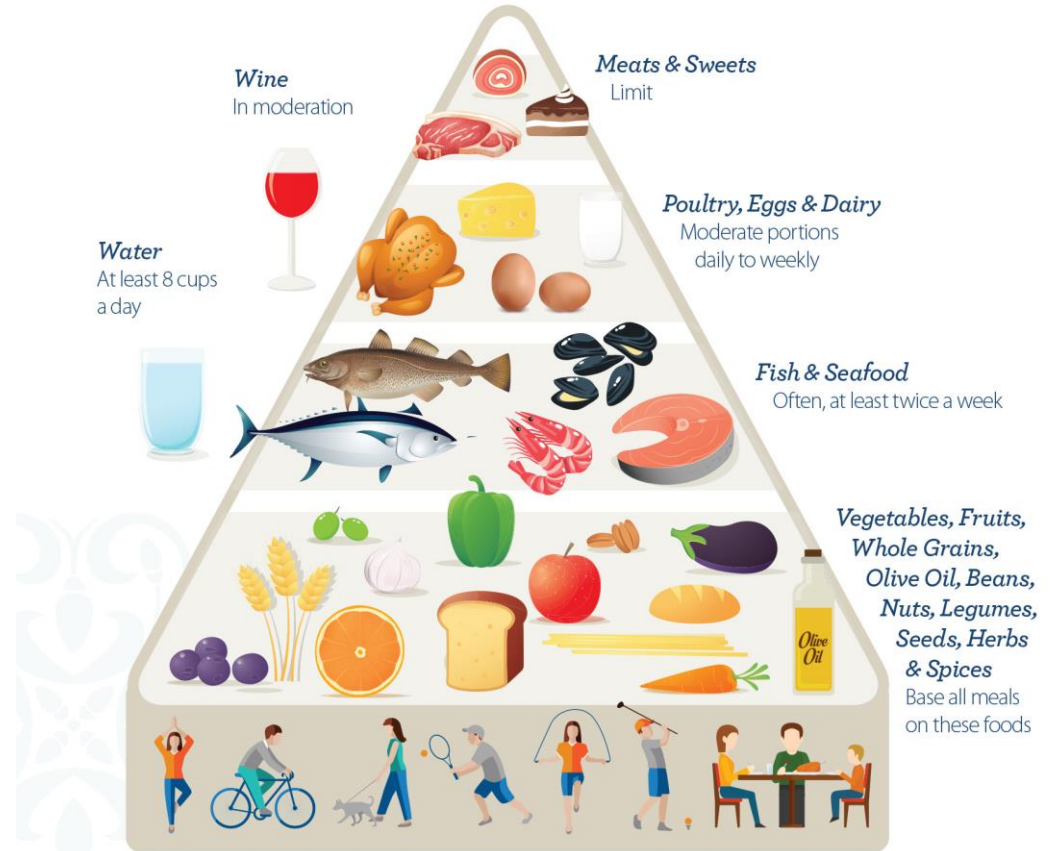


National Heart, Lung, and Blood Institute

Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)



THE MEDITERRANEAN DIET

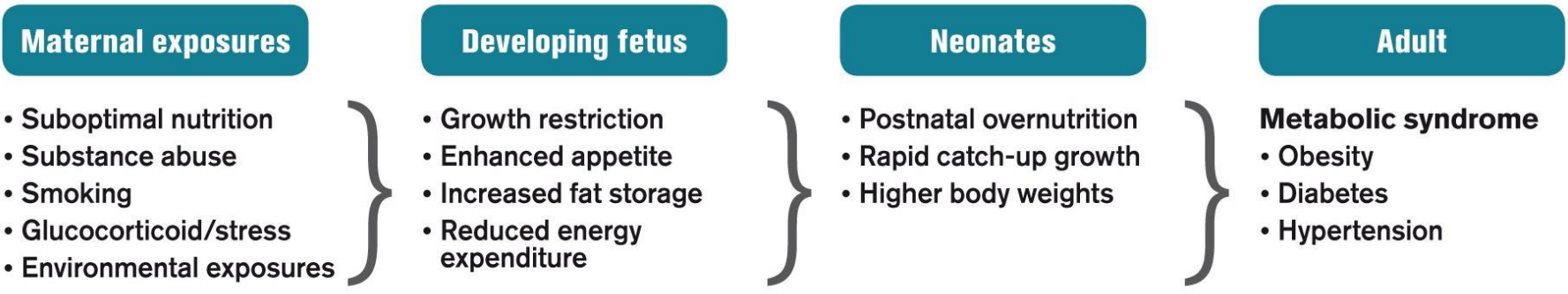


Savor meals with loved ones and be active every day.

Metabolic Syndrome Reduction in Navarra (RESMENA)

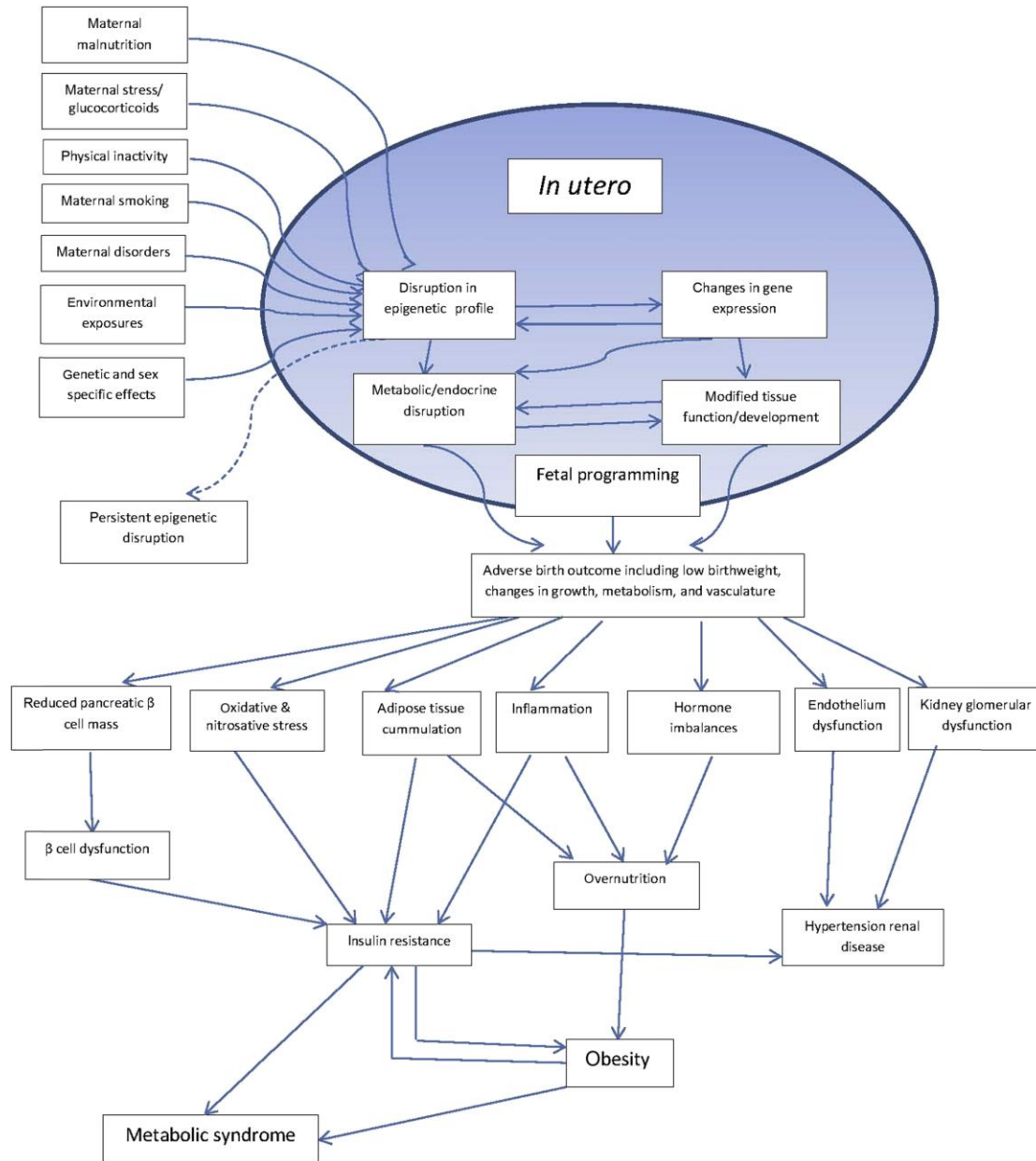


Metabolický syndrom – vývojově naprogramován?



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455917300025?via%3Dihub>

<http://contemporaryobgyn.modernmedicine.com/contemporary-obgyn/content/tags/fetal-programming/fetal-programming-and-adult-obesity?page=full&trendmd-shared=0>



Maternální expozice v průběhu těhotenství

metabolický syndrom spojen s intrauterinní růstovou retardací a nízkou porodní váhou

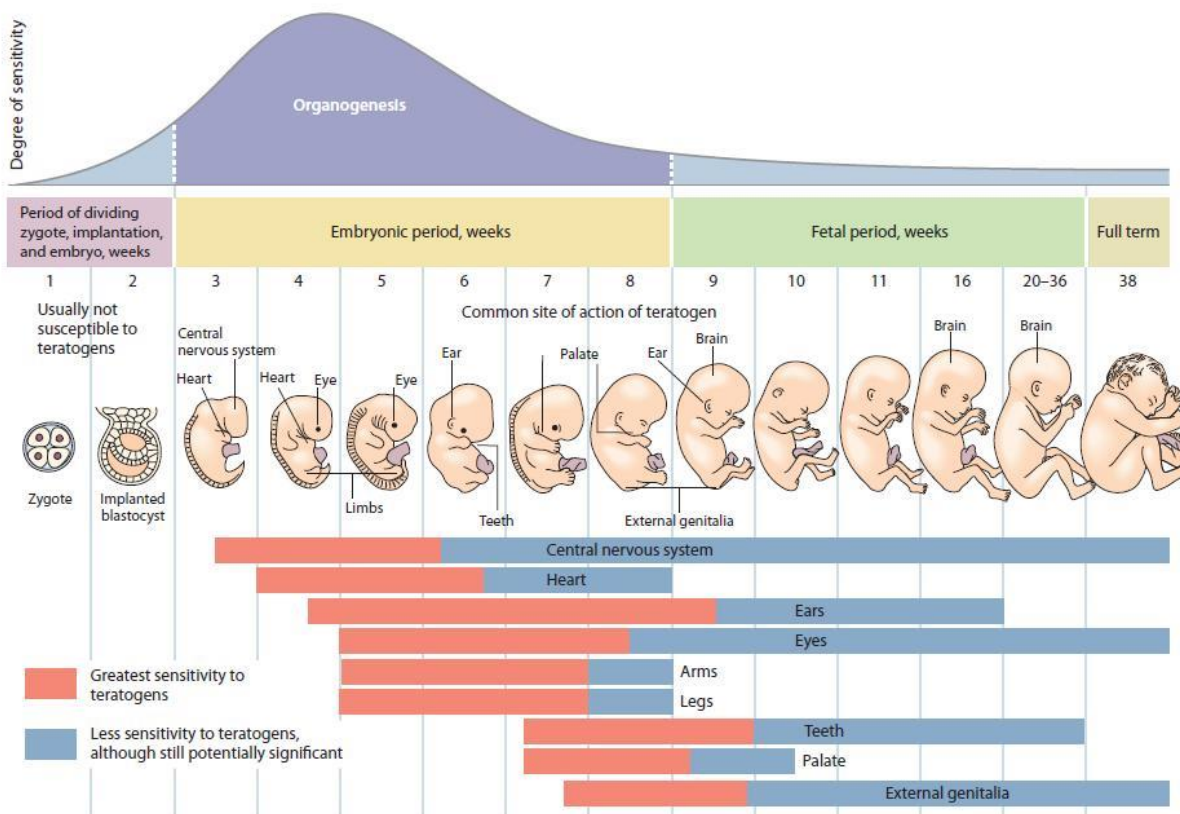
⇒ (thrifty phenotype) hypothesis; „šetřivý fenotyp“

⇒ I vysoká porodní hmotnost zvyšuje riziko obezity důležitá dostupnost potravy v následujícím období, catch-up growth

časová okna působení, závislost na množství a délce expozice, individuální citlivost

deficity vs. vysoké dávky makro i mikronutrientů představují možný problém

teratogeny



Metabolický syndrom – prenatální vlivy?

Hladomor v Holandsku, zima 1944/1945 (Dutch famine, Hongerwinter)

Moderní, rozvinutá země, přesné záznamy, follow-up → jedinečná kohorta

Rozdílné výstupy: **horší pro 1. trimestr**

vyšší prevalence obezity a diabetu II. typu

změny v metabolismu glukózy

změny v lipidovém profilu

defekty neurální trubice

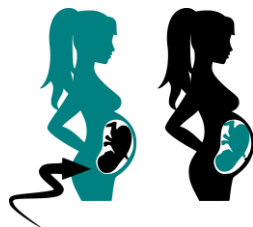
schizofrenie

změny v metylaci IGF2?

prenatální vliv



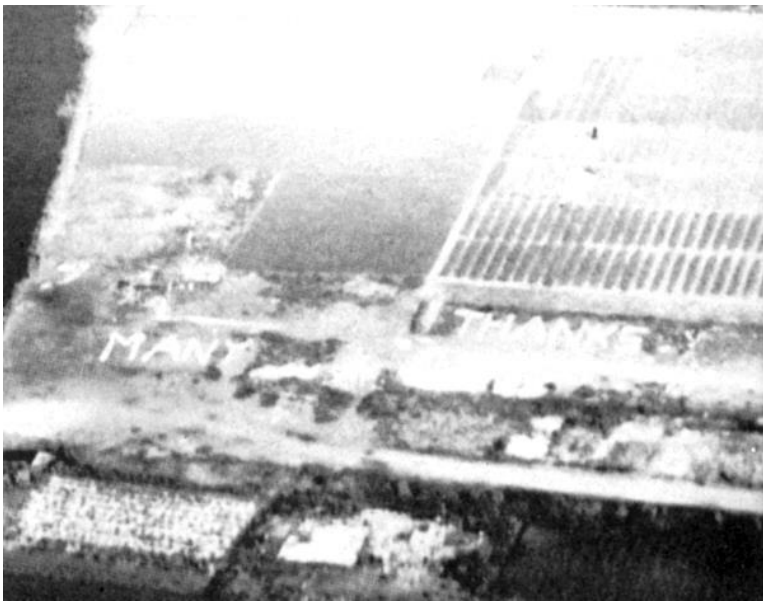
vícegenerační vliv



vs.



stararvace v I. trimestru



AUSTRALIAN WAR MEMORIAL

P00813.001



AUSTRALIAN WAR MEMORIAL

SUK14311



transgenerační vlivy II:

Överkalix (SWE) populační studie (záznamy 1895 – 1920):

vztah mezi **dostupností potravy** v prarodičovské generaci a efektem u generace vnuků/vnuček
děda před pubertou dobře živený (i krátkodobě) ➡ snížená životnost vnuků, větší diabetická mortalita

Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)

vztah mezi kouřením u otce a obezitou u dětí

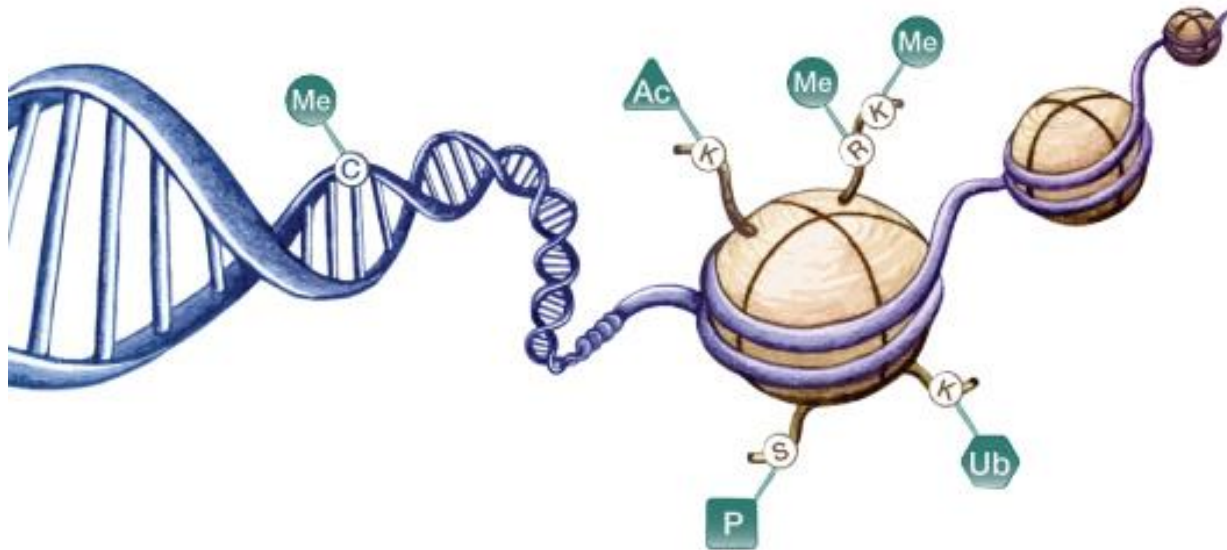
prepubertální otec kouří ➡ syn má větší sklon k obezitě (BMI, obvod pasu); ne tak u dcer

pozorované efekty často **závislé na pohlaví**

Epigenetika aneb co nad tím vězí?

Epigenetika řeší regulaci funkce genů mimo změny v pořadí nukleotidů

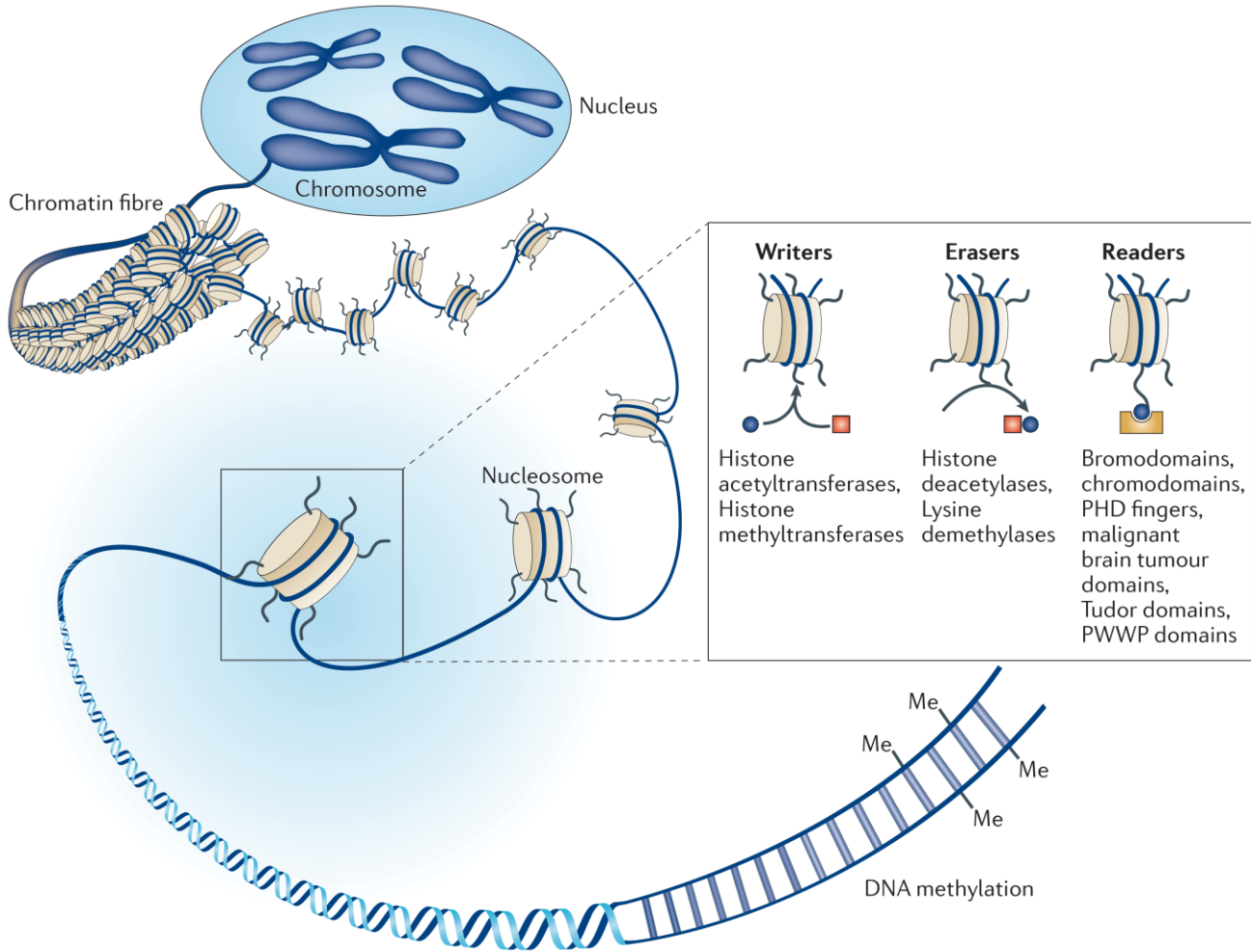
Epigenetické „značky“ jsou ovlivnitelné prostředím, reverzibilní a přenositelné do další generace



U mad bro?



Epigenetická regulace genové exprese



Lekce od **myši**  agouti viable yellow (A^{vy}), recesivně letální alela

vliv maternální diety v těhotenství

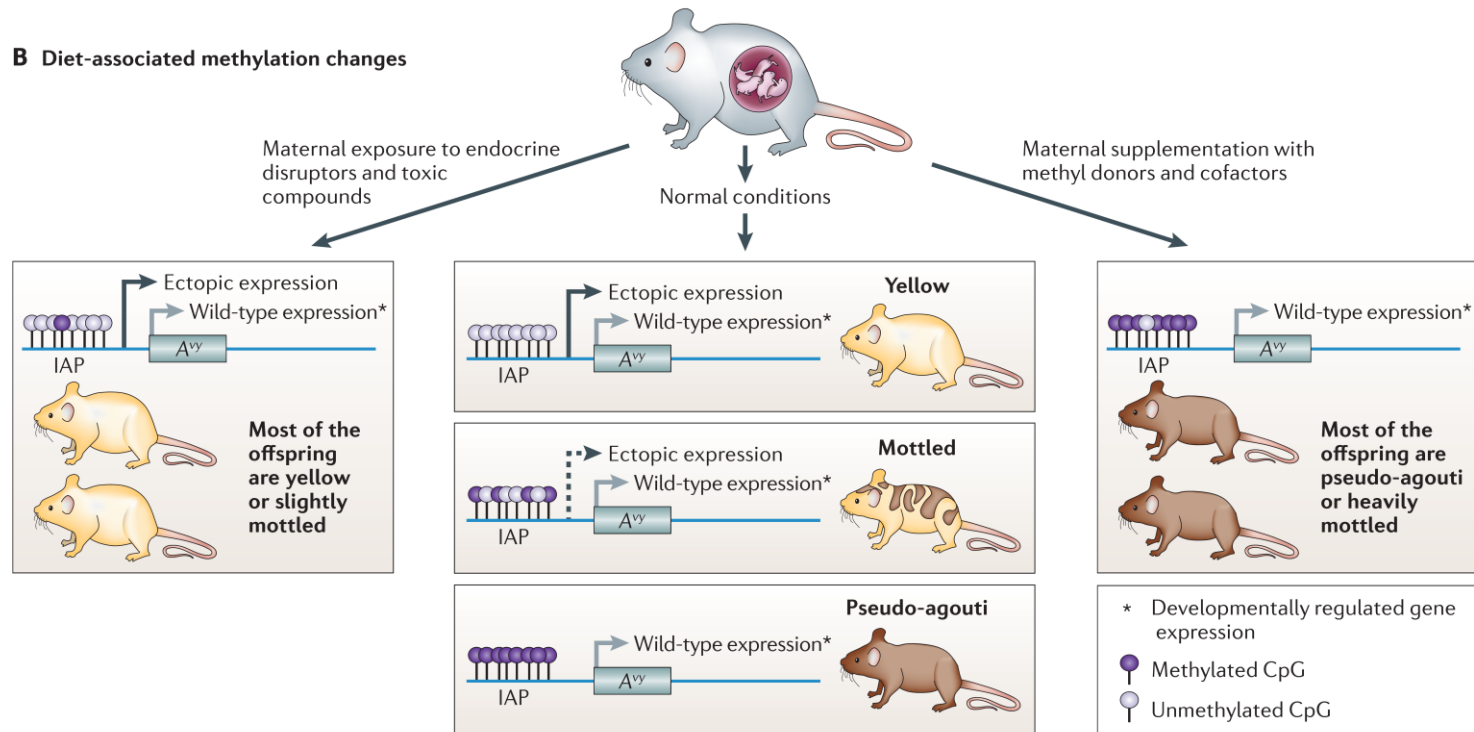
gen **agouti**, produktem je signální molekula ovlivňující pigmentaci melanocytů

konstitutivní exprese vede (kromě zbarvení srsti) ke **sklonu k obezitě a diabetu** (agouti signální molekula je antagonist α -melanocyt stimujícího hormonu, inhibice melanocortin-4 receptoru, jednoho z klíčových regulátorů potravního chování)

exprese může být umlčena methylací

- význam stravy bohaté na donory methylové skupiny (vitamín B12, methionin, kyselina listová, genistein, alkohol)
- ⇒ více S-adenosylmethioninu (SAM) vede k umlčení konstitutivní exprese **methyací** alternativního promotoru IAP
- ⇒ efekt patrně i **nezávisle** na SAM (genistein)
- ⇒ účinnost v určitých **časových oknech**

opačný účinek endokrinních disruptorů (např. BPA), lze kompenzovat dietou



These Two Mice are Genetically Identical and the Same Age



While pregnant, both of their mothers were fed Bisphenol A (BPA) but DIFFERENT DIETS:

The mother of this mouse received a **normal mouse diet**

The mother of this mouse received a diet **supplemented** with choline, folic acid, betaine and vitamin B12

Genetically identical littermates

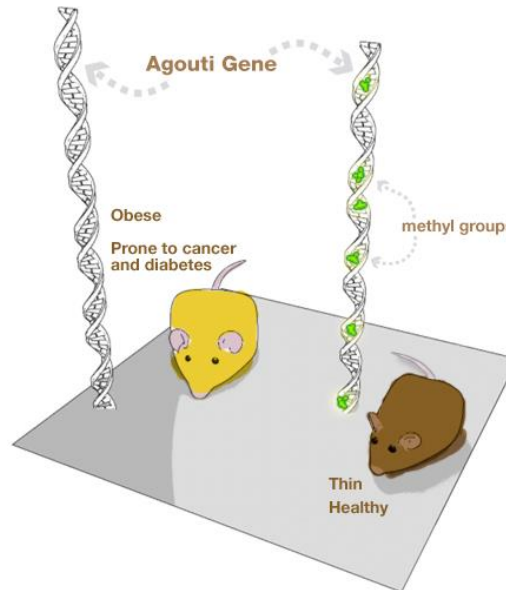
F₀ Mother fed Bisphenol A
 ↓
 F₁ Shift distribution toward yellow
 ↓
 F₂ Distribution shift persists



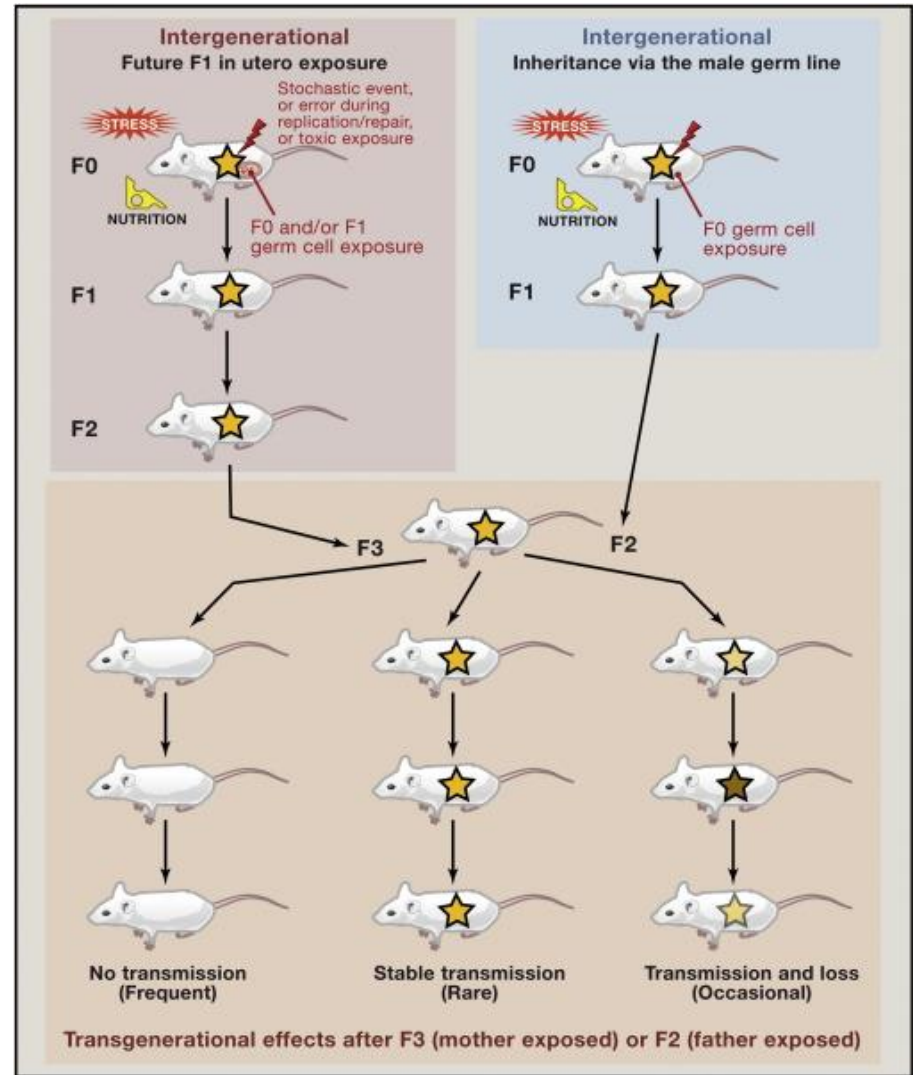
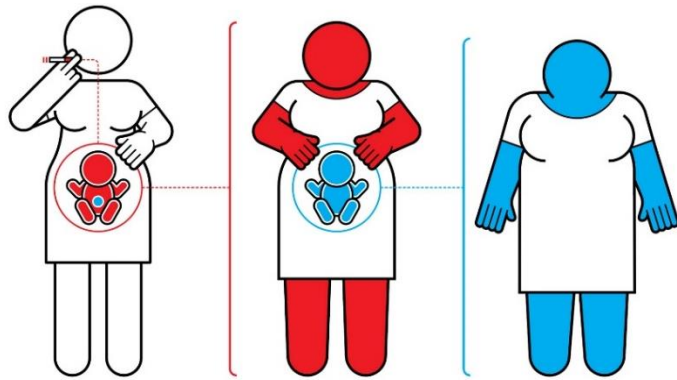
F₀ Mother fed folate (methyl donor)
 ↓
 F₁ Shift distribution toward pseudo-agouti
 ↓
 F₂ Distribution shift persists

Yellow Slightly Mottled Mottled Heavily Mottled Pseudo-agouti

0% —————> 100%
 DNA Methylation of the Agouti locus in offspring



Transgenerační nebo intergenerační efekt?



Lekce od myší II

behaviorální epigenetika aneb licking and grooming matters!

koordinace stresové odpovědi

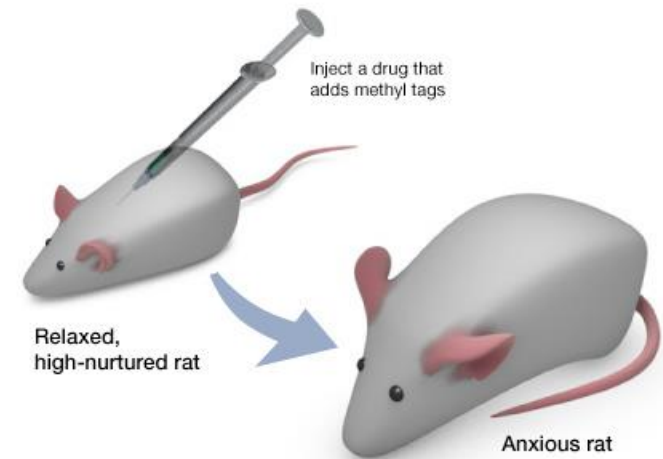
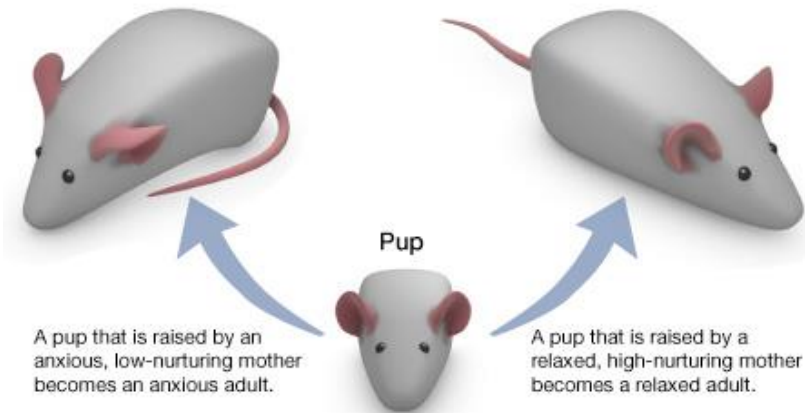
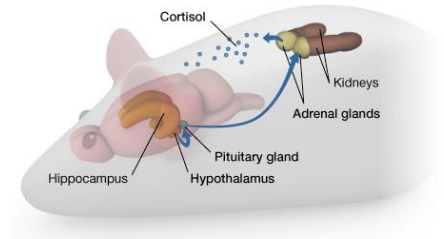
glukokortikoidový receptor (GR) v neuronech hippocampu, koordinace stresové odpovědi

při narození je GR methylovaný - umlčený

⇒ mateřská péče v prvním týdnu vede k **demethylaci** genu pro GR => **více GR, lepší zvládnání stresu**

⇒ málo péče = myš je snadno stresovaná, úzkostlivá (výhoda/nevýhoda v závislosti na prostředí)

⇒ ovlivnění exprese stovky dalších genů



Lekce od myší III

vlivy **paternální** prekoncepční expozice na epigenetiku spermií (aneb díky, táto)

alkohol (chronická i akutní expozice) => méně potomstva, menší porodní váha, ADHD-like, menší mozek i další orgány, kognitivní a behaviorální defekty, náchylnost k infekcím

vysokotučná dieta => deregulace β -buněk u samic F(1) generace => vyšší BMI, poruchy metabolismu glukózy, insulinová rezistence, lze upravit cvičením otce

nízkoproteinová dieta => změny v metabolismu lipidů a cholesterolu

kokain => poruchy učení a paměti

stres => behaviorální defekty

častá souvislost se sníženou aktivitou **DNA methyltransferáz**
=> **hypomethylace** a aktivace běžně „vypnutých“ genů

akrylamid, radiace... => přímé poškození DNA ve spermiích

Obezita

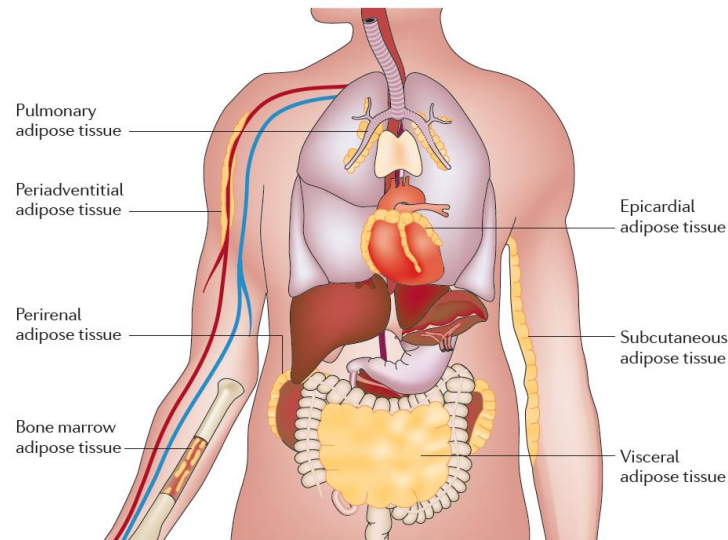
nadměrné nahromadění **tukové tkáně** v množství negativně ovlivňující zdravotní stav, způsobená nerovnováhou mezi příjmem a výdejem energie

⇒ diagnostika je založena na relativní hmotnosti, vyjádřené indexem BMI a obvodem pasu

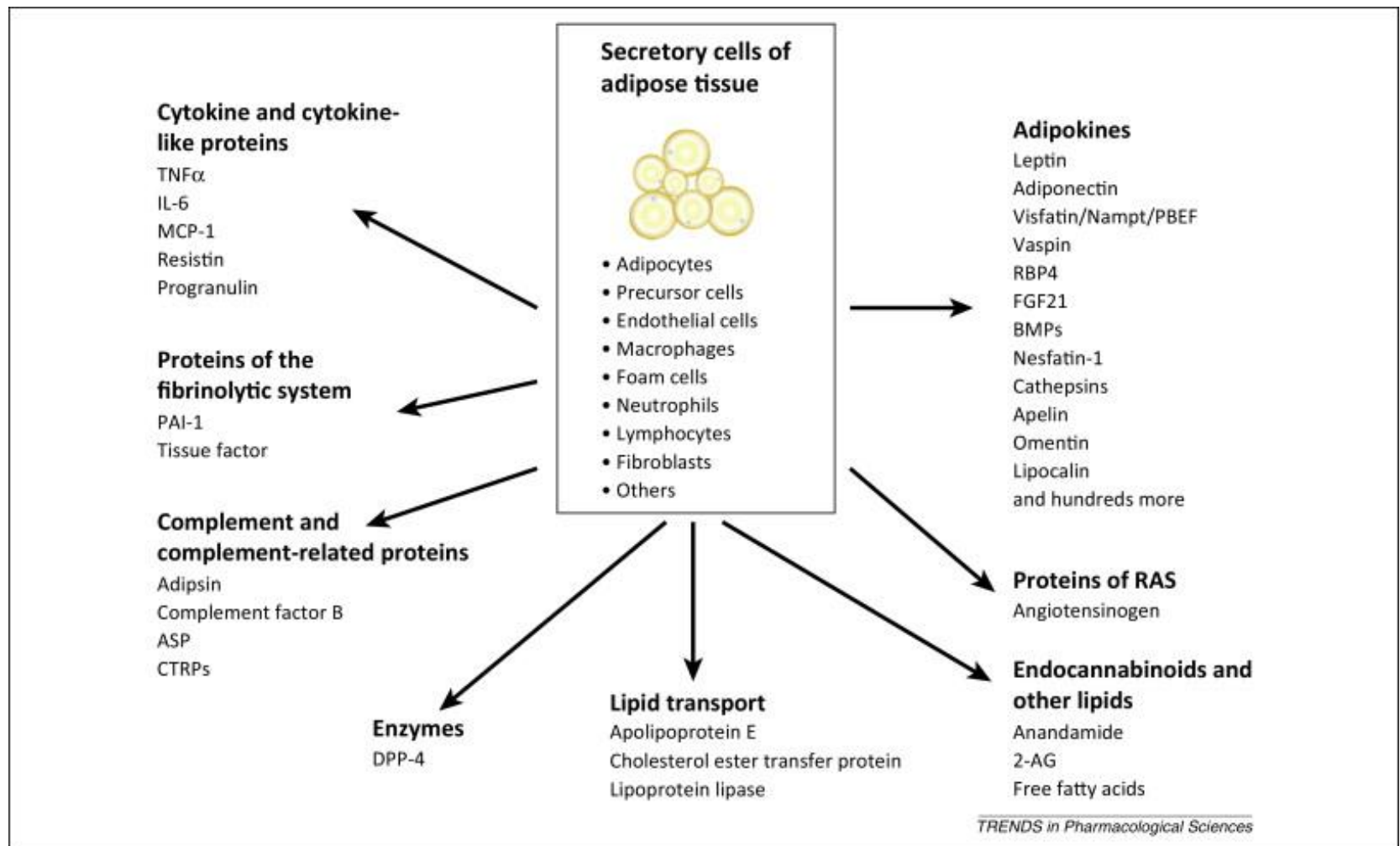
⇒ přesné stanovení je v běžné praxi obtížné (DEXA, CT, MRI)

⇒ metabolicky a sekrečně aktivní tkáň: rozdíly => bílá vs. hnědá tuková tkáň (role v termogenezi), podkožní vs. břišní (SAT vs. VAT)

⇒ protektivní účinky podkožního tuku (riziko liposukce?)



Sekreční role tukové tkáně



Polygenní formy obezity

GWAS - genome wide association studies, geny asociované s obezitou (CNS vs. periferie, často tuková tkáň)

Genotype in obesity	Genes
Adipogenesis (fat storage)	Peroxisome proliferator-activated receptor G (PPARG); vitamin D receptor (VDR); resistin (RETN); interleukin-6 (IL-6); tumor necrosis factor alpha (TNF- α)
Thriftiness (low metabolic rate, inadequate thermogenesis)	β -2-Adrenergic receptor and β -3 (ADRB2; ADRB3), uncoupling proteins (UCPI, UCP2, UCP3)
Hyperphagia (abnormal regulation of hunger and anxiety)	Dopamine receptor D2 (DRD2); 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C (HTR2C); leptin (LEP); leptin receptor (LEPR); melanocortin receptor 4 (MC4R); nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (NR3C1)
Low physical activity	Dopamine receptor D2 (DRD2); melanocortin receptor 4 (MC4R)

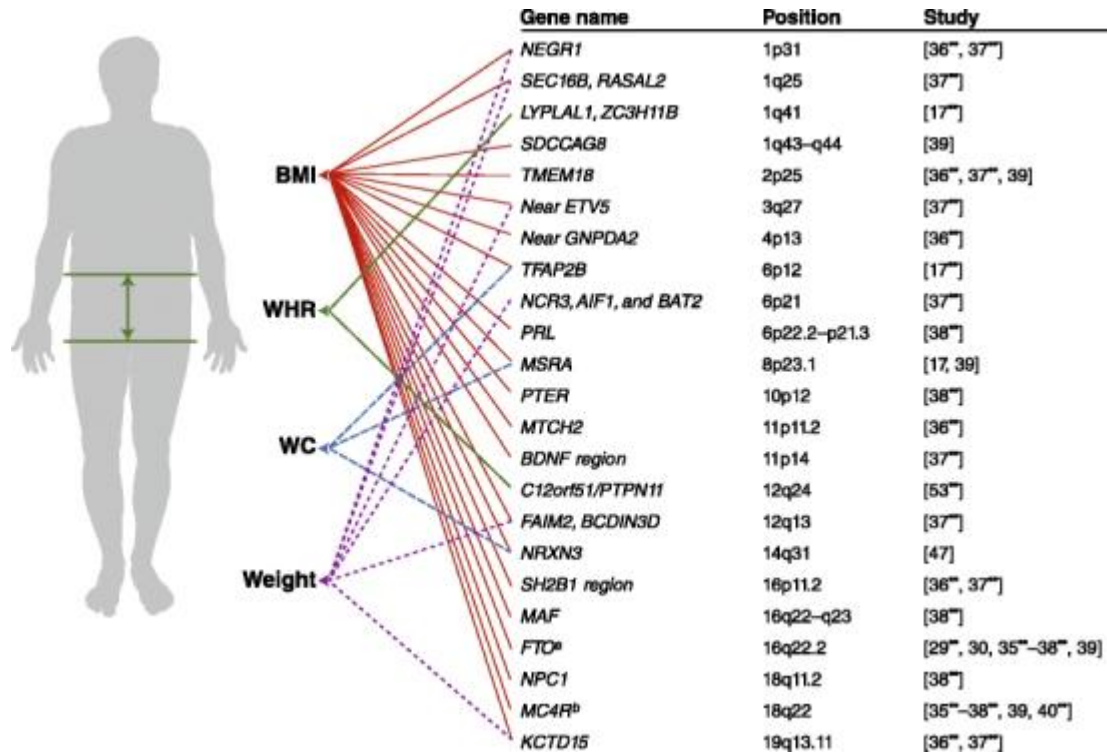
Phenotype	Gene	SNP	OR (CI)
BMI	<i>FTO</i>	rs1421085,	1.17 (1.00–1.38)
		rs6499640,	1.01 (0.69–1.47)
		rs9939609	1.565 (1.295–1.892)
	<i>BDNF</i>	rs925946	1.11 (1.05–1.16)
		<i>CADM2</i>	Rs13078807
	<i>FAIM2</i>	rs7138803	1.14 (1.09–1.19)
		<i>MC4R</i>	rs17782313
	<i>NRXN3</i>	rs1050332	1.09 (1.05–1.12)
		<i>MAP2K5</i>	rs2241423
	<i>TMEM160</i>	rs381091	1.06 (1.03–1.08)
Extreme obesity		<i>FTO</i>	rs9939609
	<i>MC4R</i>	rs17782313	
	<i>PCSK1</i>	rs6232	3.01 (1.64–5.53)
WHR	<i>ADAMTS9</i>	rs6795735	1.54 (1.22–1.95)
		<i>NRXN3</i>	rs101146997
WC	<i>MC4R</i>	rs17782313	1.12 (1.08–1.16)
	<i>TFAP2B</i>	rs987234	1.09 (1.05–1.12)

FTO (Fat mass and obesity-associated protein)

MC4R (Melanocortin 4 receptor)

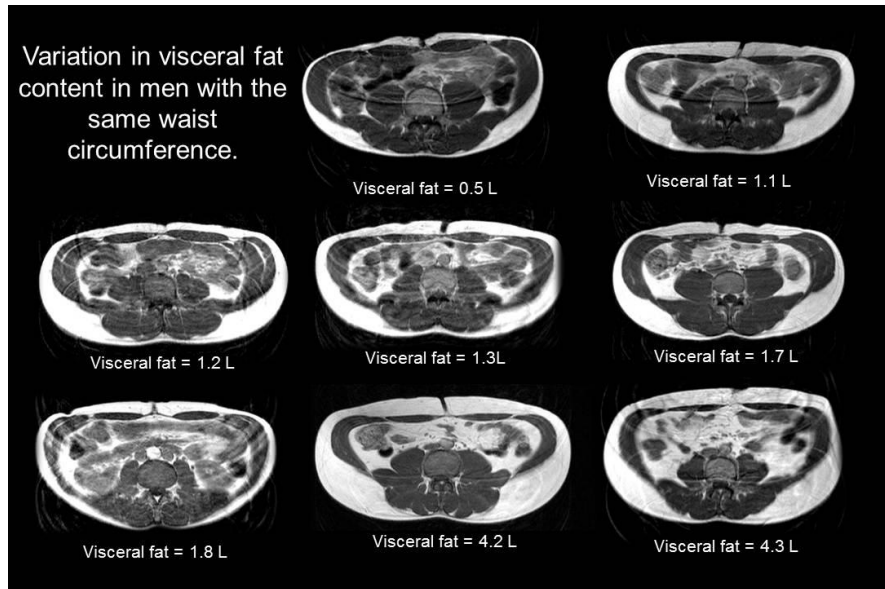
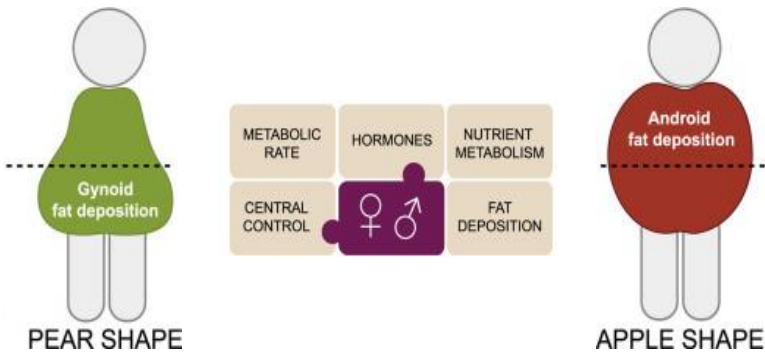
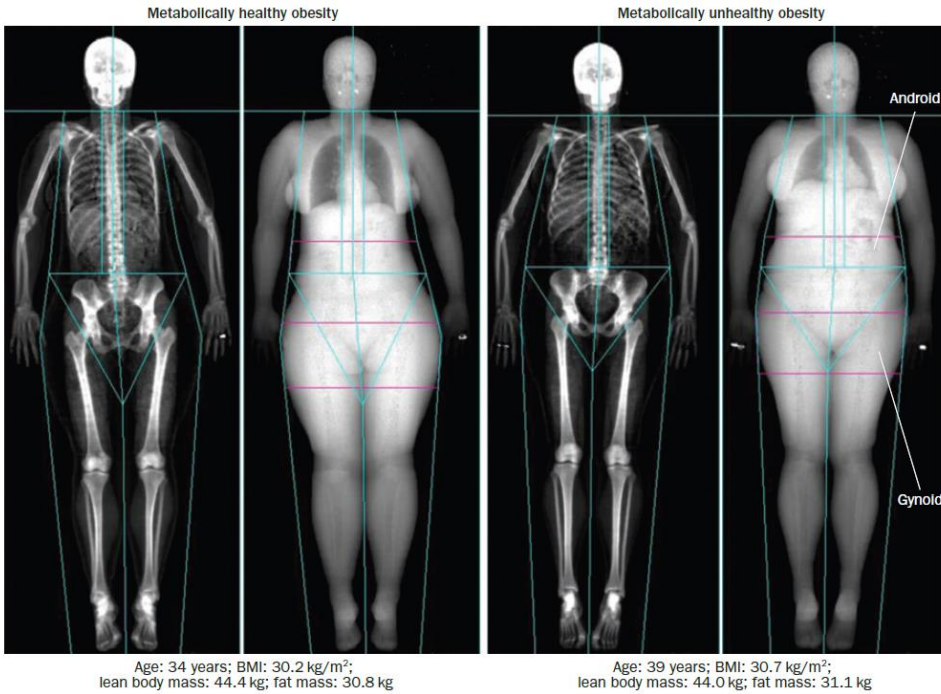
BDNF (Brain-derived neurotrophic factor)

Polygení formy obezity II



Metabolicky zdravá obezita vs. nezdravá obezita

Mýtus žije

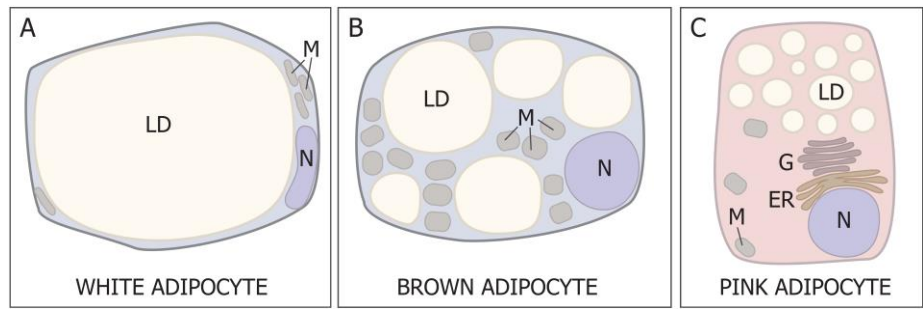
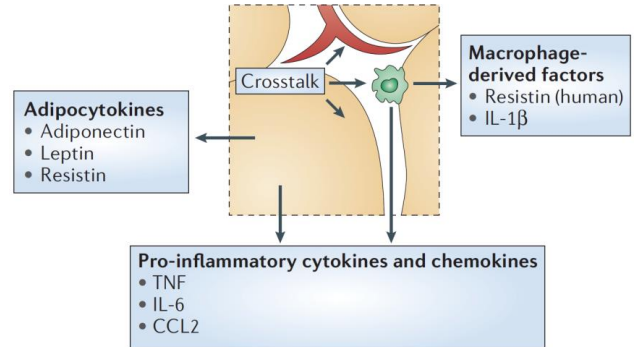
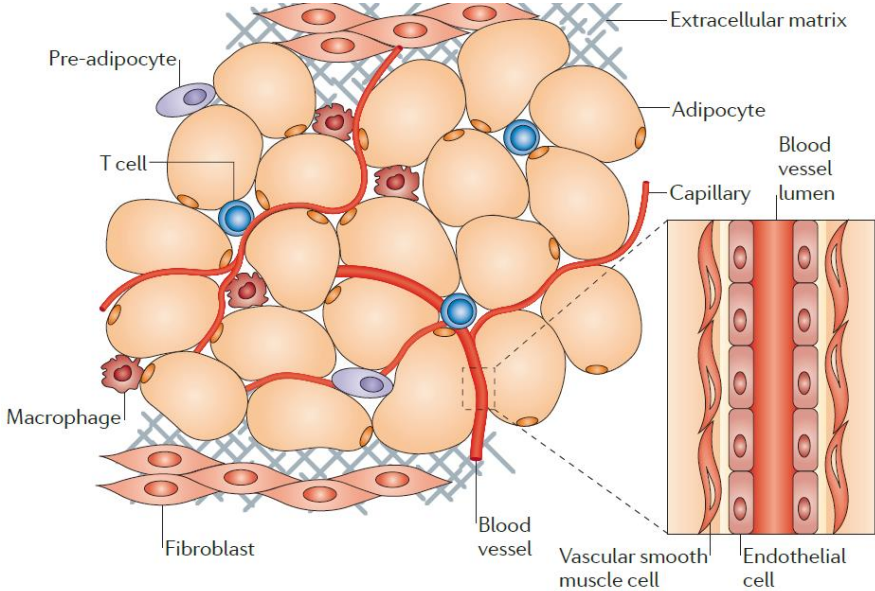


https://en.wikipedia.org/wiki/TOFI#/media/File:Variation_in_visceral_fat_in_men_with_the_same_waist_circumference.jpg

Karpe F, Pinnick KE: **Biology of upper-body and lower-body adipose tissue—link to whole-body phenotypes.** *Nat Rev Endocrinol* 2014, **11**:90–100.

Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018. doi:10.1016/S2213-8587(18)30137-2.

Heterogenita tukové tkáně



Valencak, T.G., Osterrieder, A. & Schulz, T.J., 2017. Sex matters: The effects of biological sex on adipose tissue biology and energy metabolism. *Redox biology*, 12(April), pp.806–813.

Tilg H, Moschen AR: **Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity.** *Nat Rev Immunol* 2006, 6:772–783.

Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K: **Adipokines in inflammation and metabolic disease.** *Nat Publ Gr* 2011, 11:85–97.

Alzheimerova choroba

neurodegenerativní onemocnění mozku, **nejčastější příčina demence**, 90% případů se vyskytuje sporadicky,

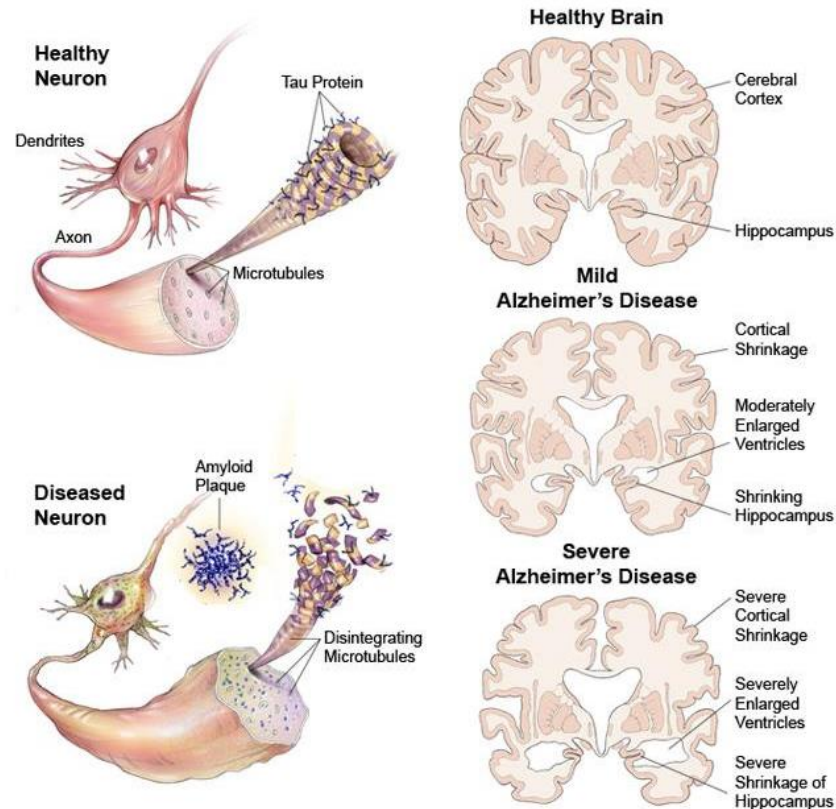
role polymorfismu ApoE ε4

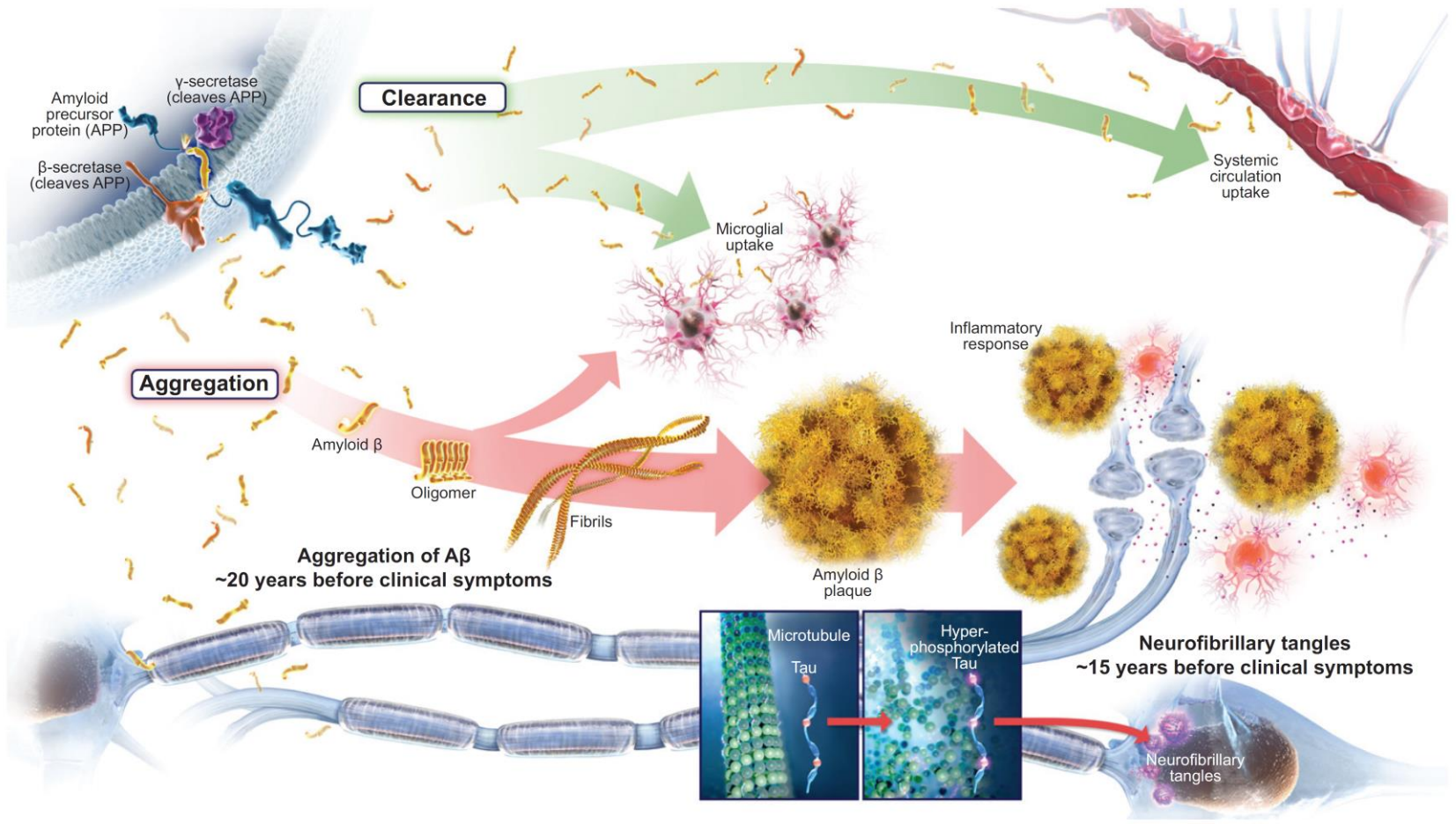
u familiární formy mutace např. v PSEN1 a PSEN2 (podjednotky enzymu štěpící **amyloid precursor protein, APP**)

Molekulární mechanismus nejasný: pravděpodobná role produktů metabolismu APP a vznik **amyloidních plaků**,

abnormální fosforylace proteinu Tau (**neurofibrilární klubíčka**)

častý výskyt AD u Downova syndromu (trisomie 21. chromosomu => extra kopie APP)





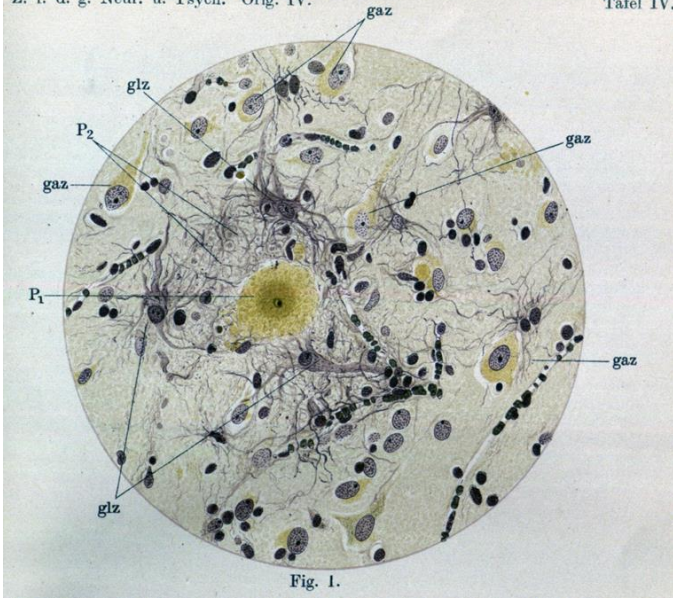
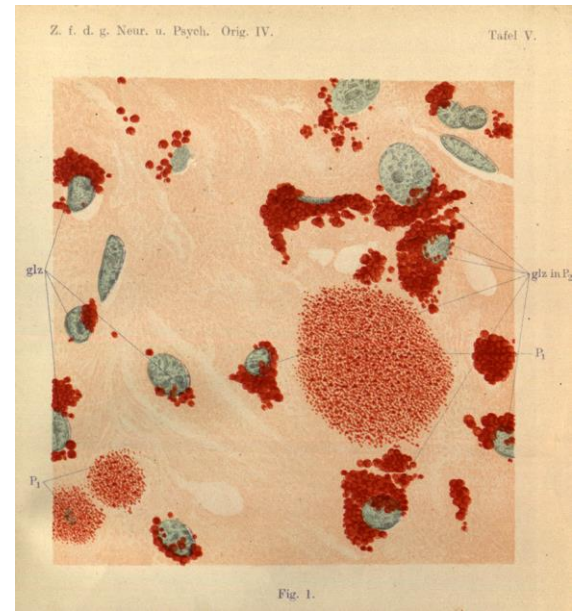
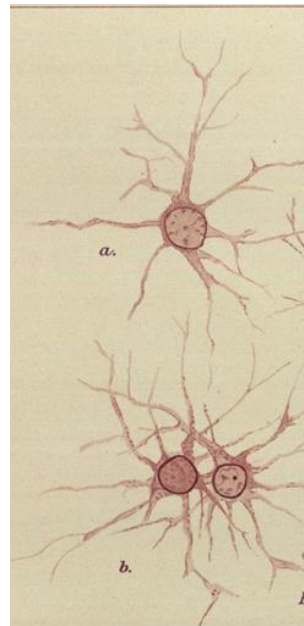
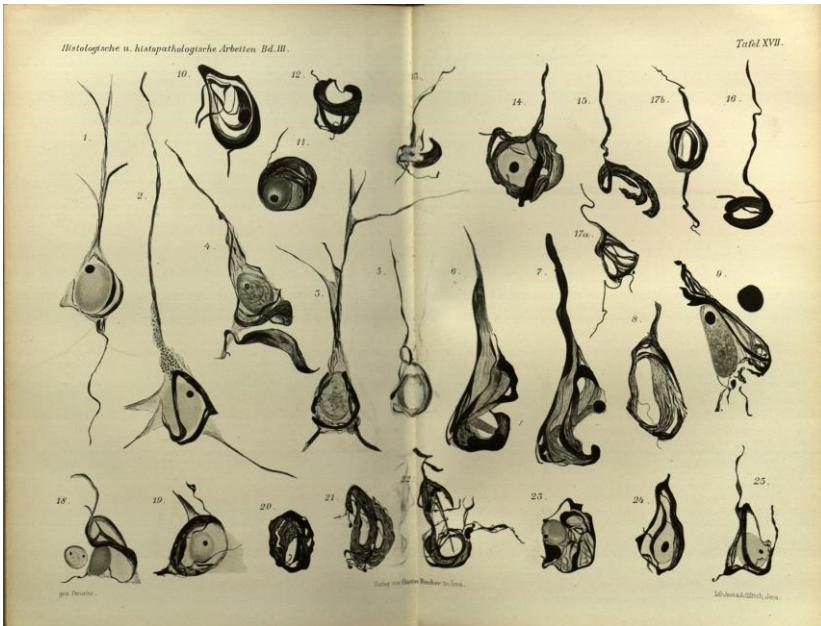
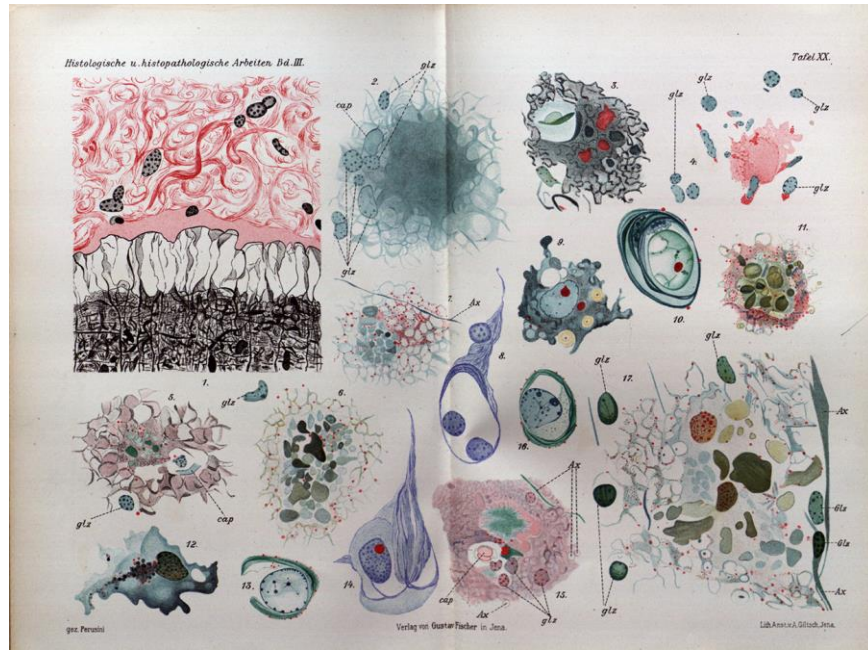


Fig. 1.



AD a výživa

MIND diet (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay)

Rostliná strava a omezený přísun nasycených tuků a důraz na listovou zeleninu a bobule (+ víno)

➡ nižší incidence AD, zpomalení kognitivních deficitů spojených se stářím (i bez AD)

MIND diet component servings and scoring

	0	0.5	1
Green Leafy Vegetables ^a	≤2 servings/wk	> 2 to <6/wk	≥6 servings/wk
Other Vegetables ^b	<5 serving/wk	5 – <7 wk	≥1 serving/day
Berries ^c	<1 serving/wk	1 /wk	≥2 servings/wk
Nuts	<1/mo	1/mo – <5/wk	≥5 servings/wk
Olive Oil	Not primary oil		Primary oil used
Butter, Margarine	>2 T/d	1–2 /d	<1 T/d
Cheese	7+ servings/wk	1–6 /wk	< 1 serving/wk
Whole Grains	<1 serving/d	1–2 /d	≥3 servings/d
Fish (not fried) ^d	Rarely	1–3 /mo	≥1 meals/wk
Beans ^e	<1 meal/wk	1–3/wk	>3 meals/wk
Poultry (not fried) ^f	<1 meal/wk	1 /wk	≥2 meals/wk
Red Meat and products ^g	7+ meals/wk	4–6 /wk	< 4 meals/wk
Fast Fried Foods ^h	4+ times/wk	1–3 /wk	<1 time/wk
Pastries & Sweets ⁱ	7+ servings/wk	5 – 6 /wk	<5 servings/wk
Wine	>1 glass/d or never	1/mo – 6/wk	1 glass/d
TOTAL SCORE			15

AD a výživa II

kurkumin ➡ nízký výskyt AD v Indii, protizánětlivý, antioxidant, studie na zvířecích modelech, double blind, randomized, placebo controlled studie u pacientů = bez signifikantního efektu

vitamíny E, C, A, B12, selen, zinek ➡ double blind, randomized, placebo controlled studie u pacientů = bez efektu

kofein, čokoláda, alkohol ➡ možný pozitivní efekt?

terapeutický program metabolic enhancement for neurodegeneration (**MEND**)

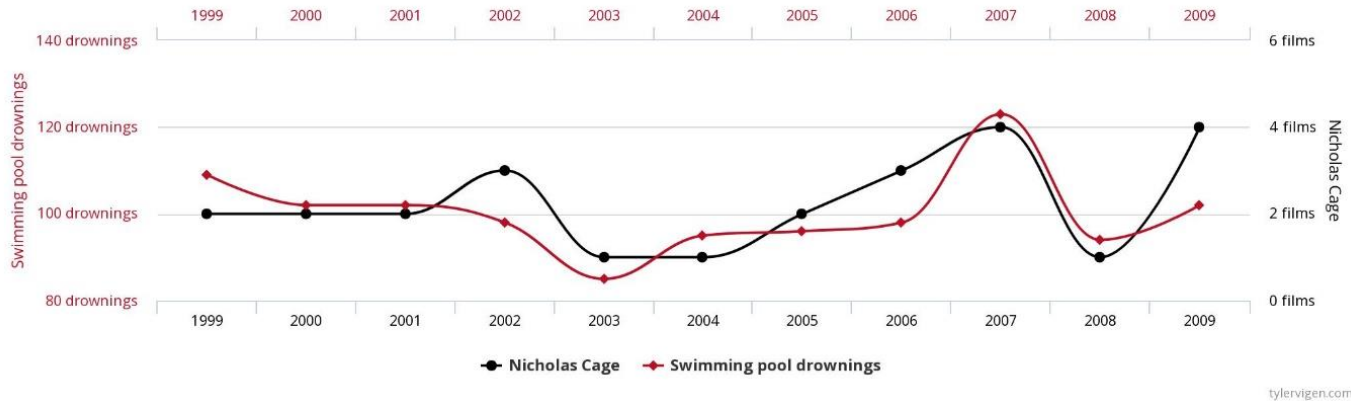
⇒ součástí protokolu je i úprava jídelníčku a suplementace vitamíny

⇒ 10 pacientů s AD, všichni zlepšení

⇒ **kontroverze**

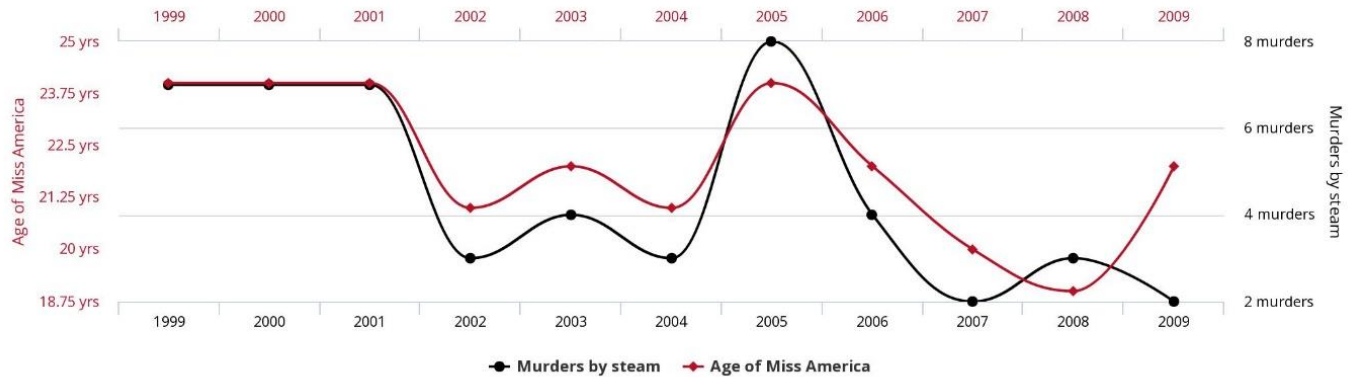
Korelace neimplikuje kauzalitu

Number of people who drowned by falling into a pool correlates with Films Nicolas Cage appeared in



tylervigen.com

Age of Miss America correlates with Murders by steam, hot vapours and hot objects



tylervigen.com