

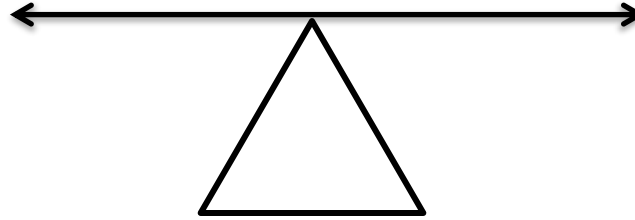
# REGULACE PŘÍJMU POTRAVY A VÝŽIVOVÉHO STAVU

**Petr Babula**

**MUNI  
MED**

**Poděkování: prof. MUDr. Marie Nováková, Ph.D. (některé převzaté slajdy)**

**PŘÍJEM**



**VÝDEJ**

**CENTRUM SYTOSTI**



**CENTRUM HLADU**

(trvale aktivní)

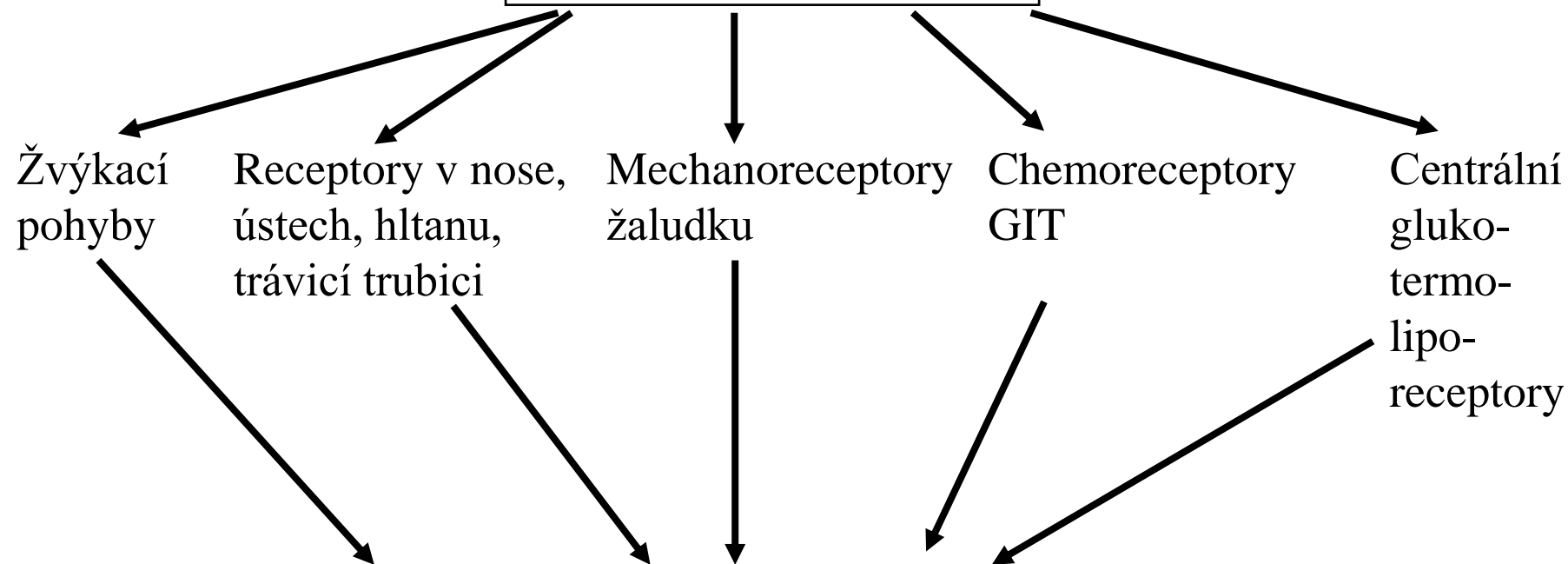
ncl. ventromedialis v hypothalamu

laterální hypothalamus

(jádro pod fasciculus telencephalicus medialis)

# VZNIK POCITU SYTOSTI

## PŘÍJEM POTRAVY



**ZPRACOVÁNÍ INFORMACÍ V CNS**  
(CENTRUM SYTOSTI = ncl. ventromedialis v hypotalamu)

**PRERESORPTIVNÍ SYCENÍ**

**SYTOST**

**RESORPTIVNÍ SYCENÍ**

# VZNIK POCITU HLADU

## SNÍŽENÝ PŘÍJEM POTRAVY

Hladové  
kontrakce  
žaludku

Snížená  
dostupnost  
glukózy

Snížení  
produkce tepla

Změny lipidového  
metabolismu

Mechanoreceptory

Glukoreceptory

Vnitřní termoreceptory  
(hypotalamus)

„Liporeceptory“

**HLAD**

**KRÁTKODOBÁ REGULACE**

**DLOUHODOBÁ REGULACE**

Kompenzace dietních chyb

# REGULACE PŘÍJMU POTRAVY

## HYPOTÉZA:

1. Lipostatická – *množství energetických zásob (tuková tkáň)*
2. H. střevních peptidů – *význam střevních peptidů*
3. Glukostatická – *kolísání glykémie*
4. Termostatická – *vnitřní receptory, pokles produkce tělesného tepla*

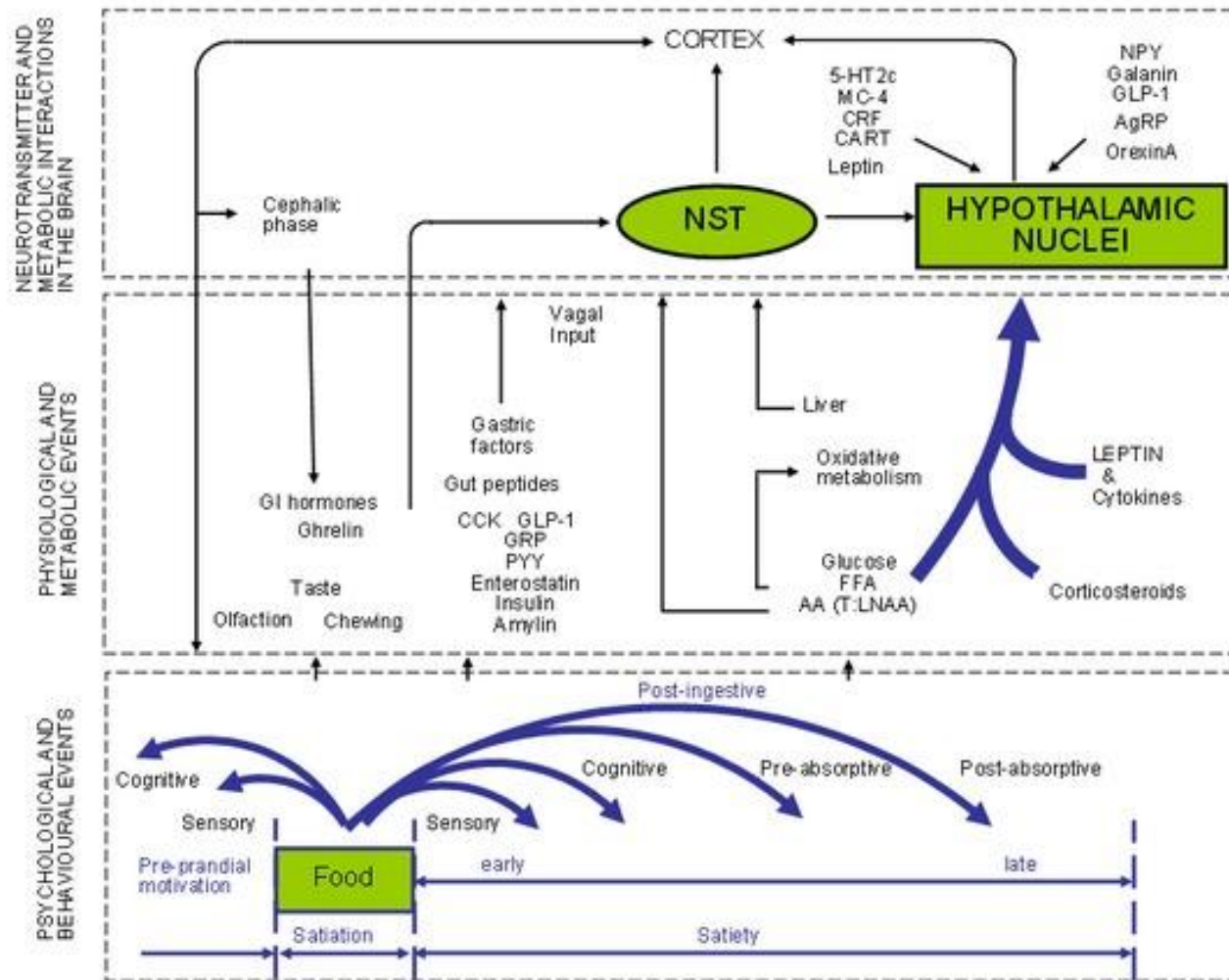


Diagram showing the expression of appetite as the relationship between three levels of operations: the behavioral pattern, peripheral physiology and metabolism, and brain activity. PVN, paraventricular nucleus; NST, nucleus of the tractus solitarius; CCK, cholecystokinin; FFA, free fatty acids; T: LNAA, tryptophan: large neutral amino acids (See (4) for detailed diagram).

## **OREXIGENNÍ FAKTORY**

- Neuropeptid Y
- Orexin A a B (hypocretin 1 a 2)
- Hormon koncentrující melanin
- ARP (agouti-related peptide)
- Ghrelin (lenomorelin) – tzv. hormon hladu (sekrece z „prázdného“ žaludku)
- Insulin
- Cukry (fruktóza)

## **ANOREXIGENNÍ FAKTORY**

- POMC – pouze MC4-R!
- CRH (kortikoliberin)
- CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript)
- Peptid YY (pankreatický peptid; L-buňky v ileum a kolon, tlumí žaludeční motilitu, zvyšuje resorpci)
- CCK (cholecystokinin)
- glukagon

**LÉKY !!!**

# LEPTIN (ob-protein) – *ob* gen

Secernován adipocyty do krve

Vazebné proteiny

Účinek na CNS (regulace tělesné hmotnosti a stálosti tukové hmoty těla)

- Sérové hladiny mají pulzativní a diurnální charakter
- Forma volná a vázaná (v séru)
- HUBENÍ LIDÉ MAJÍ 2x VÍCE VÁZANÉ FORMY NEŽ OBÉZNI
- LEPTINOVÁ REZISTENCE: často u obézních s inzulínovou rezistencí

**RECEPTORY** z rodiny cytokinů (Ob)

- **Periferní** (gonády)
- **Centrální** (hypotalamus, hypofýza)

Transdukční systém není doposud plně objasněn.

**ADAPTACE NA HLADOVĚNÍ**

**Moduluje expresi genů pro estrogeny.**

**Regulace obezity leptinem zprostředkována NPY a MSH.**

**Leptin řídí zásoby tělesného tuku** koordinací příjmu potravy, metabolismu, autonomního nervstva a energetické rovnováhy.





**FIGURE 1.** Figure 1. An *ob/ob* mouse bearing a homozygous mutation of the *Lep* gene (right), and its normal sibling (left). Figure reprinted by permission from Macmillan Publishers LTD from R.L. Leibel (2008) *Int. J. Obes.* 32, S98. Copyright 2008.

TUKOVÁ TKÁŇ

LEPTINOVÁ REZISTENCE

ÚBYTEK HMOTNOSTI

PŘÍRŮSTEK HMOTNOSTI

- LEPTIN

+ LEPTIN

HYPOTALAMUS

HYPOTALAMUS

NPY

MSH

NPY RECEPTOR (Y1, Y2, Y5)

MSH RECEPTOR

deriváty POMC (MC4-R)

ODPOVĚĎ NA HLADOVĚNÍ

ODPOVĚĎ NA OBEZITU

+ Příjem potravy

- Příjem potravy (CRH)

- Reprodukce

- Teplota

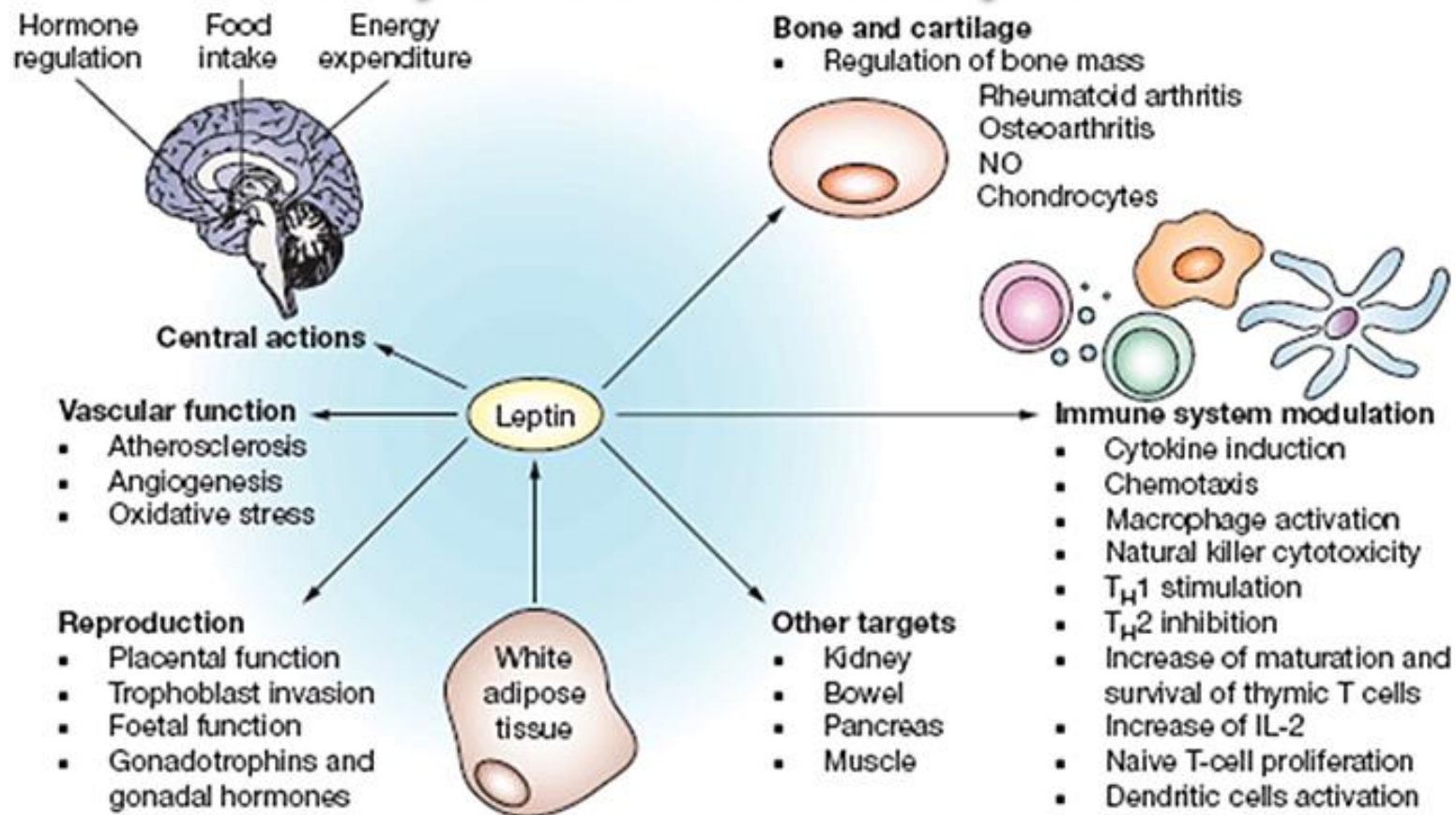
- Výdej energie

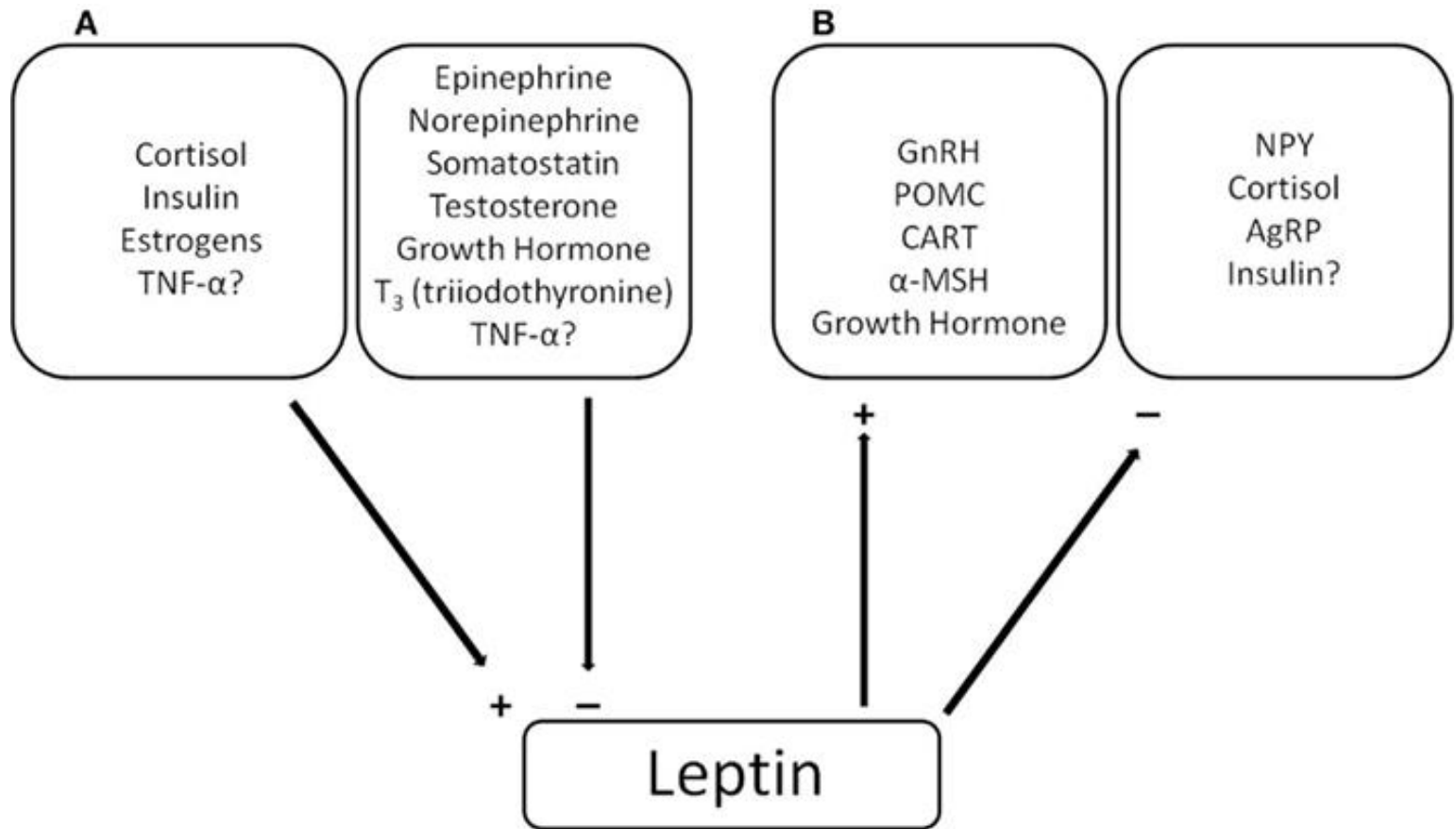
+ Výdej energie

PARASYMPATICKÁ  
AKTIVITA

SYMPATICKÁ  
AKTIVITA

# Importance Of Leptin





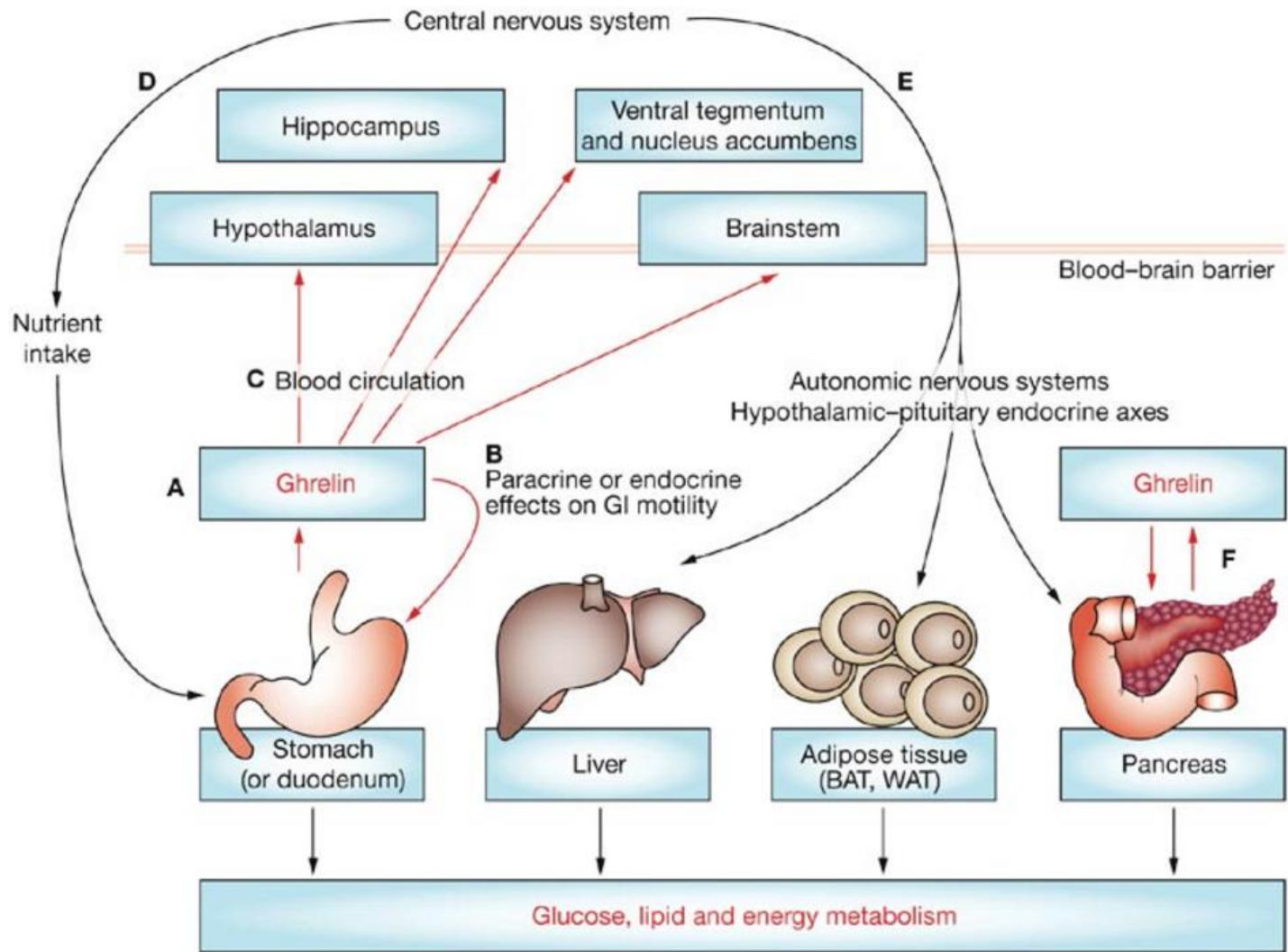
# Neuropeptid Y

- Antagonistický efekt k leptinu
- - motilita + sekrece (žaludek, pankreas)
- Skupina peptidů
  - peptid YY – ileum, tlusté střevo (-)
  - pankreatický polypeptid (PP)
  - nejen příjem potravy!
    - cirkadiální rytmy
    - kognitivní funkce
    - modulace synaptické plasticity
    - procesy stárnutí?
    - abusus alkoholu



# Ghrelin

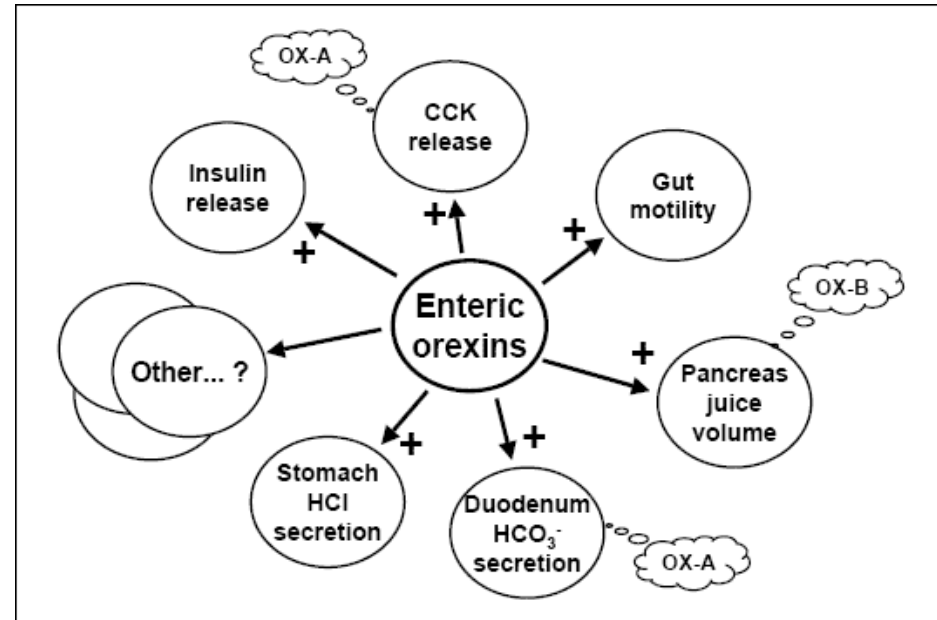
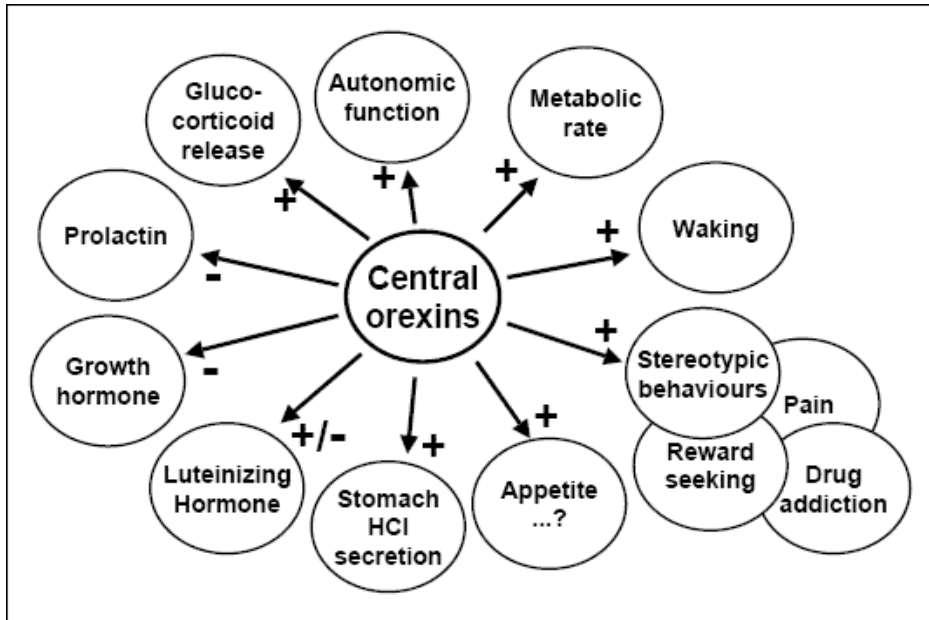
- Zejména endokrinní buňky fundu žaludku (ale i jinde!) – interdigestivní fáze
- Signalizace „prázdného žaludku“ – aktivace pocitu hladu
- Změna vnímání náplně žaludku (mechanoreceptory)
- Protekce GIT (protizánětlivé účinky)
- Anabolické procesy spojené s příjmem potravy?
- Vliv na endoteliální funkce?
- Inhibice sekrece GnRH
- CNS: učení a paměť, délka spánku



**Figure 1. The effects of ghrelin on the CNS, and subsequent glucose, lipid and energy metabolism.**

(A) Ghrelin is secreted mainly by the stomach, and can (B) have paracrine or endocrine effects on GI motility or (C) circulate in the blood and act on CNS growth hormone secretagogue receptors (GHS-Rs) inside and outside the blood-brain barrier. Known target areas in the CNS include the hypothalamus, the ventral tegmentum and nucleus accumbens, the hippocampus and GHS-R populations in the brainstem area. The actions of ghrelin in the CNS contribute (D) to the control of food intake and (E) co-regulate tissue-specific cellular pathways in the periphery, thereby governing glucose, lipid and energy metabolism. Control of peripheral metabolism by ghrelin and the CNS is mediated by the autonomic nervous system as well as the hypothalamic-pituitary endocrine axes. Apart from in the stomach, ghrelin is produced in a variety of peripheral tissues, although to a very low extent. (F) Paracrine ghrelin secretion from pancreatic cells might, however, be of importance for the inhibition of insulin secretion from  $\beta$  cells as well as for  $\beta$ -cell viability. Abbreviations: BAT, brown adipose tissue; CNS, central nervous system; GI, gastrointestinal; WAT, white adipose tissue.

# Orexin A a B

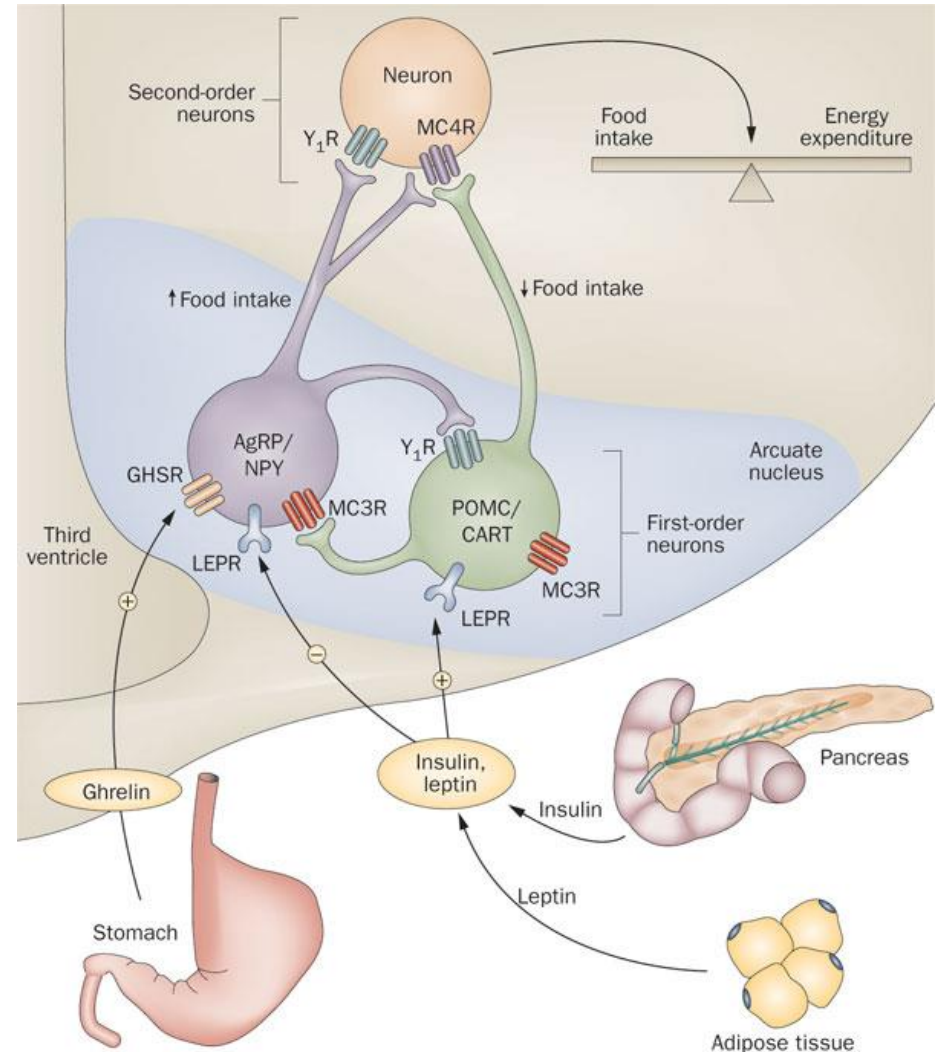


- Energetický metabolismus – příjem potravy
- také: kontrola spánku/bdění, funkce v GIT a kardiovaskulárním systému
- Významné modulátory endokrinních funkcí?
- Rytmicita některých procesů (Glu-játra)
- Termogeneze – hypo-/hypertermie, zejména s ohledem na spánek
- Narkolepsie
- Neuropsychiatrická onemocnění



# ARP - agouti-related peptide

- Ventromediální část nucleus arcuatus - koexprese s NPY
- I jiné tkáně (nadledviny, plíce, ledviny, varlata, atd.)
- Receptory pro melanokortin (3, 4)
- Výrazně orexigenní + snížení metabolismu a výdeje energie
- ! Jeden z nejsilnějších *dlouhodobých* orexigenních faktorů
- + ACTH
- - tyreoliberin



# Galanin

- Orexigenní – CNS + GIT (duodenum, žaludek, ileum, colon)
- Nocicepce, regulace spánku/bdění, regulace příjmu potravy a některých kognitivních funkcí
- Význam u některých chorob (neurodegenerativní) a u poškozené nervové tkáně
- Diabetes typu 2 (inzulínová rezistence)

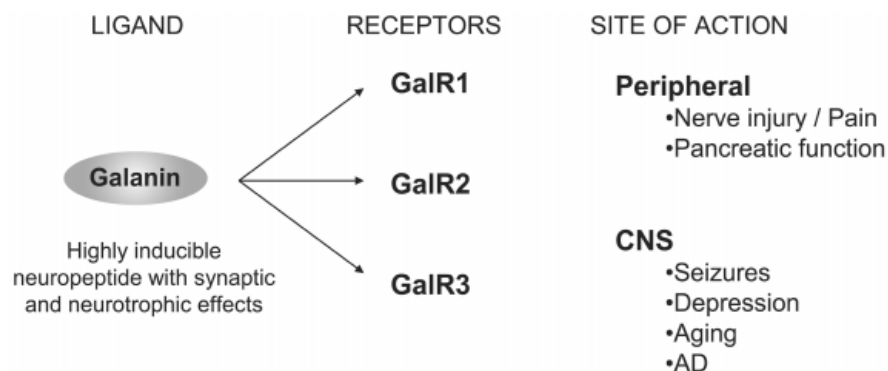


Fig. 1. Galanin is a highly inducible neuropeptide, mediating its synaptic and neurotrophic effects via three G-protein coupled receptors, GalR1-3. Galanin and its receptors show a widespread distribution, both in the central and the peripheral nervous system and galanin has shown to play a role in several physiological functions such as nerve injury, nociception, pancreatic functions, cognition, mood regulation, aging, AD and seizures. Regionally specific expression of the galanin receptors are suggesting different physiological roles.

# Cukry – fruktóza

## - Mechanismus závislý na dostupnosti ATP

Glucose  $\rightarrow$   $\uparrow$ [ATP]  $\rightarrow$   $\downarrow$ [AMP]  $\rightarrow$  dephospho-AMPK  $\rightarrow$   
(inactive)

dephospho-ACC  $\rightarrow$   $\uparrow$ [malonyl-CoA]  $\rightarrow$   $\downarrow$  food intake.  
(active)

In contrast to the anorexigenic effect of centrally administered glucose, fructose exerts an orexigenic effect (ref. 8 and Fig. 7).

PNAS

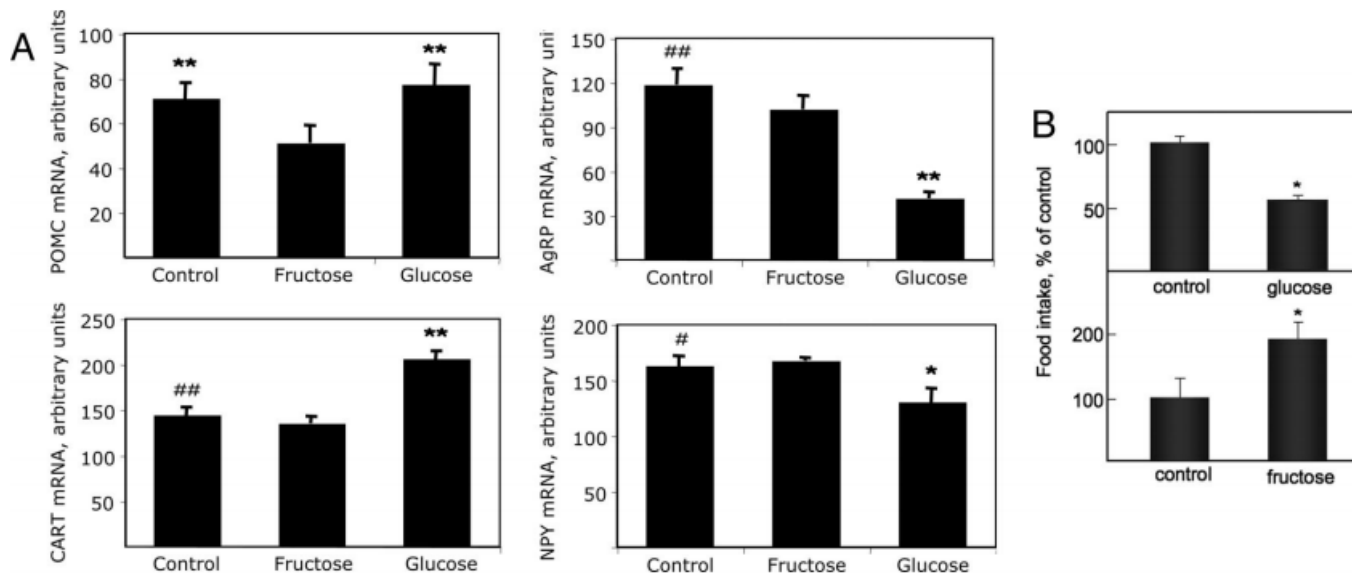
### Differential effects of central fructose and glucose on hypothalamic malonyl-CoA and food intake

Seung Hun Cha<sup>a</sup>, Michael Wolfgang<sup>a</sup>, Yuka Tokutake<sup>a</sup>, Shigeru Chohnan<sup>b</sup>, and M. Daniel Lane<sup>a,1</sup>

<sup>a</sup>Department of Biological Chemistry, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21205, and <sup>b</sup>Department of Bioresource Science, College of Agriculture, Ibaraki University, Ibaraki 300-0293, Japan

Contributed by M. Daniel Lane, September 18, 2008 (sent for review September 2, 2008)

The American diet, especially that of adolescents, contains highly palatable foods of high-energy content and large amounts of AMP kinase (AMPK), a drop in AMP level causes the dephospho-



**Fig. 7.** Effect of i.c.v. injection of fructose and glucose on neuropeptide mRNA expression and food intake. Food-deprived mice were given i.c.v. injections (400  $\mu$ g/2  $\mu$ l) of fructose or glucose ( $n = 4$  mice per group). (A) After 10 min hypothalami were removed, RNA was isolated, and mRNA content was determined as described (9, 16). \*\*,  $P < 0.01$ ; \*,  $P < 0.05$  versus fructose; ##,  $P < 0.01$ ; #,  $P < 0.05$  versus glucose. (B) Mice were given access to food and food intake measured over the next 30 min ( $n = 4$  mice per group). \*,  $P < 0.01$  versus control.

# CART - Cocaine- and amphetamine-regulated transcript

- Název?
- Nejen hypothalamus (také např. GIT)
- Systém odměny, nálada, stress, endogenní psychostimulant
- Pocity úzkosti ve vztahu k návykovým látkám?
  
- Stimulace metabolismu tuků směrem k mobilizaci tuků
  - mRNA signifikantně zvýšena u jedinců s vysokým obsahem tuků v potravě
  - Zvýšení rovněž i u obézních jedinců
  - Úzký vztah k leptinu (pozitivní korelace)

# CCK

- Zpětnovazebná kontrola GIT
  - Krátkodobá inhibice vyprazdňování žaludku a sekrece HCl
  - Stimulace sekrece pankreatické šťávy a žluče
  - Anorexigenní efekt – efektivní trávení?
- CCK receptory v mozku (CCK-A/B) – area postrema
- Periferní CCK receptory (CCK-A)
- CCK-B antagonisté a potlačení pocitu sytosti
- Další specifické funkce, např. ve vztahu k inzulínu (transport přes HEB)

# STAV VÝŽIVY - VYŠETŘOVACÍ METODY

## METODY ANTROPOMETRICKÉ

Inspekce

Tělesná hmotnost (kg)

BMI

Obvod pasu, poměr pas-boky

Určení procenta tělesného tuku (kaliper, impedanční metoda, densitometrie, CT)

Určení ATH (aktivní tělesná hmotnost, %, vážení pod vodou)

Měření objemu velkých svalových skupin

## METODY BIOCHEMICKÉ

Celková dusíková bilance

Odpad dusíku močí

Stanovení plazmatických hladin bílkovin

Inkorporace AMK

Určení prealbuminů, transferinu

Vylučování vitamínů nebo jejich metabolitů

## METODY IMUNOLOGICKÉ



# VÝŽIVA

RACIONÁLNÍ

ZVLÁŠTNÍ VÝŽIVOVÉ SMĚRY

HLEDISKO: evoluční  
náboženské  
historické

## POŽADAVKY RACIONÁLNÍ VÝŽIVY

- Kvantitativní
- Kvalitativní
- Nadstavbový
- Estetický
- Ekonomický

Esenciální složky potravy:

AMK, MK, stopové prvky



Aspekt výživových zvyklostí: kulturně-historický  
sociálně-ekonomický

# OBEZITA (OTYLOST)

Patologické zvýšení tělesné hmotnosti podmíněné nadměrným hromaděním tělesného tuku a doprovázené řadou závažných komplikací.

## INCIDENCE

**2008** v ČR: **52%** populace s vyšší hmotností těla (35% nadváha, 17% obezita), nad 45 let – jen 30% populace s normální hmotností (muži – 72% vs. ženy – 60%)

**Narůstá procento obézních dětí!!! (2014: 24% hoši, 23% dívky)**

## TYPY OBEZITY:

**ALIMENTÁRNÍ (EXOGENNÍ)**  
**SEKUNDÁRNÍ, SYMPTOMATICKÁ**

## DŮVODY PŘEJÍDÁNÍ

Rodinné zvyklosti vs. GENETIKA???

Jídlo zdarma

Psychické poruchy (deprese, poruchy příjmu potravy)

Náboženské důvody

Frekvence obezity přímo úměrná stupni vzdělání





**TABLE 227-1** CLASSIFICATION OF OVERWEIGHT AND OBESITY BY BODY MASS INDEX

OBESITY CLASS		BMI KG/M <sup>2</sup>
Underweight		<18.5
Normal		18.5-24.9
Overweight		25.0-29.9
Obesity	I	30.0-34.9
Obesity	II	35.0-39.9
Extreme obesity	III	≥40

- **Genetické příčiny obezity:**
  - *LEP* gen, příslušný receptor!
  - *FTO* gen (*fused toes and other abnormalities*, diabetes 2. typu, obezita)
  - melanocortin-4 receptor (*MC4R*)
  - *TMEM18, KCTD15, GNPDA2, SH2B1, MTCH2, NEGR1*

## PROBLÉMY SPOJENÉ S OBEZITOU

1. Nepřitažlivý vzhled (společenská izolace, problémy v partnerství, problémy s vyhledáním zaměstnání)
2. Ekonomická zátěž (jedince - zvýšené výdaje za potraviny, společnosti – výdaje zdravotních pojišťoven)
3. Předčasné opotřebení kloubů (kolena, kyčle, páteř)
4. Varixy, trombózy, embolizace
5. Diabetes mellitus
6. Poruchy **lipidového** metabolismu
7. **Hypertenze**
8. **Srdeční infarkt**
9. **Mozková mrtvice**
10. Zhoubné nádory !!!!!
11. Poruchy fertility (potence, cyklu)

**+ RIZIKOVÉ CHOVÁNÍ**

***Tlustí lidé umírají dříve, mají těžší život a trpí množstvím nepříjemných chorob***

# Metabolický syndrom

## Metabolický syndrom

- jedna z nejčastějších příčin morbidity a mortality populace
- Definice
  - obvod pasu nad 102/88 cm
  - TG v plazmě na 1,7 mmol/l
  - HDL v plazmě pod 1 mmol/l
  - TK 130/85 a vyšší
  - Gly nalačno nad 6,1 mmol/l
- NAFLD (steatóza jater) je považován za jaterní manifestaci metabolického syndromu

INZULINOVÁ  
REZISTENCE

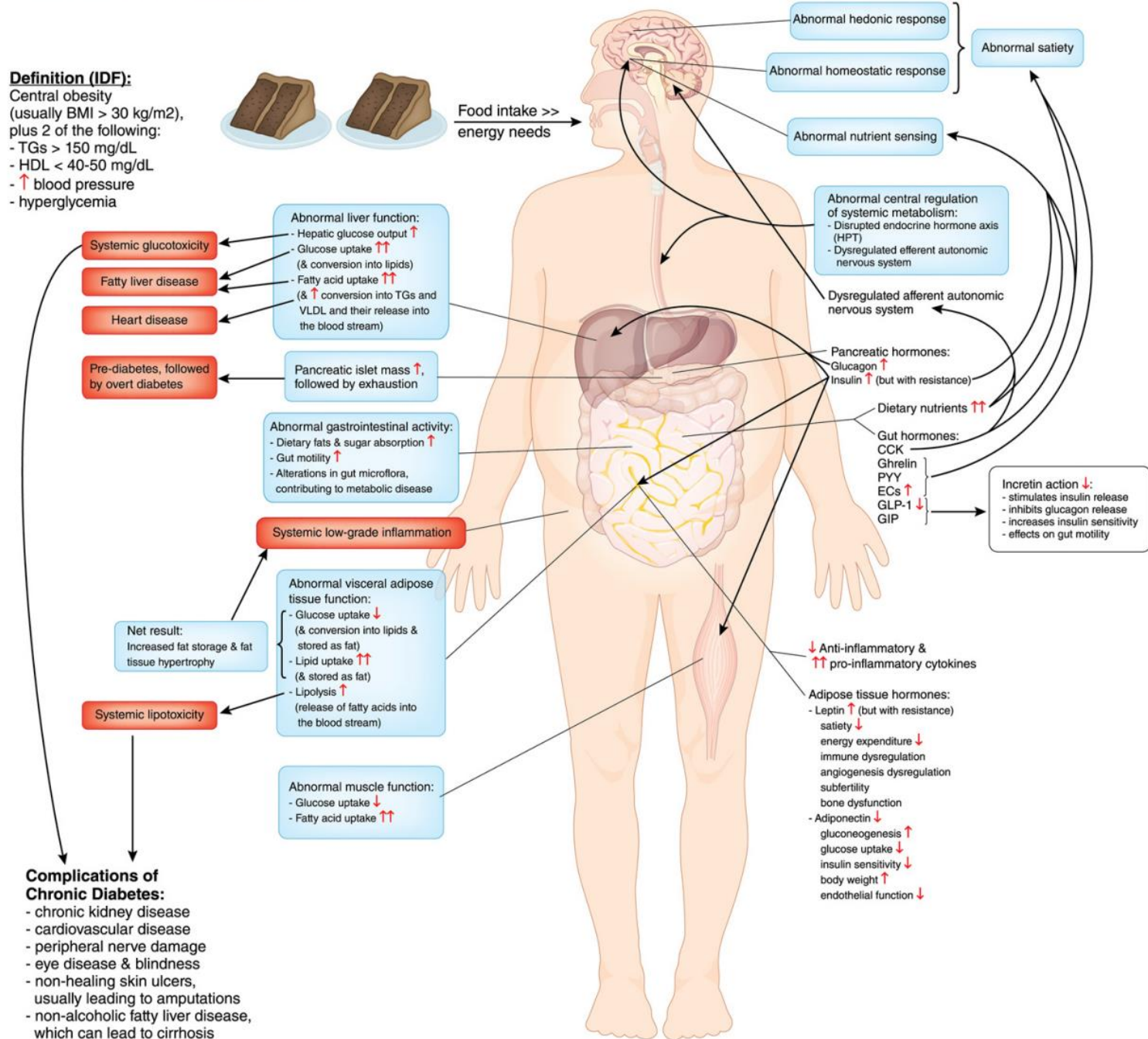


## Definition (IDF):

Central obesity  
(usually BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>),  
plus 2 of the following:  
- TGs > 150 mg/dL  
- HDL < 40-50 mg/dL  
- ↑ blood pressure  
- hyperglycemia

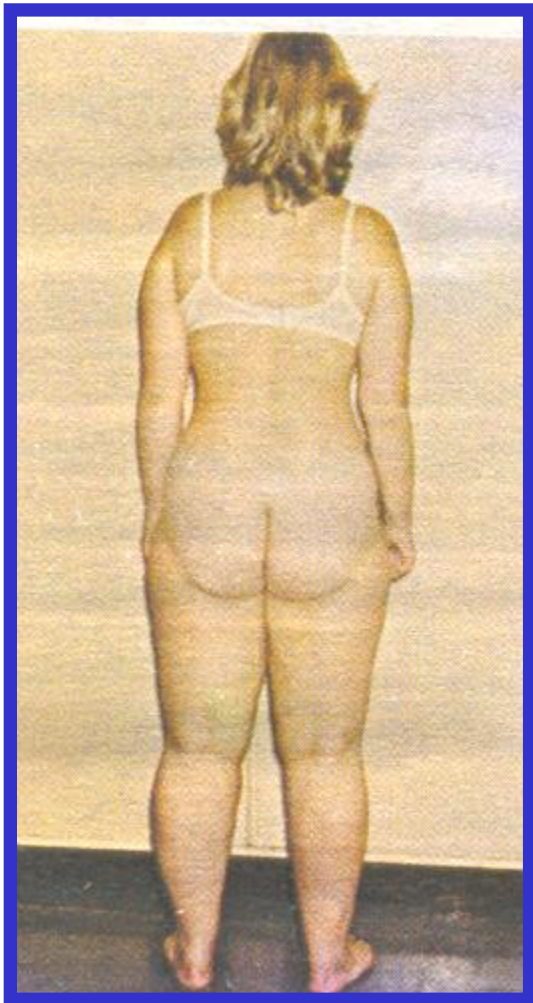


Food intake >> energy needs



# ROZLOŽENÍ TUKU

- **Difuzní** (plíživý nástup obezity)
- **Androidní** (vysoká frekvence DM – typ „jablko“)
- **Gynoidní** (typ „hruška“), zvláštní typ - steatopygie





**Madelungův límec**



**Strie**

# **SEKUNDÁRNÍ OBEZITA**

**Nejčastější příčiny:**

- **Hyperkotizolismus**
- **Mužský hypogonadismus**
- **Prolaktinom**
- **Hypotalamická obezita**

## TERAPIE OBEZITY

### 1. Omezení příjmu energie potravou

U mužů pod 11 tis.kJ/den, u žen – pod 8 tis.kJ/den

Omezit sacharidy (INZ – antilipofilický hormon), omezit lipidy (občas tukový den).

Vynechat: sůl, koření, kávu, alkohol.

### 2. Zvýšení výdeje energie pohybem

Aktivita vyvolávající zvýšení TF na 140-150/min.

Cyklické, švihové pohyby (základní gymnastika).

Omezeně plavání.

### 3. Doplnkové metody

Anorektika - farmakoterapie

Hormony štítné žlázy

Lázně

Psychoterapie

Chirurgické zásahy – BARIATRICKÁ CHIRURGIE