

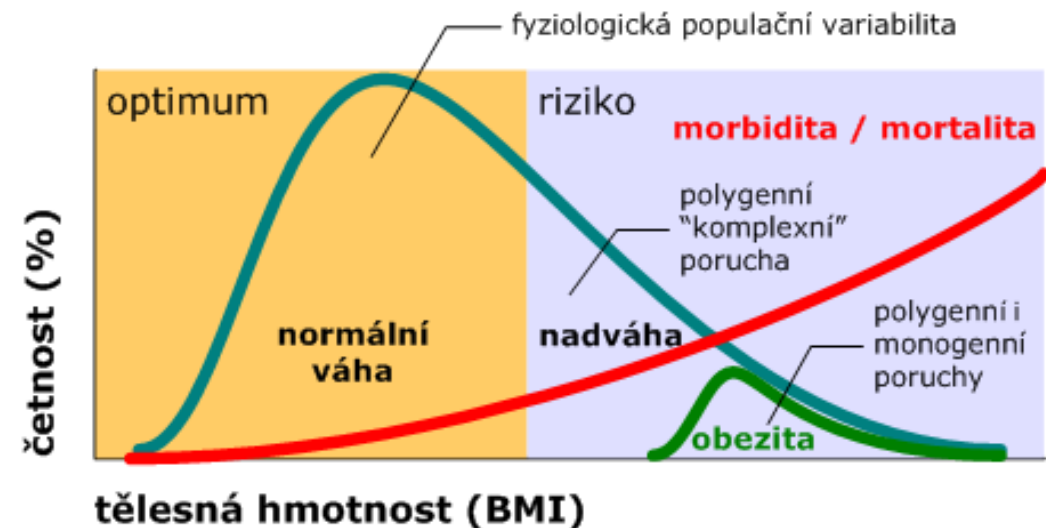
# Poruchy výživy a příjmu potravy I: patofyziologie obezity, inzulinové rezistence, koncepce metabolického syndromu

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



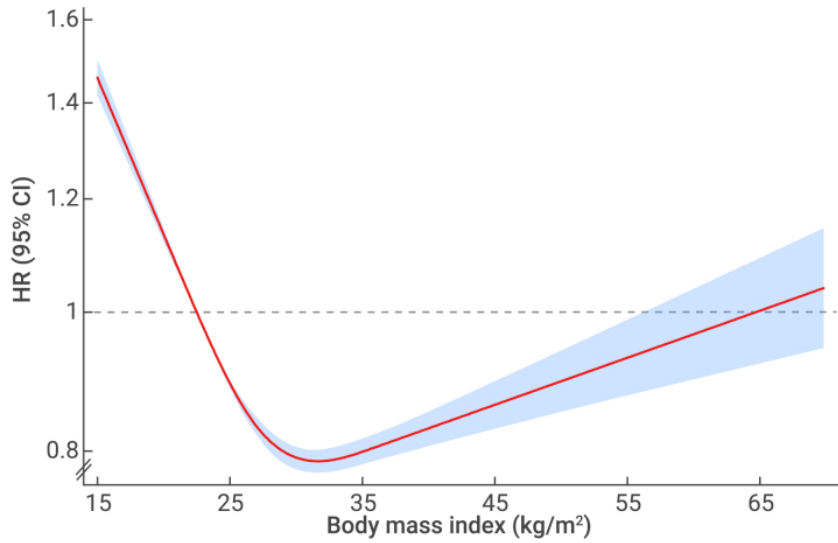
# Tělesná hmotnost

- 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 (populační optimum)
- 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
  - hypogonadismus
  - monogenní formy obezity
- nicméně naprostá většina obézních pacientů do této skupiny nespadá a trpí „běžnou“ obezitou multifaktoriálního původu



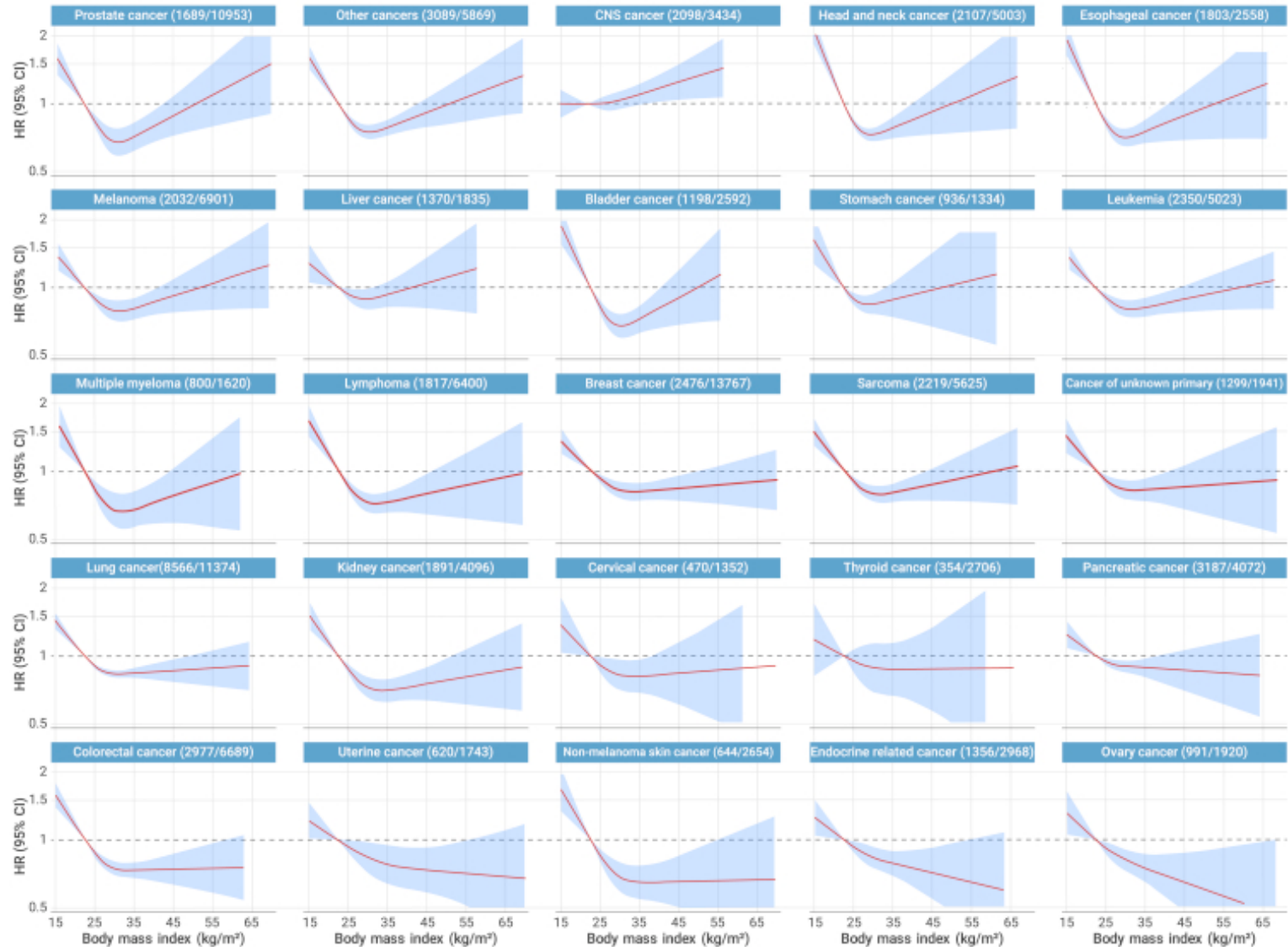
# Ale – u vybraných dg. je nadváha ochranný faktor resp. prediktor lepší prognózy

Association of peri-diagnostic BMI with all-cause mortality in cancer patients



BMI	15	20	22.5	25	30*	35	40	45	50	55	60	65	70
HR	1.46	1.13	Ref.	0.89	0.79	0.80	0.83	0.86	0.89	0.93	0.97	1.00	1.04
95% CI	(1.42-1.50)	(1.12-1.14)		(0.88-0.90)	(0.78-0.81)	(0.78-0.82)	(0.81-0.85)	(0.83-0.89)	(0.85-0.94)	(0.88-0.99)	(0.90-1.04)	(0.92-1.09)	(0.95-1.15)

podobný trend u pacientů s ESRD na dialýze, chronickým srdečním selhání, obecně geriatricí, AIDS, ...



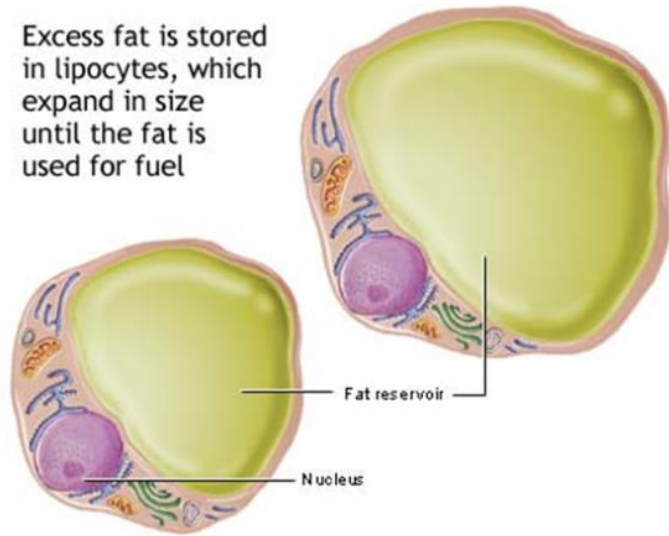
# Hodnocení tělesné hmotnosti a složení těla

- 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

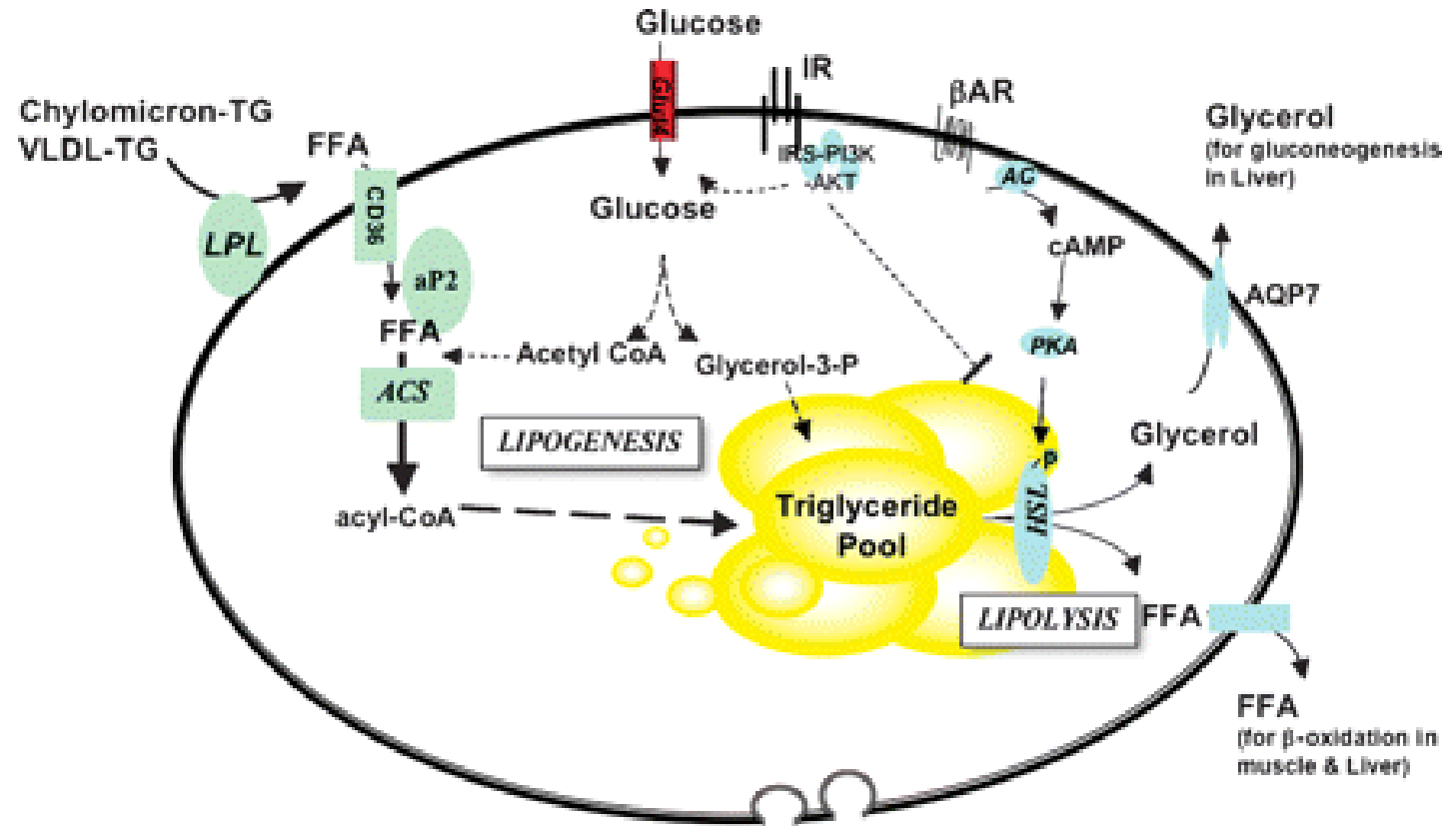
Excess fat is stored in lipocytes, which expand in size until the fat is used for fuel



- funkce adipocytů

- zásoba energie
- termoizolace
- mechanická podpora / ochrana
- **endokrinní orgán** ( $\sim 1 \times 10^9$  buněk = **největší**)

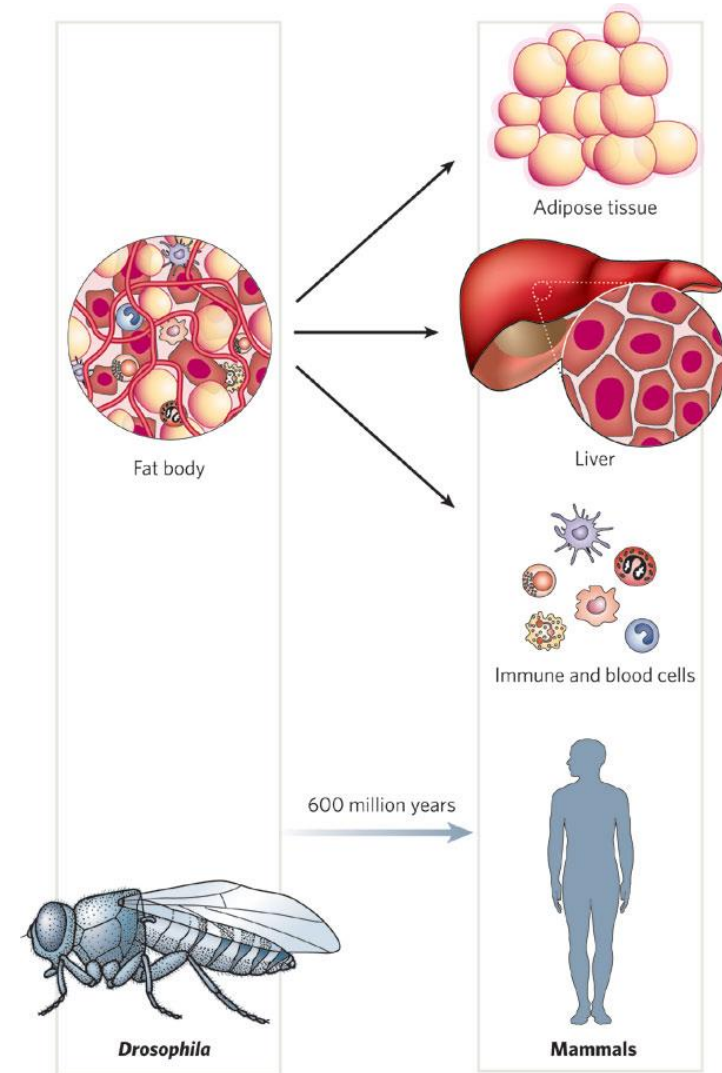
- (1) produkuje insulin-senzitizující faktory negativně korelující s počtem adipocytů (např. adiponektin)
  - **málo adipocytů (tj. zásobního tuku) = sval musí být velmi inzulin citlivý, tj. schopný využít Glc?**
- (2) insulin-rezistentní faktory pozitivně korelující s počtem adipocytů (např. rezistin)
  - **při dostatku NEFA nemusí být utilizace Glc ve svalu tak efektivní?**
- (3) prozánětlivé faktory (cytokiny, např.  $\text{TNF}\alpha$  nebo IL-6)



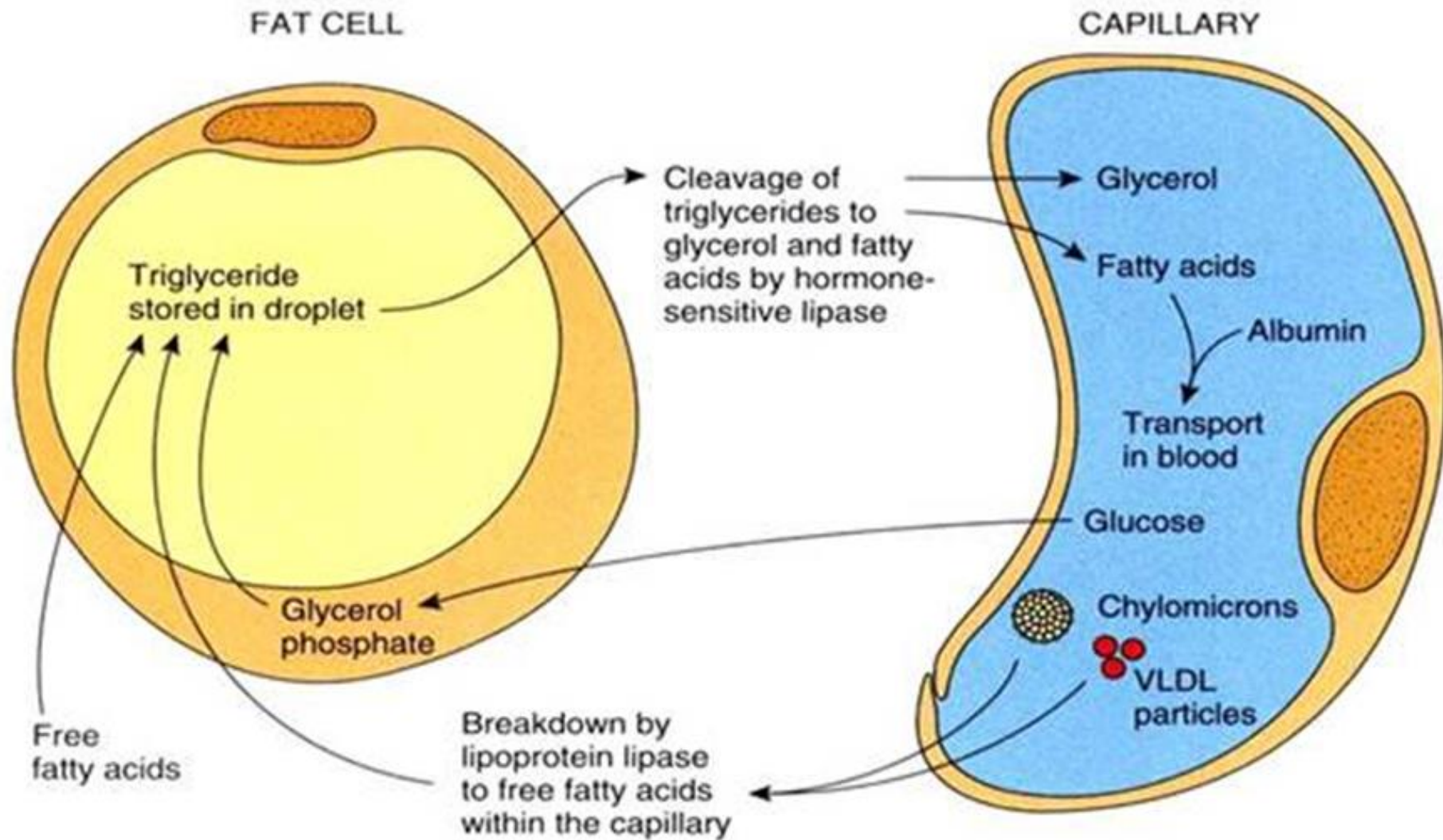
# Evoluce obezity a zánětu



- spolu se schopností střídat energii pro periodické doby nedostatku byla důležitá schopnost vypořádat se s infekcí
  - vývoj biologicky propojených systémů skladování energie a efektivity imunitní reakce
    - u nižších organizmů jednotný systém (např. tukové tělísko u hmyzu)
    - u vyšších organizmů je to 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 (materiál, zejm. proteiny, využít jako nutrienty)
  - ukládání energie → produkce humorálních faktorů v tuk. tkáni s prozánětlivým efektem → odstranění patogenů
- proto obezita vede k zánětlivému stavu (**low-grade inflammation**)

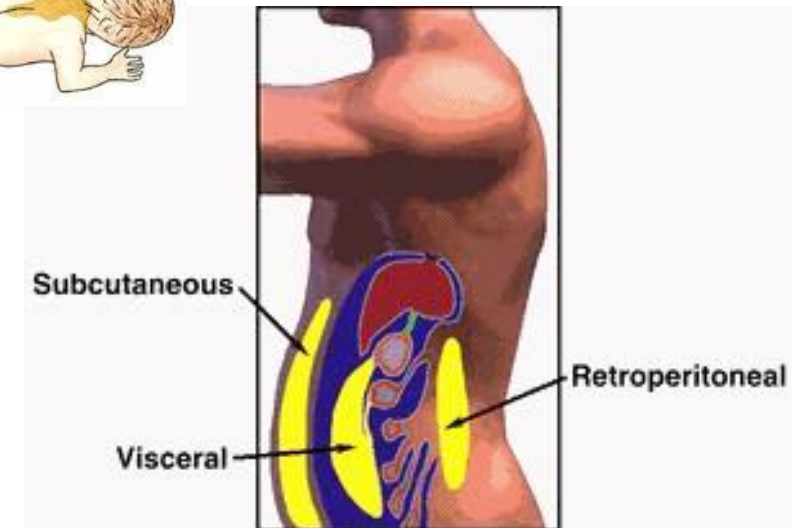
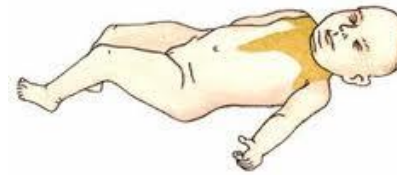


# Tvorba a utilizace tukových zásob

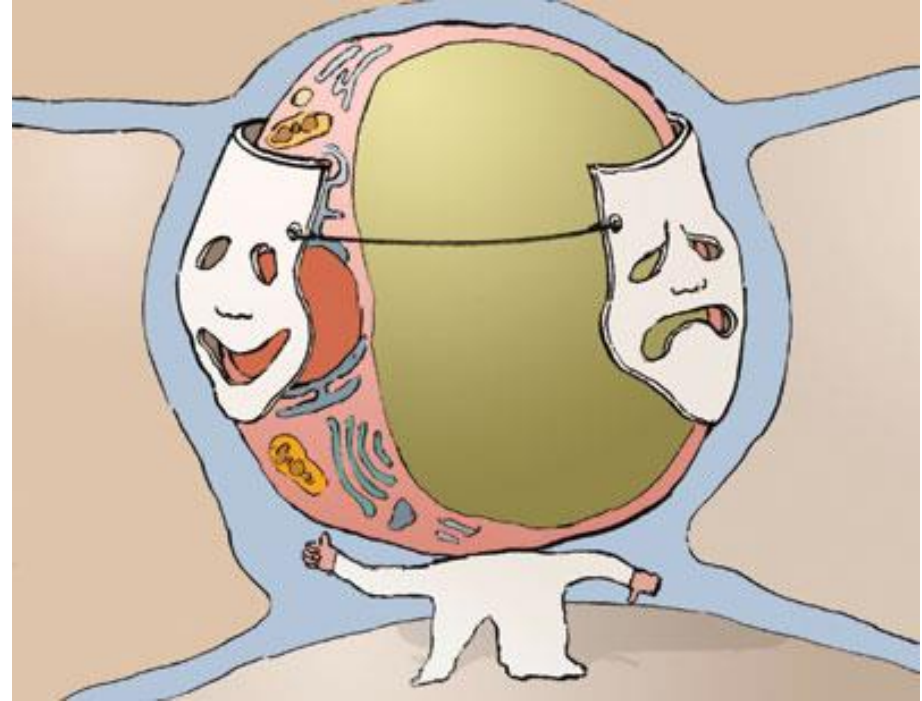


# Tuková tkáň – typy a distribuce

- (1) **"hnědá"** (BAT) – novorozenci
  - krk, záda, kolem velkých cév = termoregulace
    - mitochondriální "uncoupling" oxidace FFA a ATP syntézy
- (2) **"bílá"** (WAT) uložena
  - (a) **v podkoží** (subkutánní)
    - 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

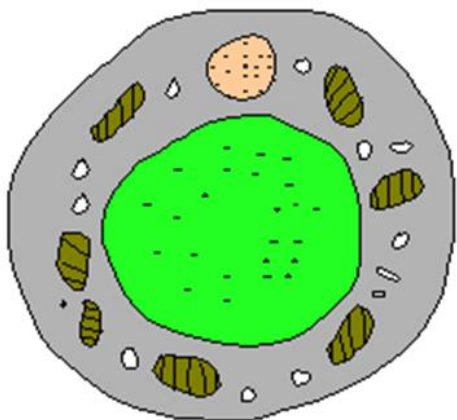




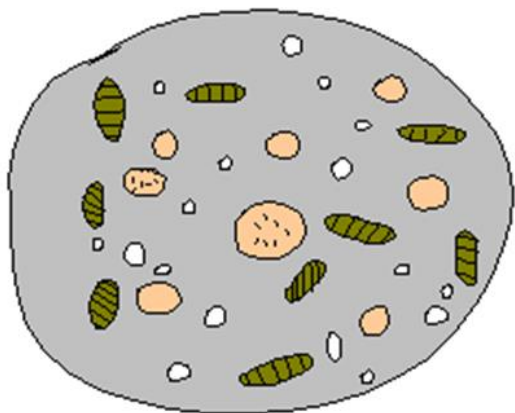


# CHARAKTERISTIKY JEDNOTLIVÝCH TYPŮ TUK. TKÁNĚ

# (1) Hnědá tuková tkáň (BAT)



white fat cell

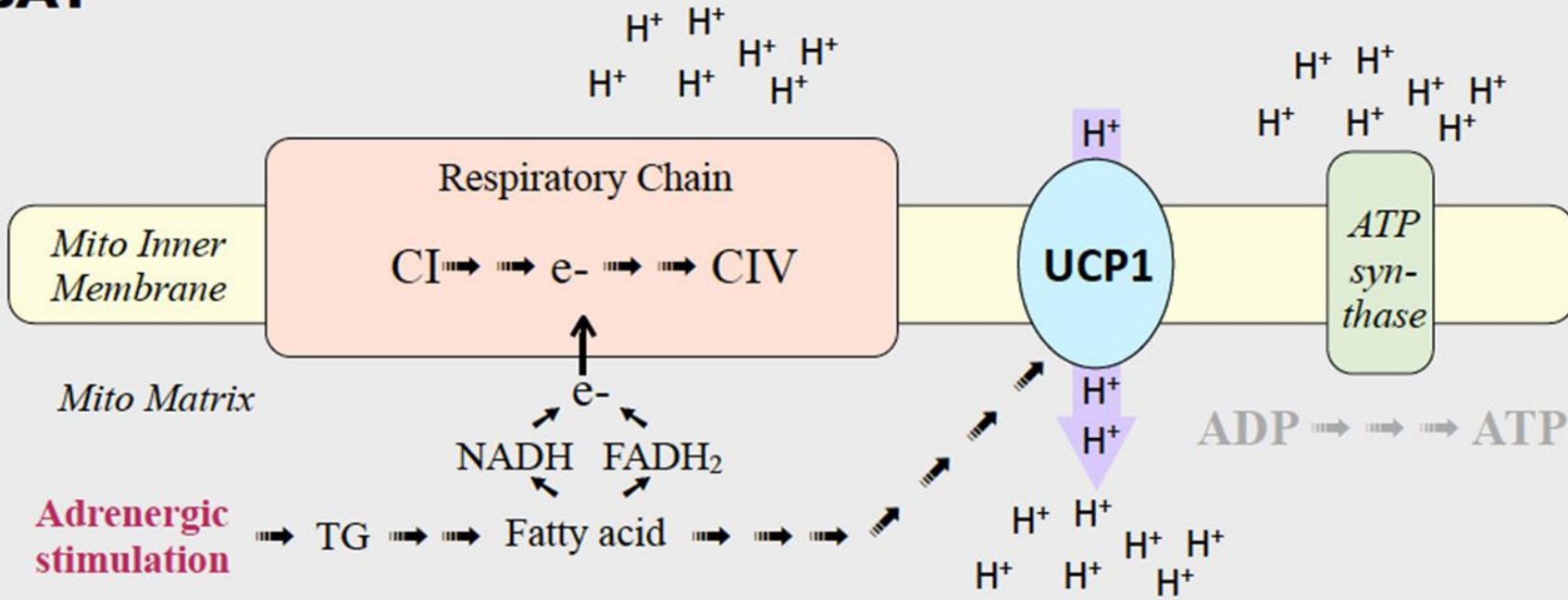


brown fat cell

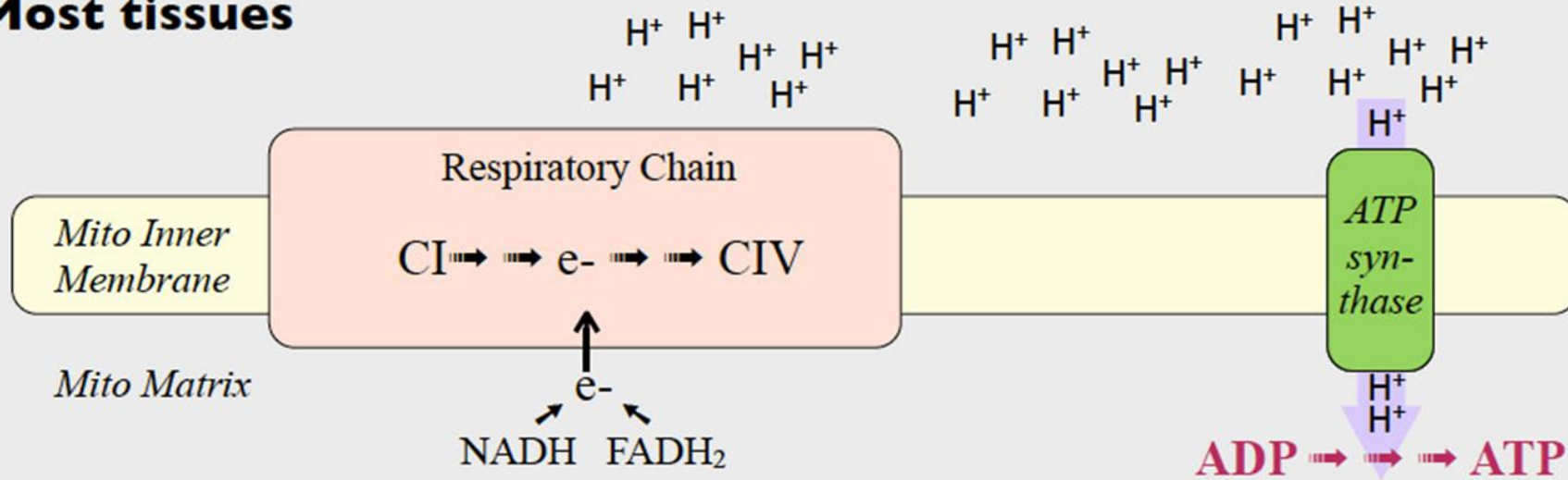
- zajišťuje netřesovou termogenezi u novorozenců a malých savců
- ale i dospělí mají stále dost metabolicky aktivní BAT!
  - rozplýlena v bílé tukové tkáni
- výchozí množství a schopnost diferenciaci nových BAT může ovlivňovat interindividuální predispozici k obezitě resp. metabol. syndromu
  - genetika?

	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

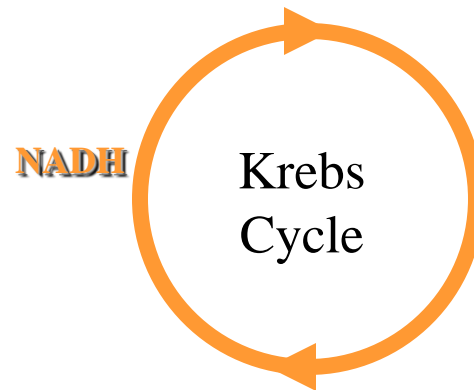
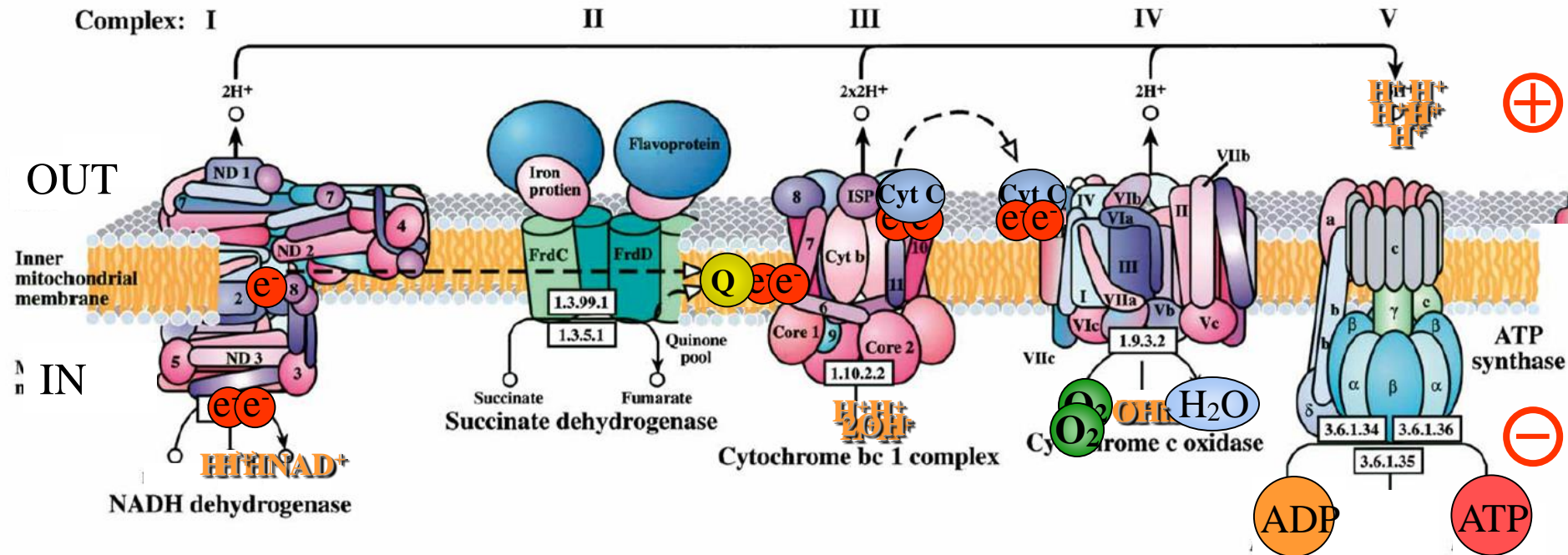
# BAT



# Most tissues

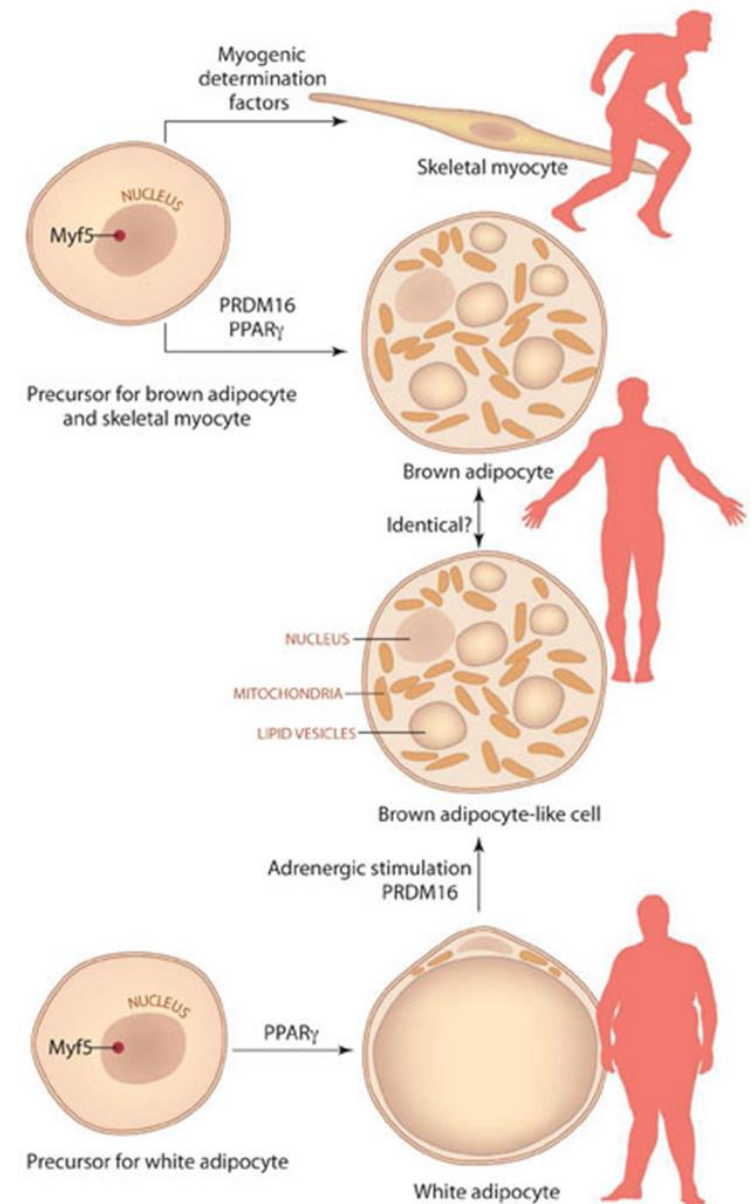
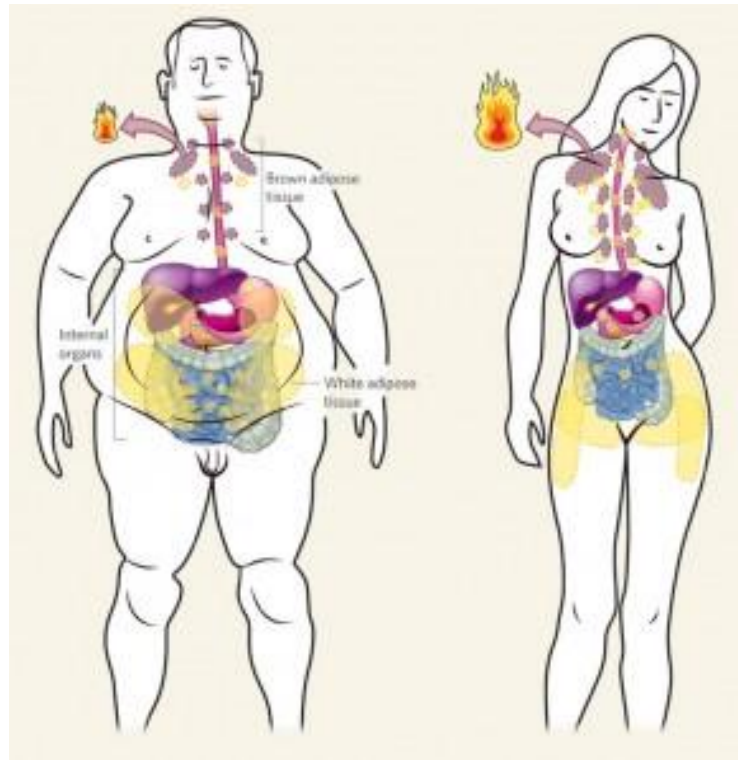


# Mitochondrial Electron Transport Chain



# Diferenciace BAT

- společný prekursor svalových bb. a BAT (Myf5<sup>+</sup>)
  - + PRDM16 → BAT
    - v klasických lokalizacích (Myf5<sup>+</sup> BAT)
  - - PRDM16 → svaly
- mimo to BAT také rozptýleny ve WAT (Myf5<sup>-</sup>)
  - transdiferenciace z WAT???
  - jsou jedinci s větším množstvím BAT chráněni před obezitou?



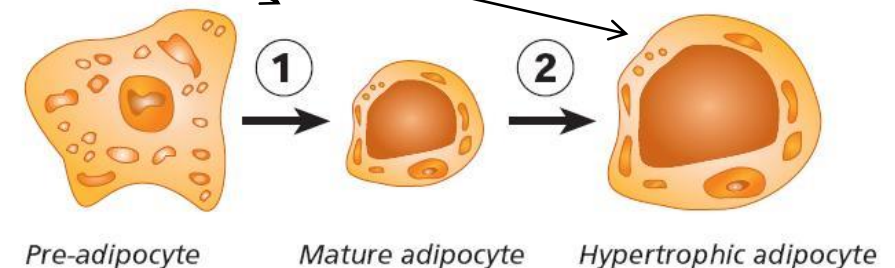
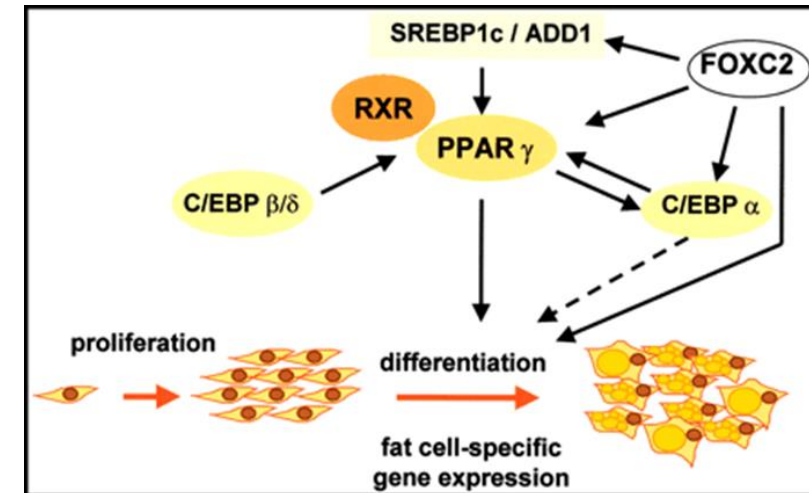
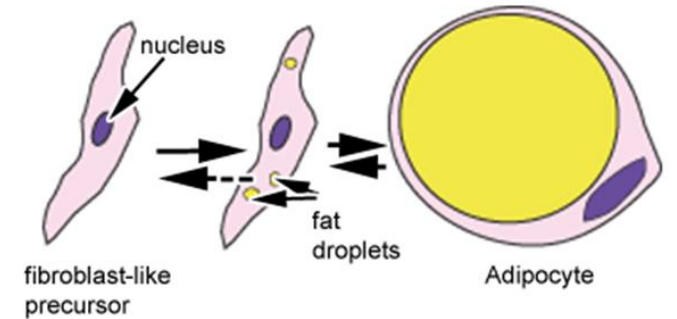
# (2) Bílá tuk tkáň (WAT)

- (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

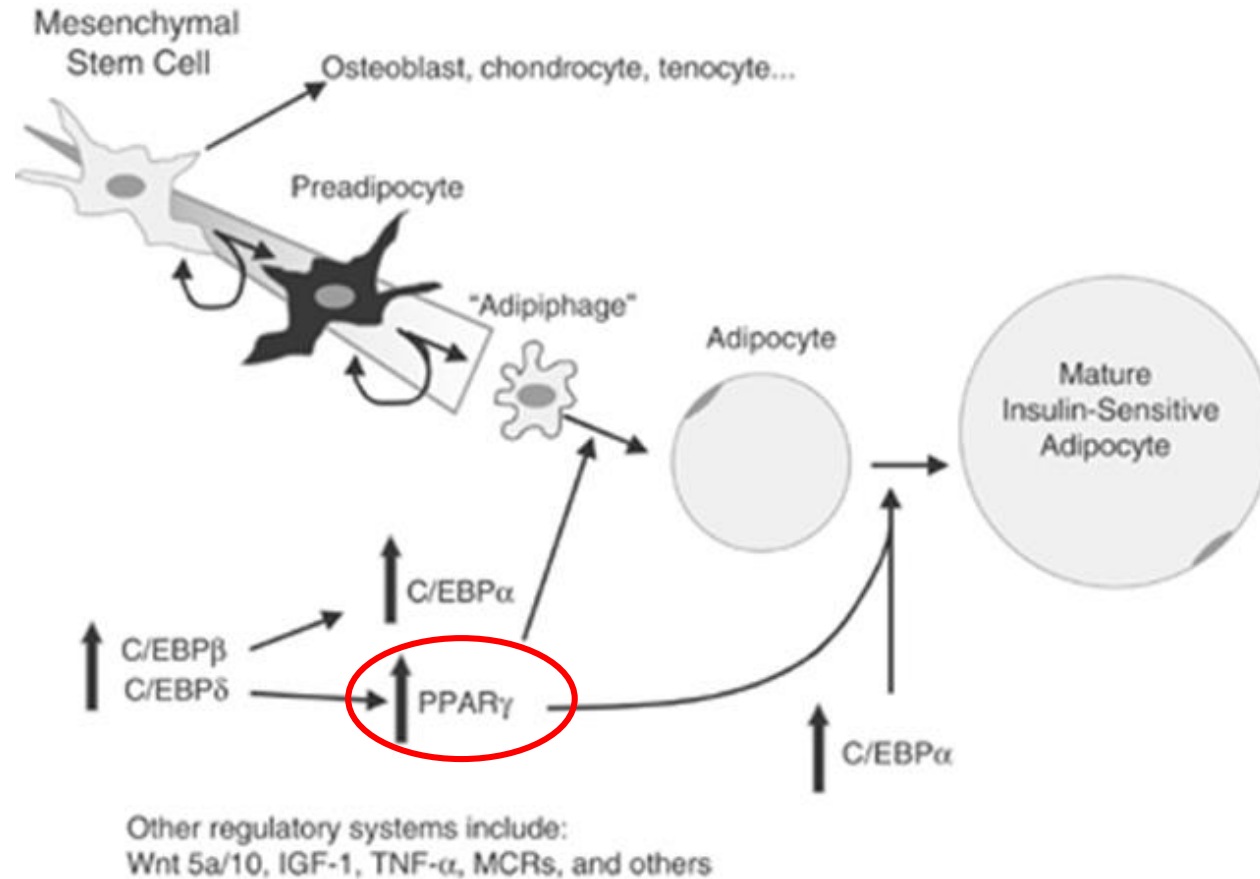


# (2a) WAT – diferenciace adipocytů

- 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 tuk. tkáně (zejm. podkožní) vede k hypertrofii stávajících adipocytů
    - interindividuellní variabilita v kapacitě diferenciace (genetika?)



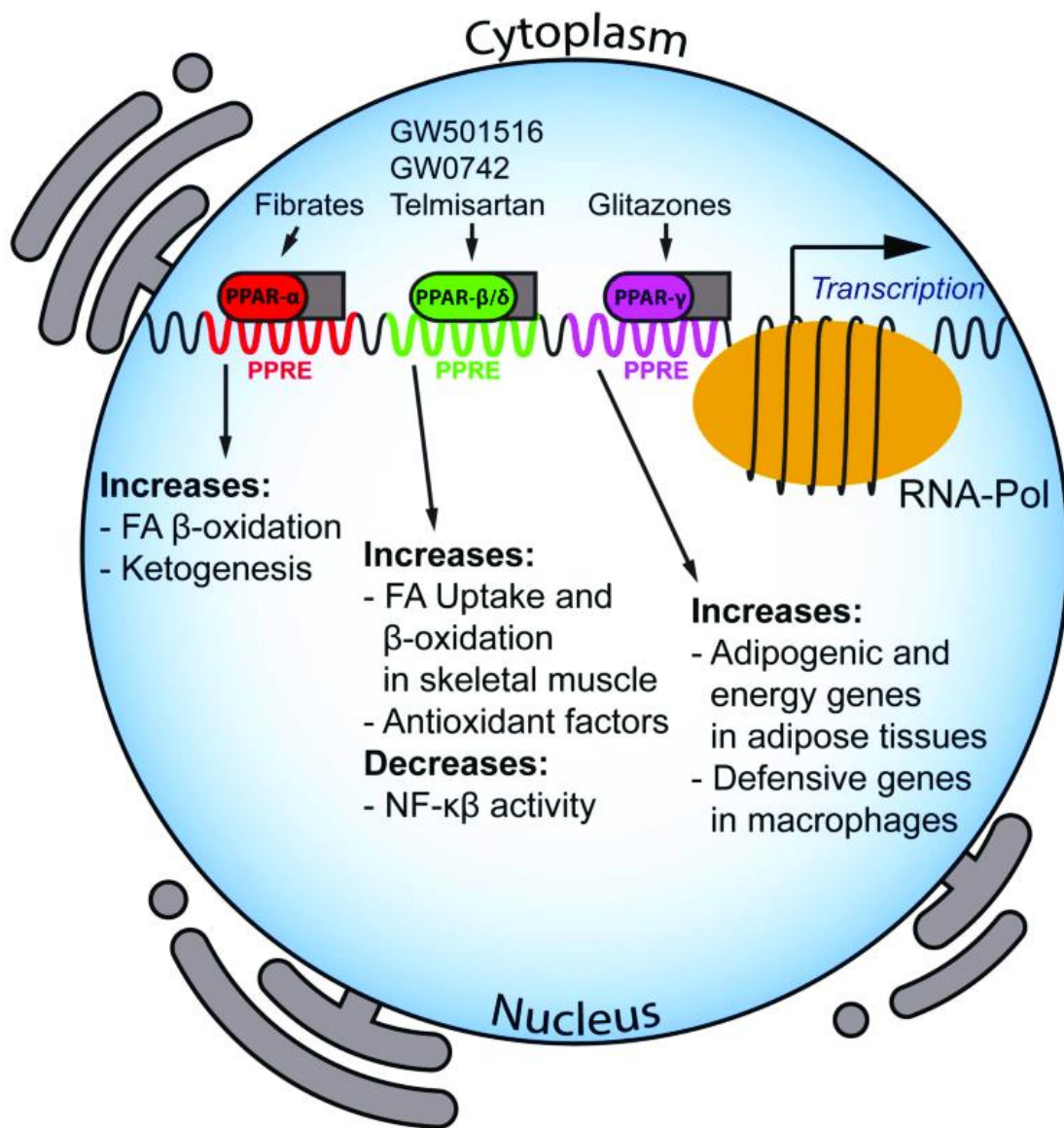
# Adipocyte differentiation



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

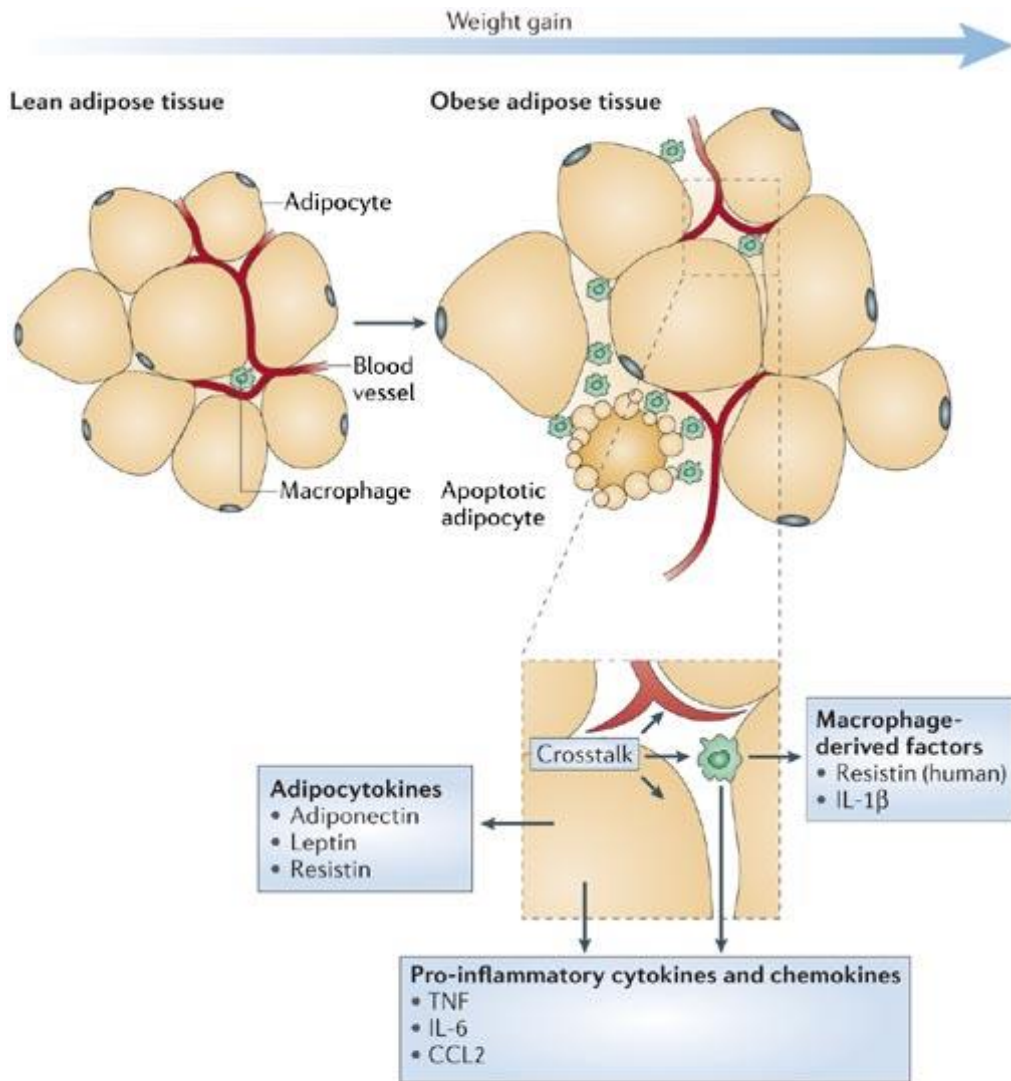


# PPAR $\gamma$ agonisté jako antidiabetika



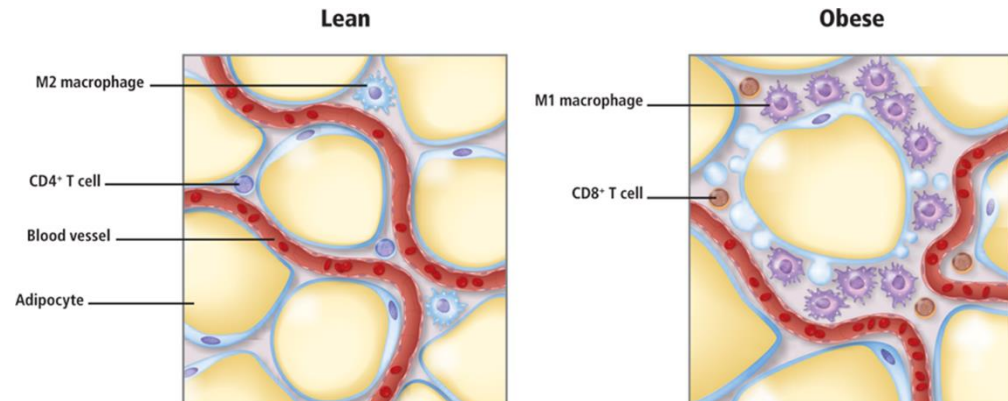
- Therapeutic approaches to metabolic syndrome (MetS) are numerous and may target lipoproteins, blood pressure or anthropometric indices. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are involved in the metabolic regulation of lipid and lipoprotein levels, i.e., triglycerides (TGs), blood glucose, and abdominal adiposity.
- PPARs are a class of nuclear transcription factors that heterodimerize with retinoid X receptor (RXR, gray boxes) upon physiological (i.e., fatty acids) and synthetic activation (i.e., fibrates, glitazones etc.) to regulate the specific indicated pathways.
- PPARs may be classified into the  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  and  $\gamma$  subtypes.
  - The PPAR- $\alpha$  agonists, mainly fibrates (including newer molecules such as pemafibrate) and omega-3 fatty acids, are powerful TG-lowering agents. They mainly affect TG catabolism and, particularly with fibrates, raise the levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C).
  - PPAR- $\gamma$  agonists, mainly glitazones, show a smaller activity on TGs but are powerful glucose-lowering agents.
  - Newer PPAR- $\alpha/\delta$  agonists, e.g., elafibranor, have been designed to achieve single drugs with TG-lowering and HDL-C-raising effects, in addition to the insulin-sensitizing and antihyperglycemic effects of glitazones. They also hold promise for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) which is closely associated with the MetS.
- The PPAR system thus offers an important hope in the management of atherogenic dyslipidemias, although concerns regarding potential adverse events such as the rise of plasma creatinine, gallstone formation, drug-drug interactions (i.e. gemfibrozil) and myopathy should also be acknowledged.

# Hypertrofický, přetížený adipocyt



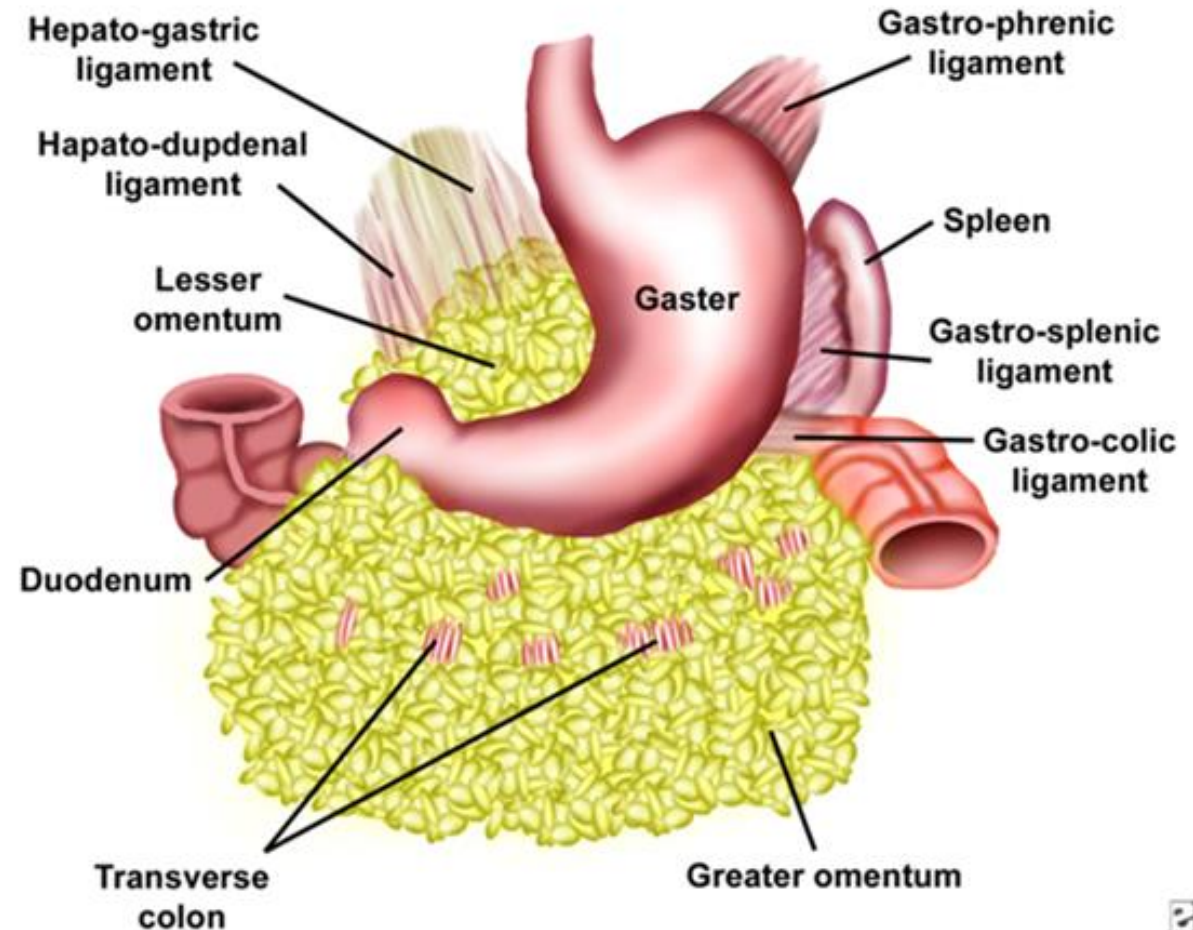
Copyright © 2006 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Immunology

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

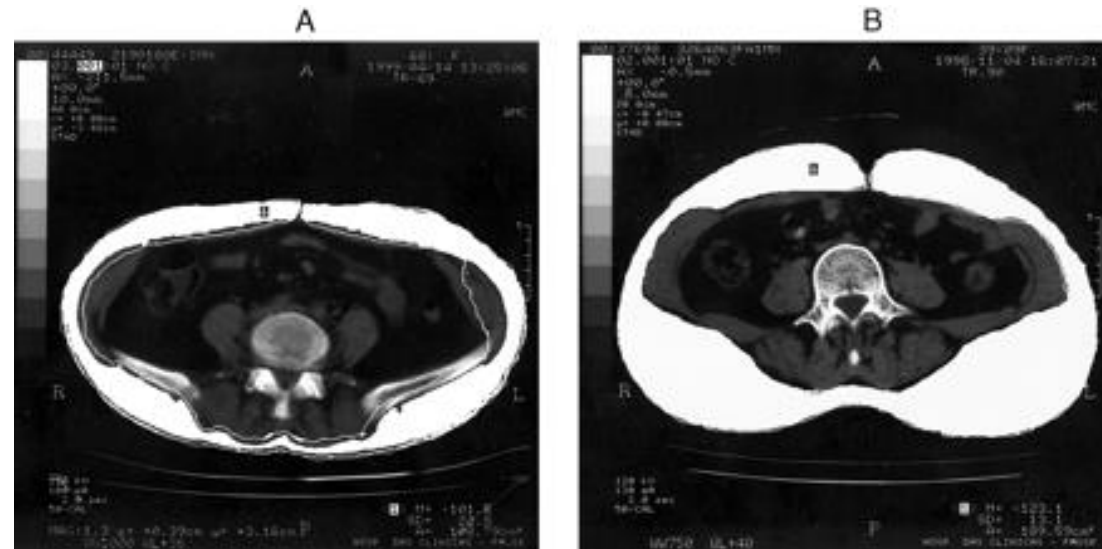
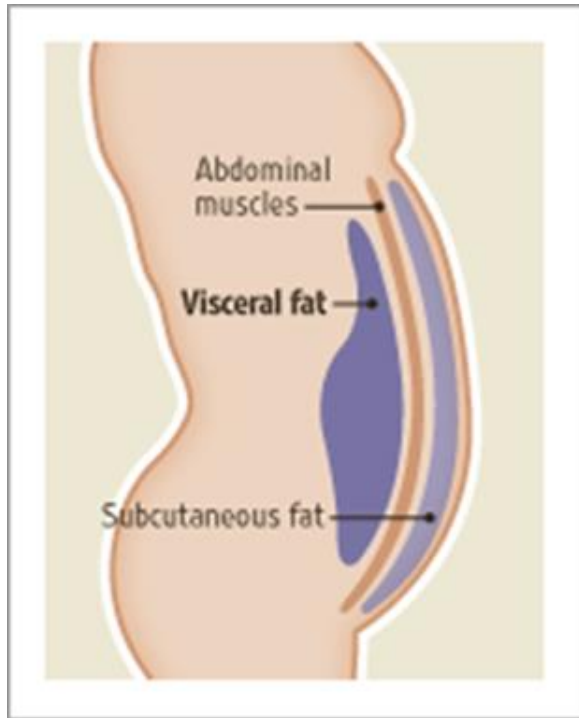


# (2b) Viscerální tuková tkáň

- lokalizace intraabdominální
  - omentum, mesenterium, retroperitoneum
- viscerální adipocyty jsou jiné než s.c. !!!!
  - 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 adipokinů
    - zejm. rezistin a RBP
- suma sumárum:
  - **vyšší citlivost k lipolytickému účinku katecholaminů a GC**
  - **nižší citlivost k anti-lipolytickému účinku inzulinu**
  - **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**



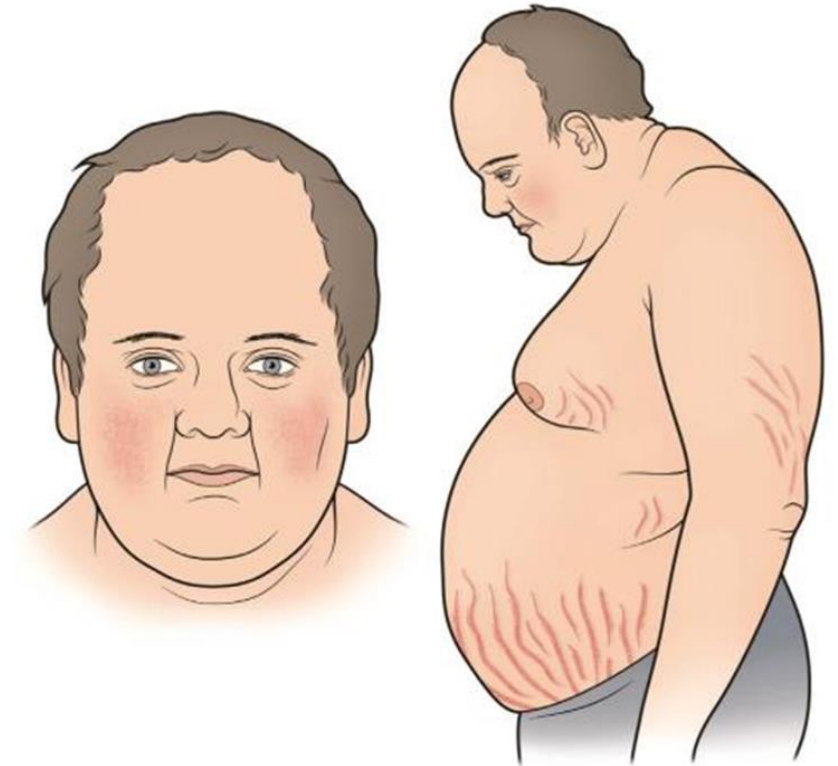
# Poměr S a V tukové tkáně



- 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

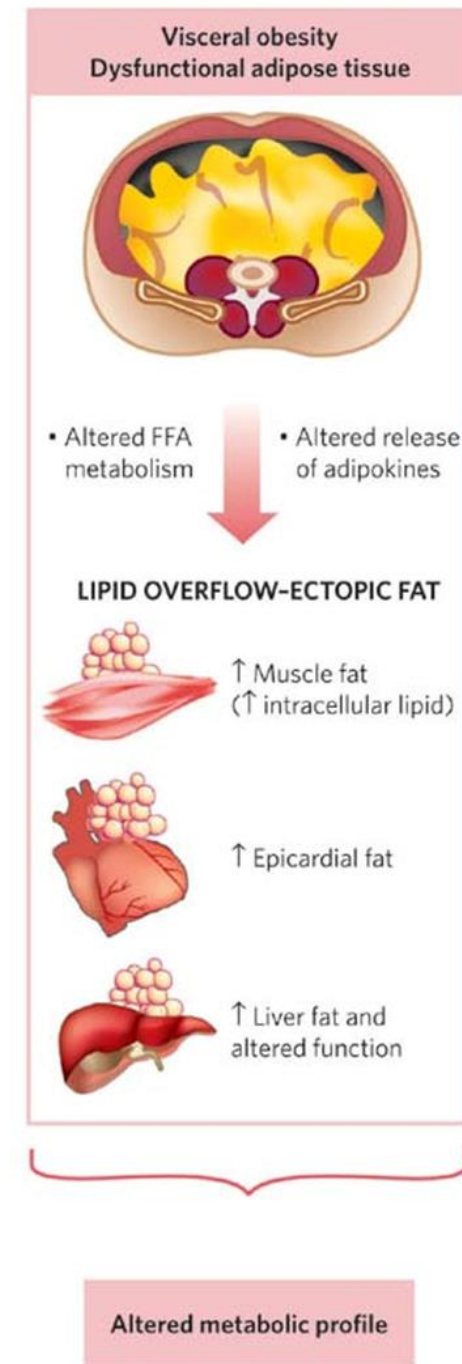
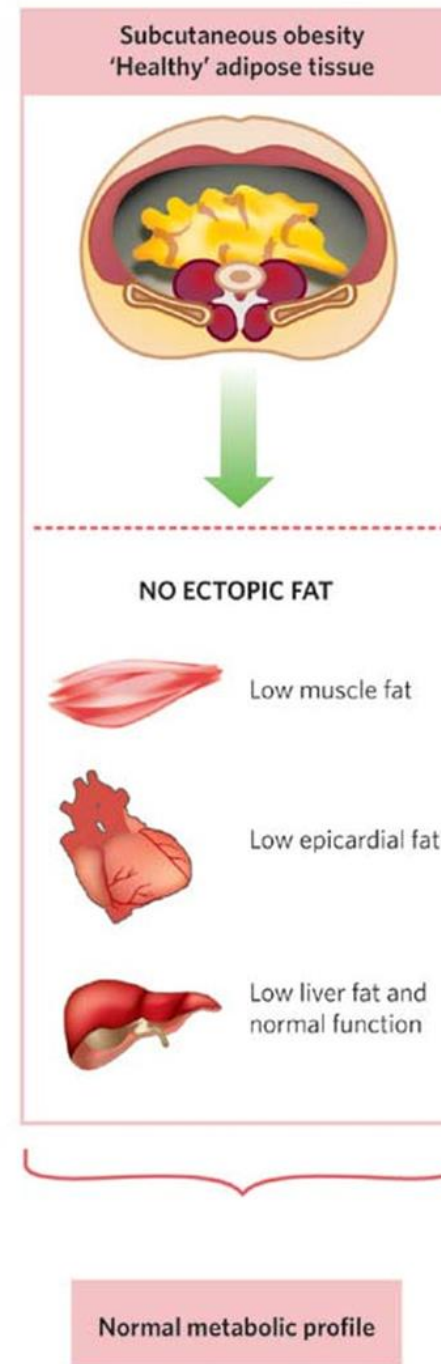
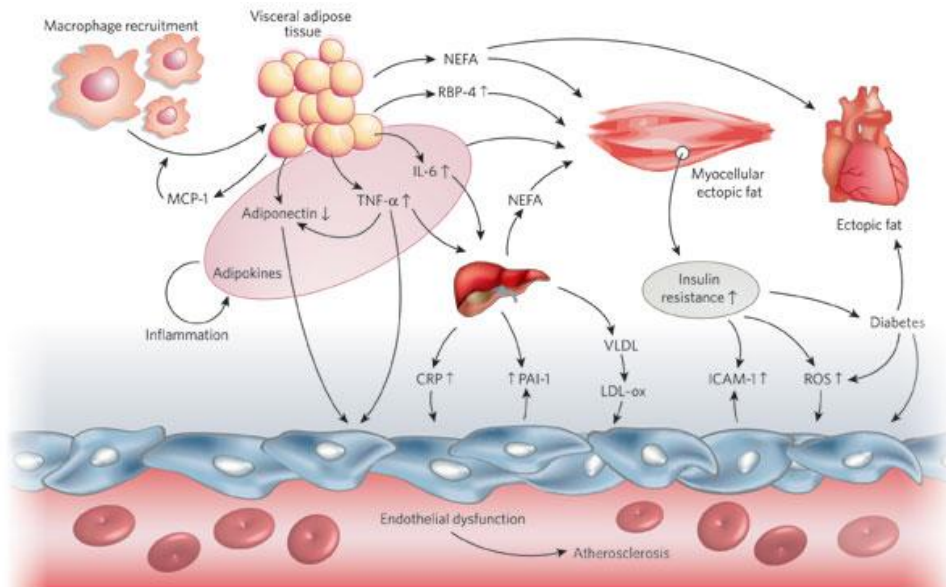
# Cushingův syndrom jako příklad redistribuce podkožního tuku do viscerálního

- (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



# (3) Ektopický tuk

- při dosažení maxima saturace WAT (zejm. omezená expandibilita zejm. subkutánní tuk. tkáně) 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)
- důsledkem je lipotoxicita
  - progresivní **zánětu** a produkce prozánětlivých adipokínů
  - **apoptóza** přetížených adipocytů
    - v důsledku produkce ceramidu
  - saturace 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
  - ...



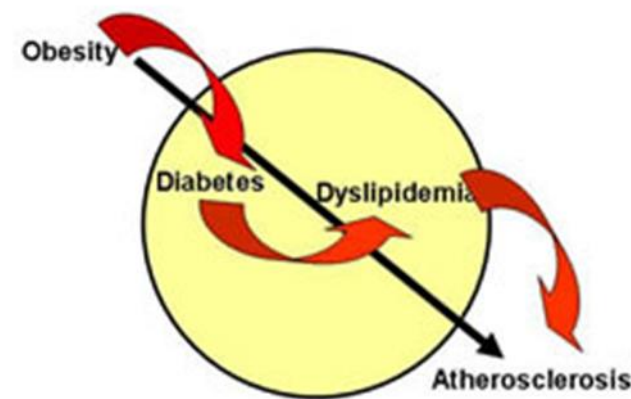


**OBEZITA**



# 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"

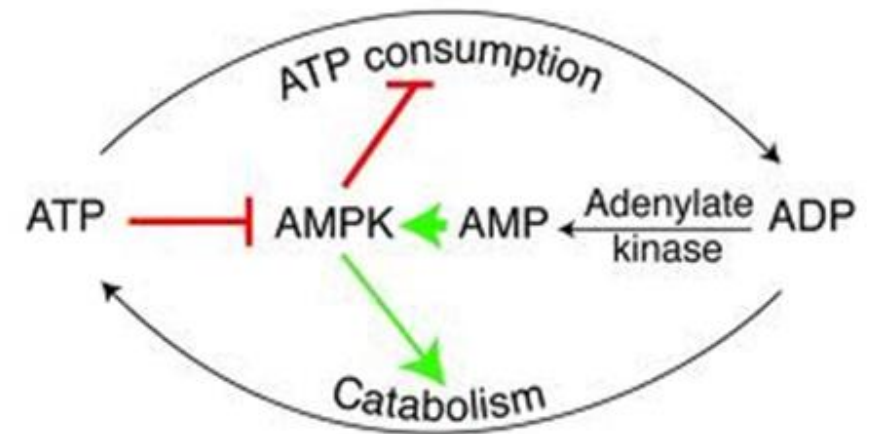
# Etiopatogeneze obezity

- příčinou je dlouhodobě porušená rovnováha mez 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

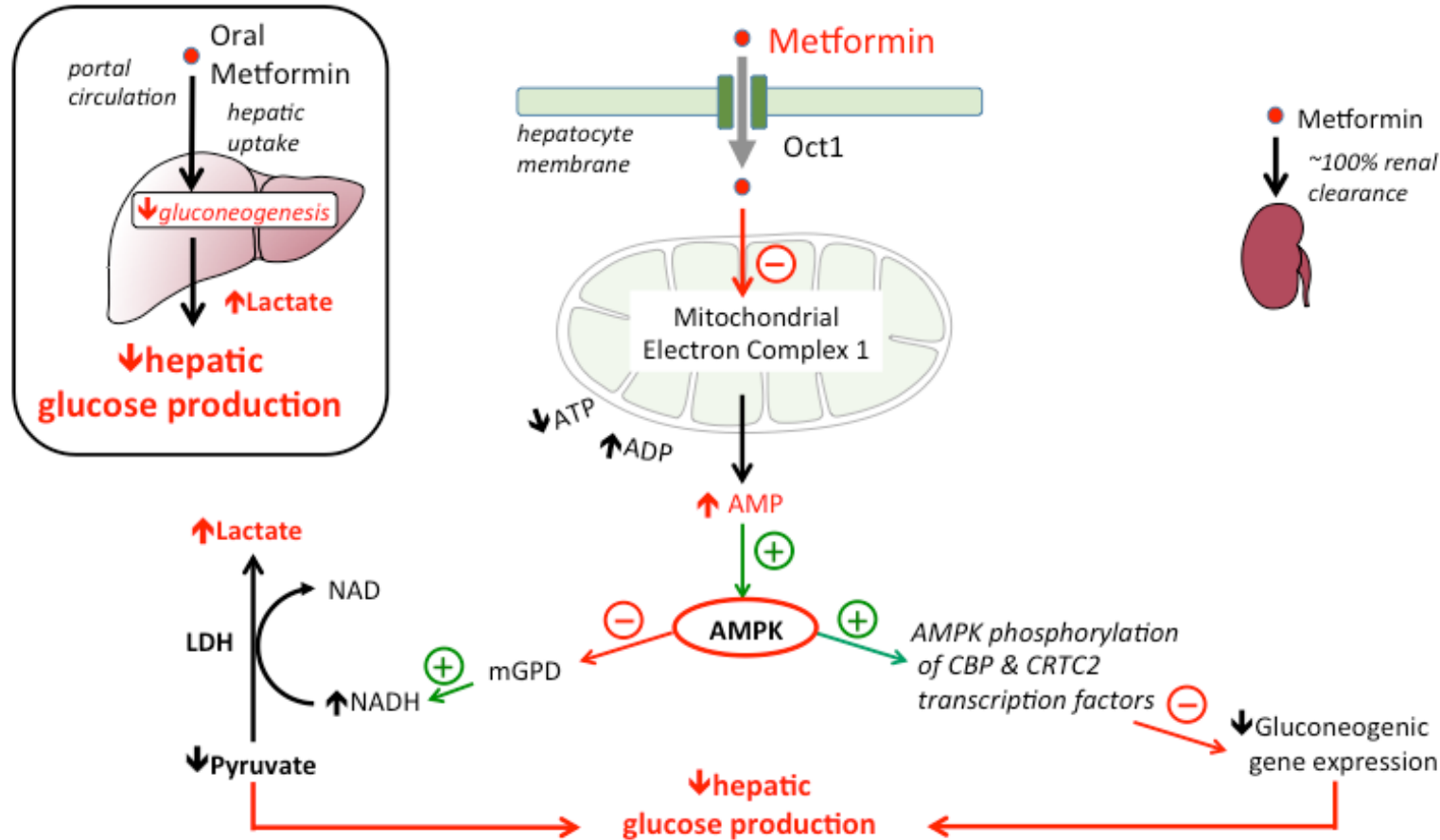


# Energetická homeostáza buňky

- 5' AMP-activated protein kinase (AMPK) exprimovaná ve většině tkání vč. energeticky relevantních, tj. jater, kost. svalů 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**)

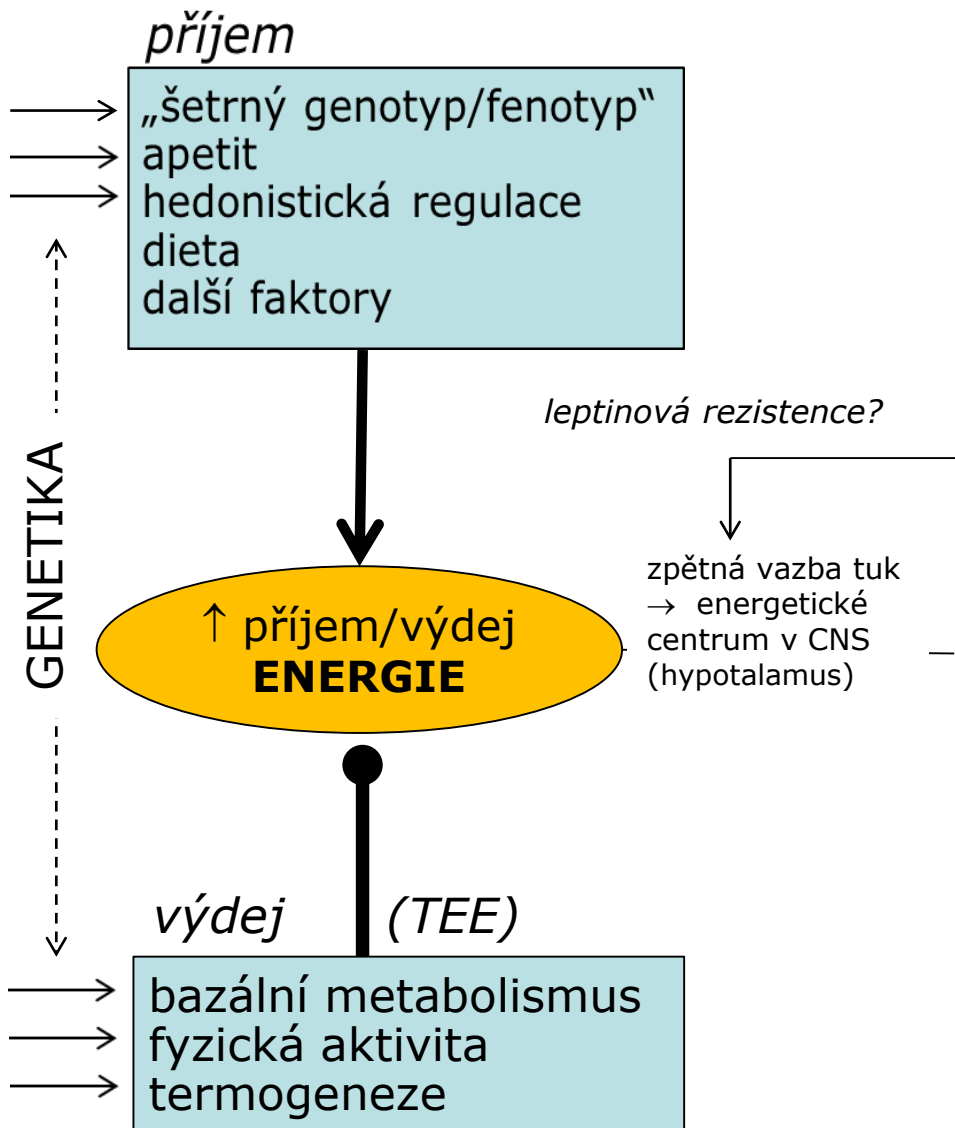


# Proto je metformin antidiabetikem první linie (insulin-sensitiser)



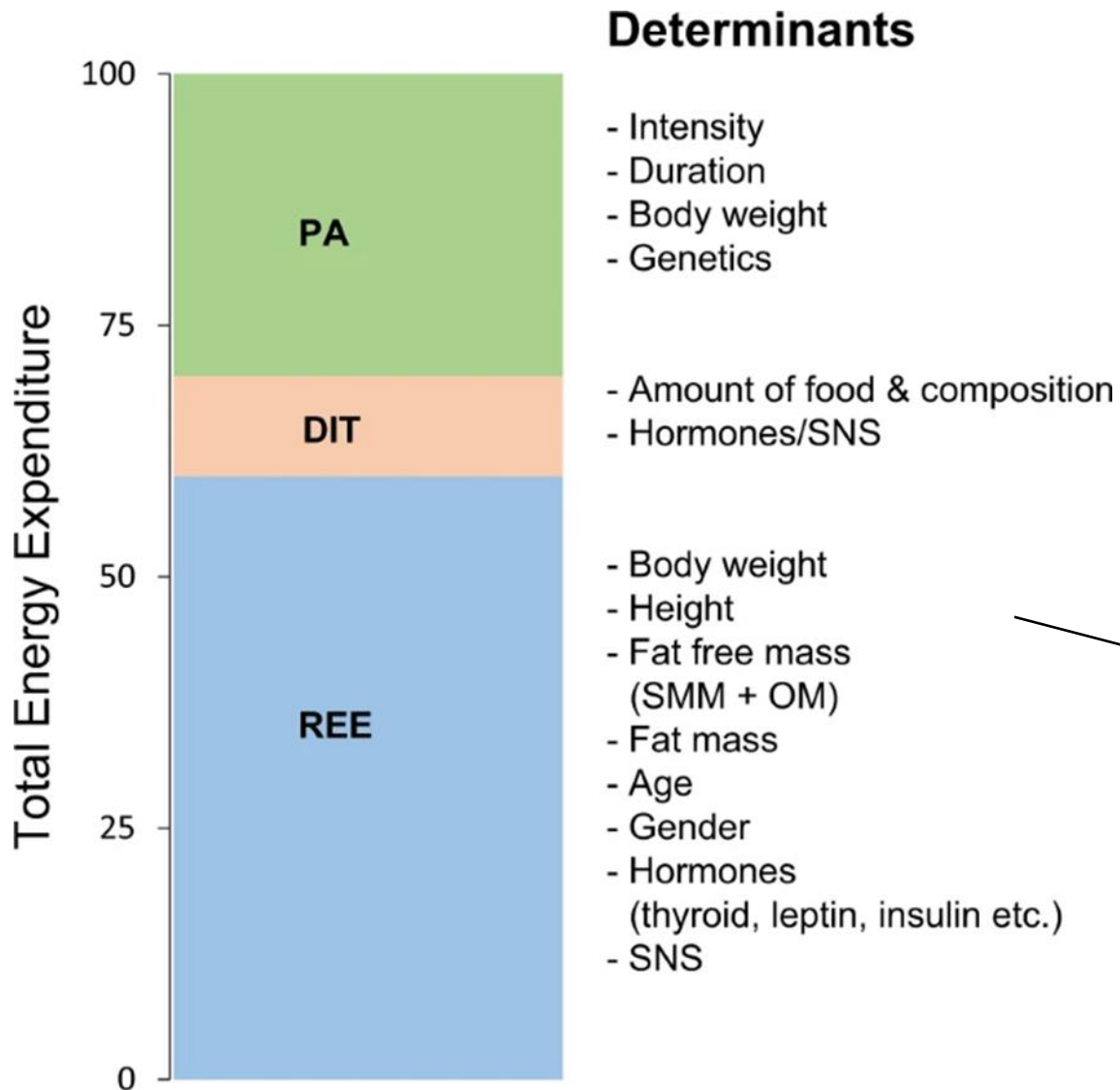
- Metformin acts primarily to suppress glucose production in the liver. While metformin's mechanism(s) of action remain controversial, current evidence indicates that metformin's most important effect in treating diabetes is to **lower the hepatic production of glucose** (as summarized in the top left box).
- Current evidence suggests that results from a **combination of intracellular effects in the liver**. When metformin is taken orally, it is absorbed into hepatocytes from the portal vein through plasma membrane transporters, including the organic cation transporter 1 (OCT1).
- Inside the cell metformin inhibits mitochondrial respiratory-chain complex 1, resulting in reduced ATP levels and increased AMP. Increased AMP levels **activate Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase (AMPK)**, which contributes to the lowering of glucose production by at least 2 pathways:
  - i) increased AMPK phosphorylates CBP & CRTC2 transcription factors, which inhibits genes involved in the production of glucose ("gluconeogenic genes");
  - ii) increased AMPK also inhibits mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase (mGPD), leading to an increase in cytosolic NADH, which both stimulates the conversion of pyruvate to lactate, and simultaneously decreases gluconeogenesis. An accumulation of lactate to dangerous levels (lactic acidosis) can occur when metformin is taken by patients with other conditions resulting in metabolic acidosis (liver disease, heart failure, sepsis, alcohol abuse), or kidney disease (as indicated by elevated creatinine levels) because metformin is eliminated by renal excretion) (He & Wondisford, 2015; Nolte Kennedy & Masharani, 2015).

# Patogeneze obezity

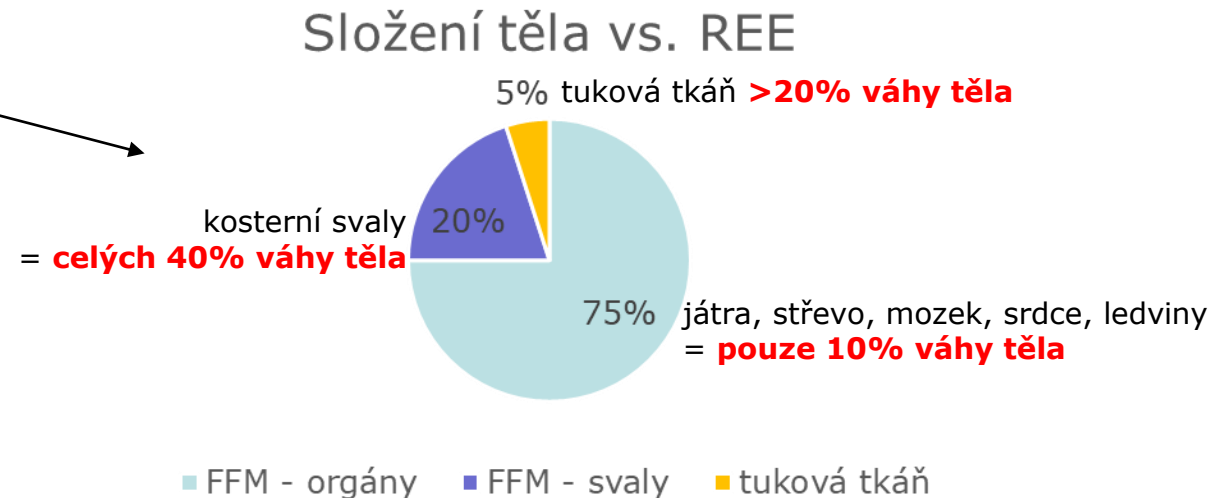


- předpokládá se zhruba rovnocenný podíl vnitřních a vnějších faktorů
  - vnitřní
    - genetické
      - příjem energie
      - TEE
        - klidová spotřeba energie (REE) – měřeno nepřímou kalorimetrií (RQ)
        - netřesová termogeneze
        - habituální a spontánní fyzická aktivita
    - fetální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

# Celková spotřeba energie (TEE)

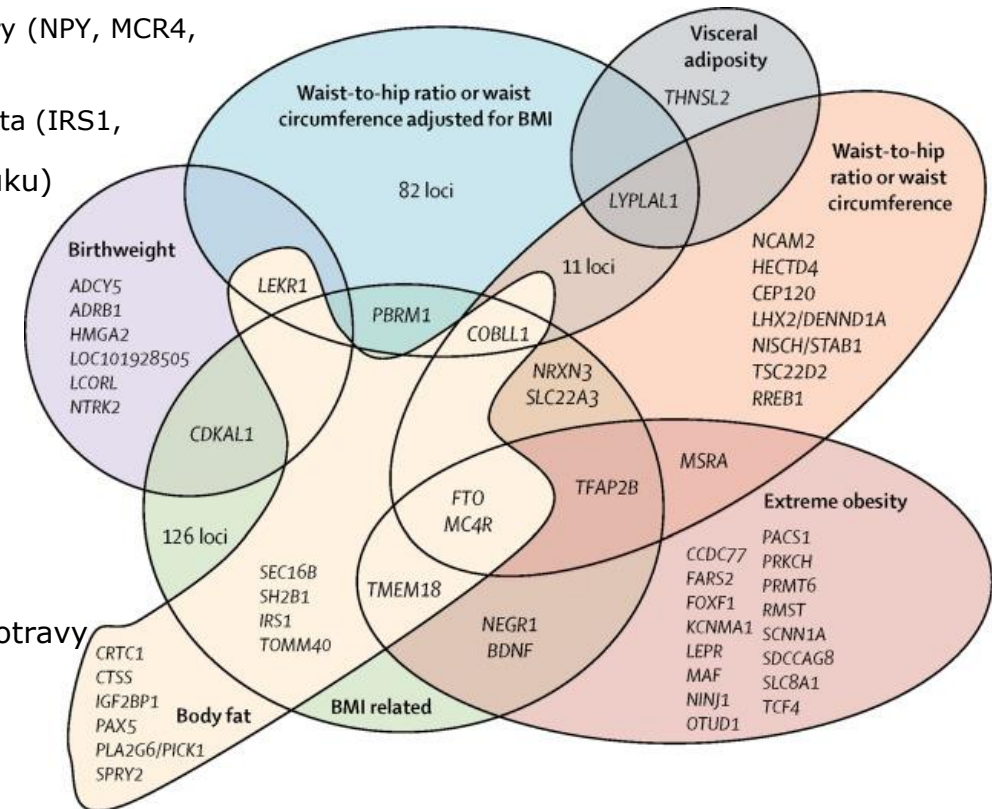
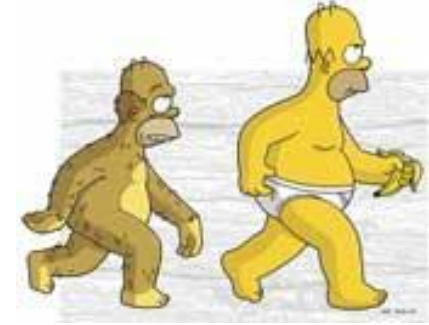


- měření TEE - nepřímá kalorimetrie
- komponenty TEE
  - REE (resting energy expenditure) **55–75% TEE**
  - DIT (diet-induced thermogenesis) 7–15% TEE
  - PA (physical activity-related energy expenditure) 15–30% TEE
    - volní, strukturované nebo plánované aktivity
      - běžné denní úkony
      - migrace
      - sport a fitness-related exercise (+ exercise activity thermogenesis)
    - mimovolní, spontánní, habituální
      - postoj, fidgeting, pacing, svalové kontrakce, ..
  - kalorická restrikce vede ke snížení REE a tedy TEE!



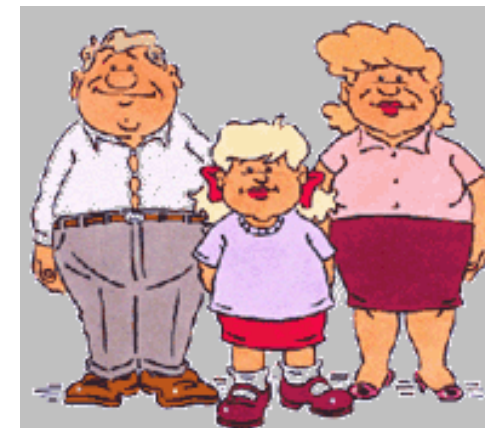
# Genetika obezity

- **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 inzulínového receptor – zejm. post-receptorová senzitivita (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)
      - endokannabinoidní 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
  - **next generation sequencing**



# Zevní faktory vzniku obezity

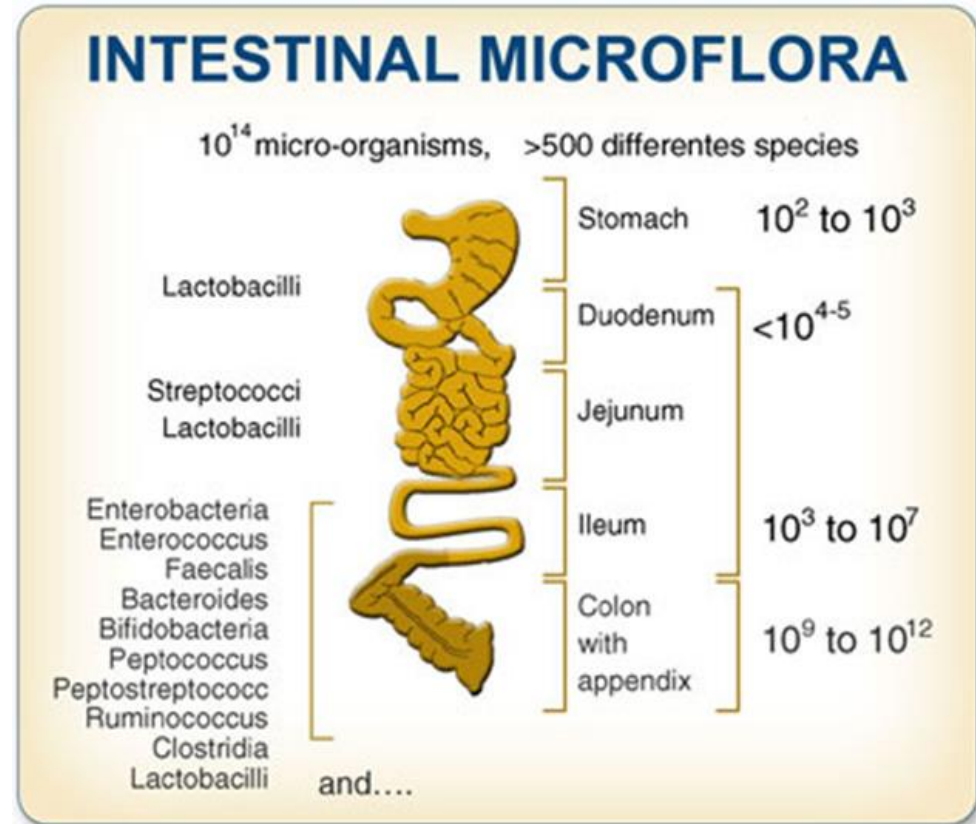
- pokles fyzické aktivity
  - koreluje s ekonomický vývojem společnosti
- změna diety
  - dieta bohatá na tuky přináší ve stejném objemu zhruba dvojnásobný energetický obsah
  - ale i skladba jídla (zastoupení sacharidů, proteinů a tuků) se v aférentní signalizaci projeví nepřímo prostřednictvím změn 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
  - gastronomie, kulinářství, zemědělství, zahrádkaření, rybaření, ...
- rodinné tradice
  - možná silnější než genetik – trans-generační přenos
- vzdělání a sociální status
  - povědomí o důležitosti pohybu a racionální diety
    - obezita = „low-income“ nemoc
- svou roli hraje i příjem alkoholu
  - nezanedbatelný energetický obsah
    - společensky akceptovaný návyk, součást rituálů
- střevní mikroflóra





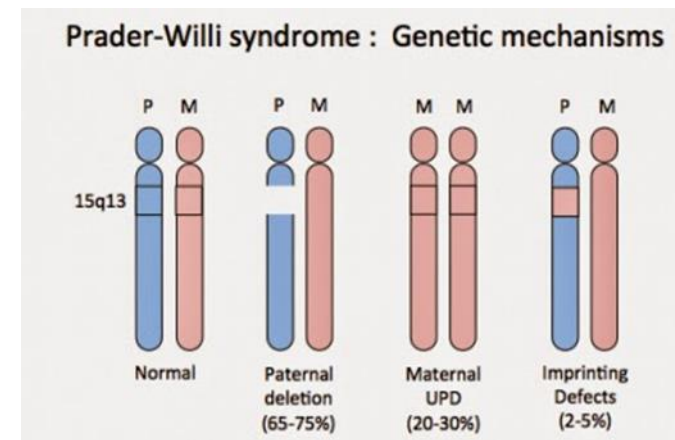
# Střevní mikroflóra vs. obezita

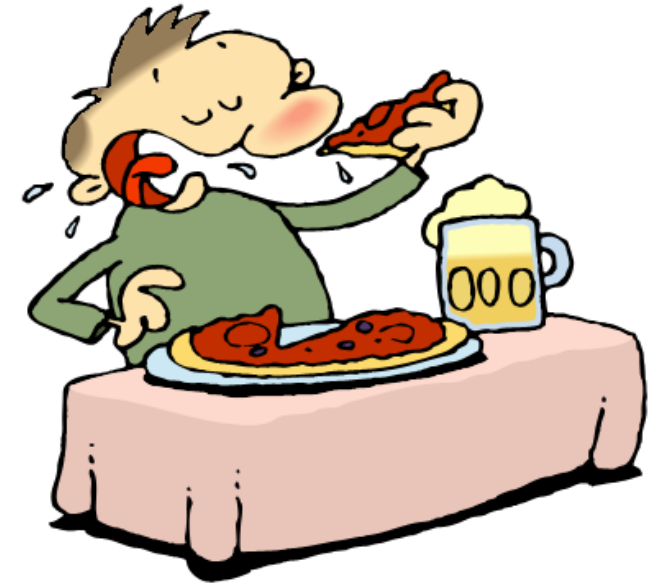
- ve střevě  $\sim 10^{14}$  mikroorganismů  $\sim 1000$  druhů, 60% objemu stolice tvoří bakterie
  - G<sup>+</sup> Firmicutes 60%
    - Lactobacillus, Mycoplasma, Clostridium, ...
  - G<sup>+</sup> Actinobacteria 10%
  - G<sup>-</sup> Bacteroides 10%
  - zbytek
- důkazy relevance mikroflóry pro tělesnou 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 inzulínová 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 endotoxinemie
    - LPS → CD14 (TLR-4) → Kupferovy bb. → metabolické důsledky v játrech
  - změna sekrece intestinálních parakrinních hormonů (peptidů) enteroendokrinními bb.
    - zpomalení motility a důslednější trávení a absorpce



# Monogenní a monofaktoriální příčiny

- 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





# REGULACE PŘÍJMU POTRAVY

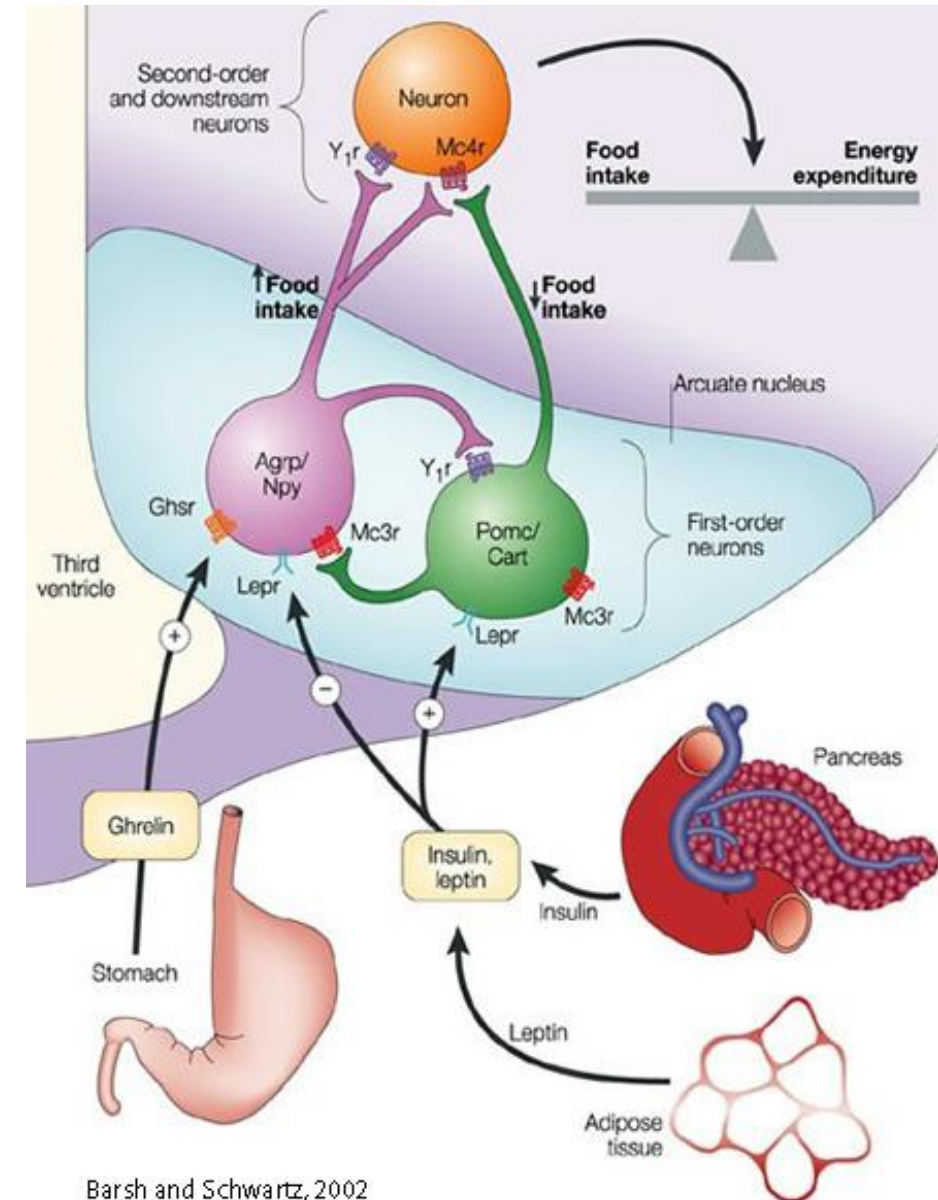
# Příjem potravy je periodický děj!!

- 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
  - **(A) homeostatická regulace**
    - aferentní signalizace je doposud objasněna mnohem detailněji než eferentní složka
  - **(B) hedonistická regulace**
    - uspokojení po jídle

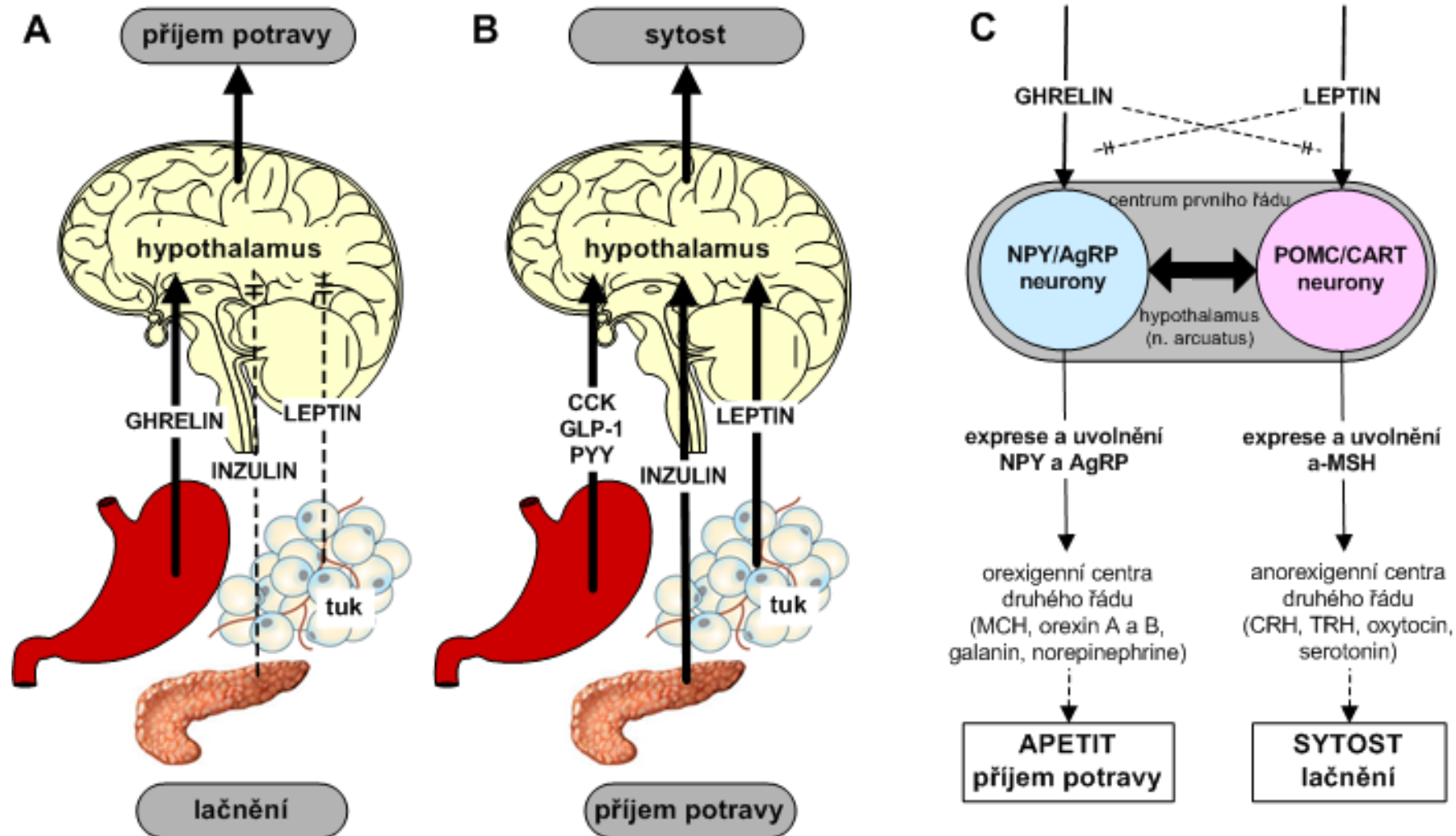


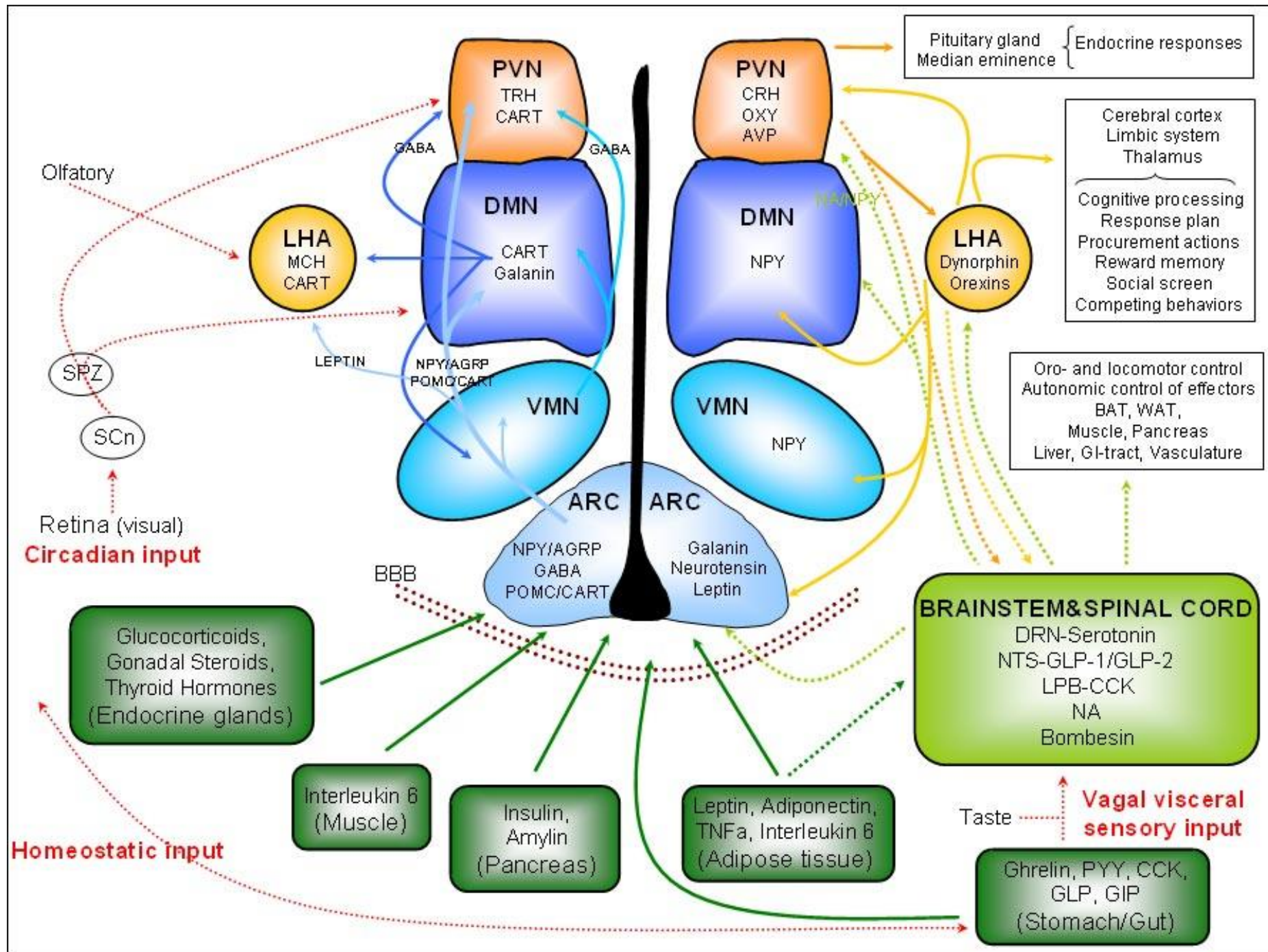
# (A) Homeostatická regulace

- 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)
      - peptid YY
    - **ghrelin** - hormon tvořený v žaludku, jehož hladina stoupá nalačno („mediátor hladu“)
  - centrálně integrace signálů probíhá v hypothalamu (hypotalamická jádra - zejm. nucleus arcuatus) lokálními neurotransmitery:
    - orexigenní mediátory (neurotransmitery)
      - **neuropeptid Y (NPY)**
      - **agouti-related peptid (AgRP)**
    - anorexigenní mediátory (neurotransmitery)
      - **proopiomelanokortin (POMC)**
      - **kokain-amfetamin-regulovaný transkript (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 neurogení, 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), thyrotropin releasing hormon (TRH) a serotonin



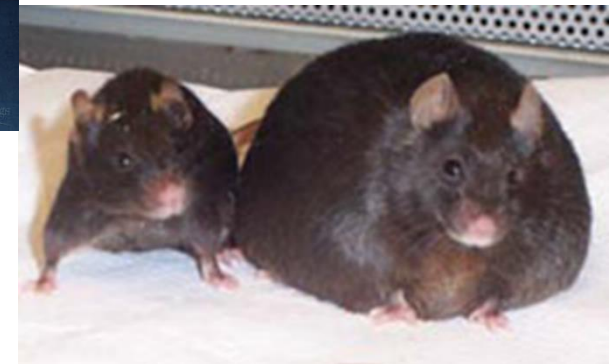
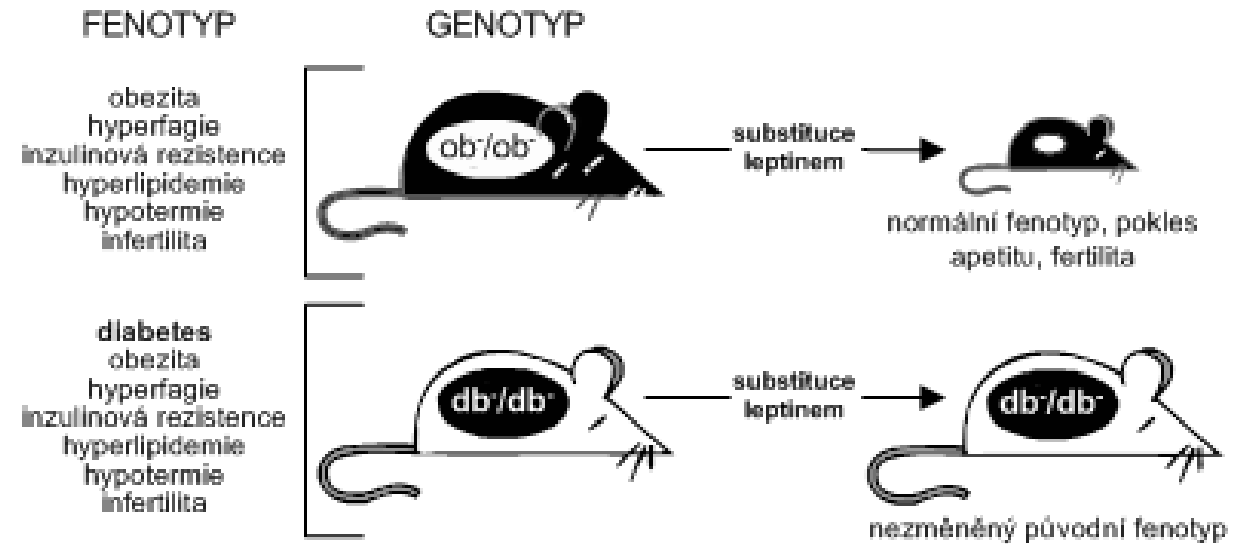
# Periferní a centrální signalizace při regulaci příjmu potravy





# Leptin [“leptos” = štíhlý]

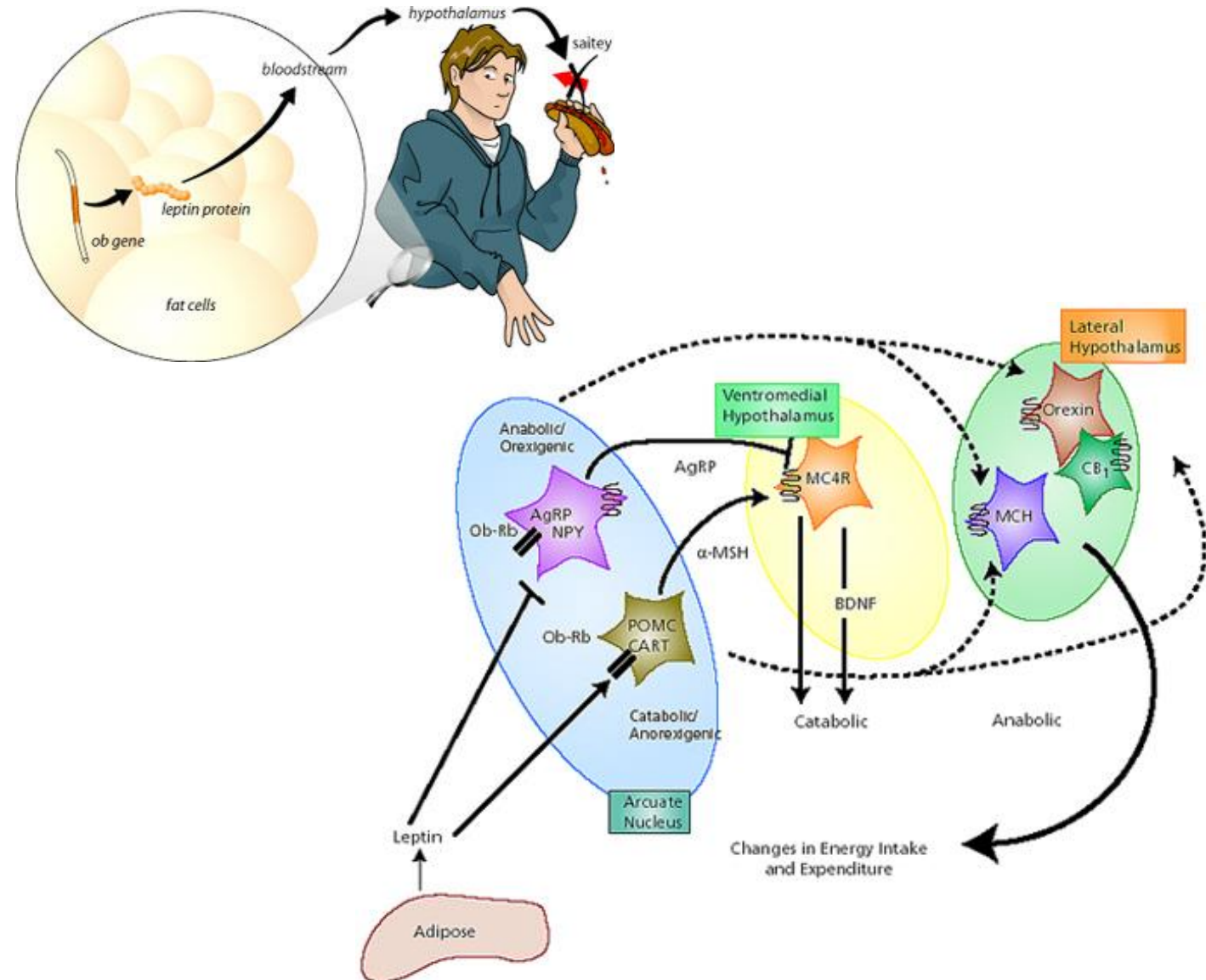
- zřejmě hl. hormon fyziologické regulace energetické homeostázy a příjmu potravy s centrálními a periferními účinky
  - produkt **Ob-genu** (tzv. gen obezity, chrom. 7) exprimovaného výhradně v tukové tkáni (zejm. viscerální), a jeho produkt - leptin - se uvolňuje do oběhu (zejm. portálního)
  - leptinový 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





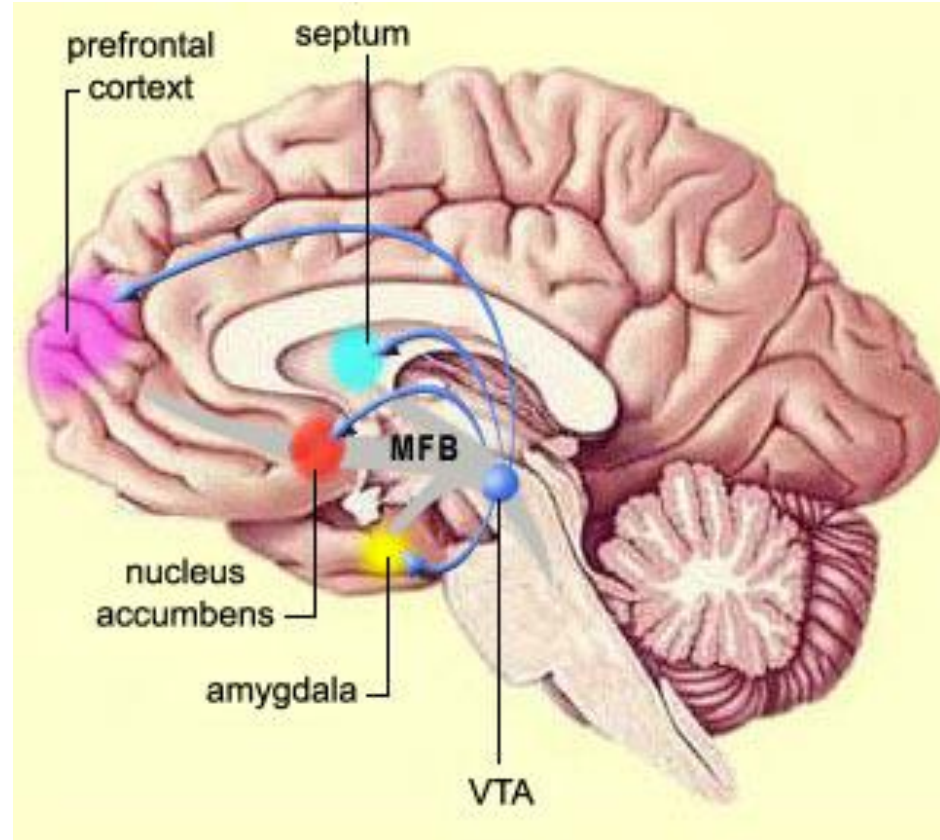
# Regulace hypotal. center leptinem

- 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???



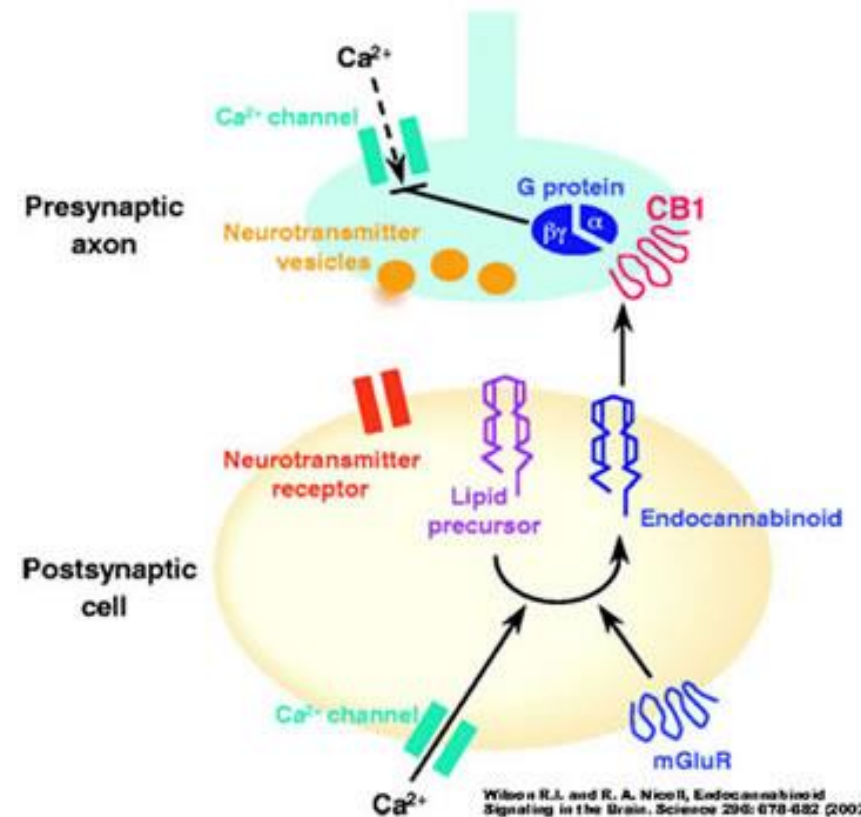
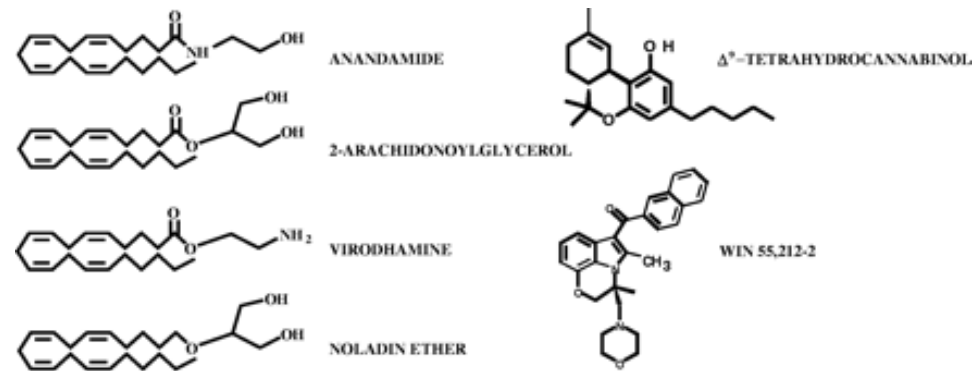
# (B) Hedonistická regulace

- 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



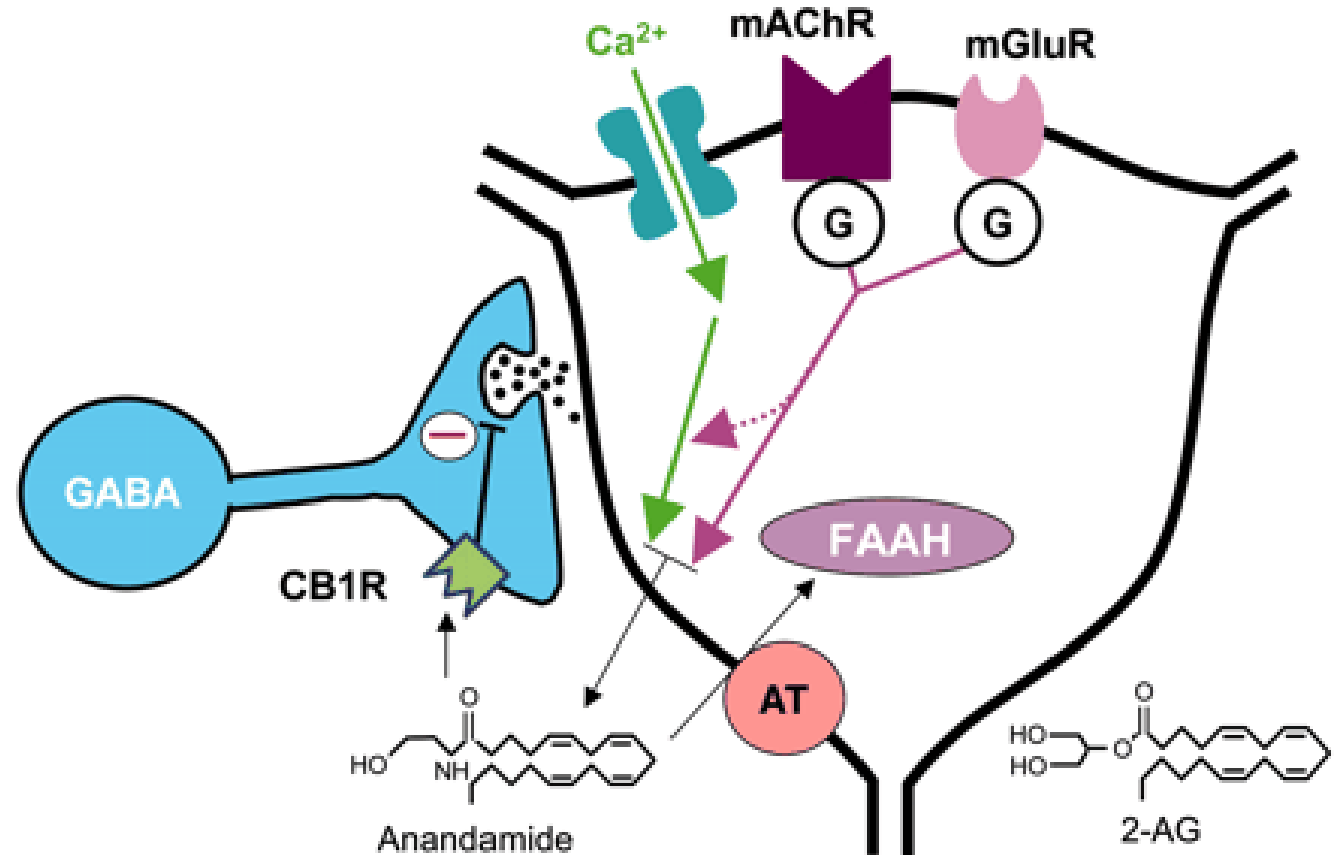
# Endokanabinoidní systém

- 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) aktivované depolarizací nebo G-protein-coupled receptory
  - **anandemid** (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 ...)



# Retrograde signaling by EC

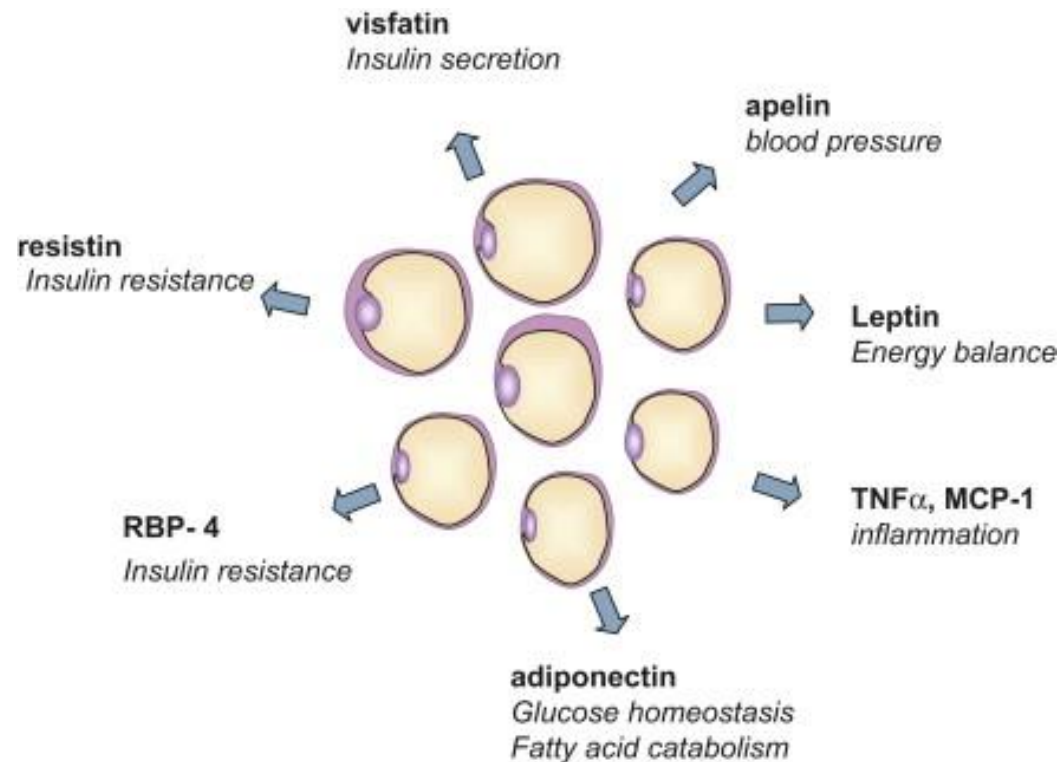
- The endocannabinoids (EC) anandamide and 2-AG are synthesized in postsynaptic target cells such as hippocampal pyramidal cells (right). Synthesis is initiated by calcium influx through voltage-gated calcium channels, or by the activation of G protein-coupled neurotransmitter receptors, including type 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 cholecystokinin-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)

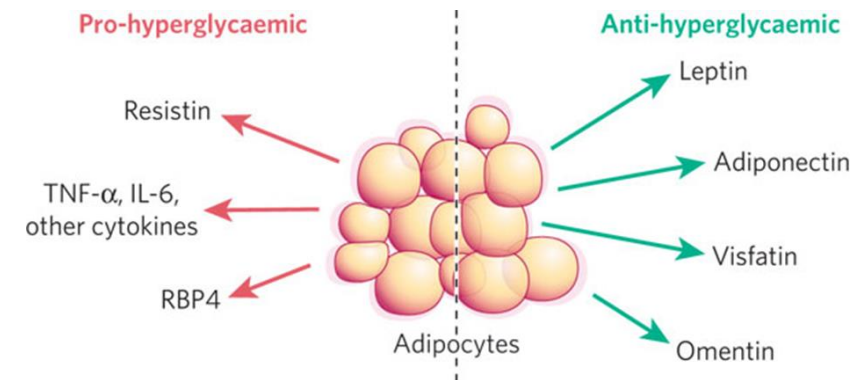




# TUKOVÁ TKÁŇ JAKO ENDOKRINNÍ ORGÁN

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

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 diferenciacie adipocytů, cirkulační změny



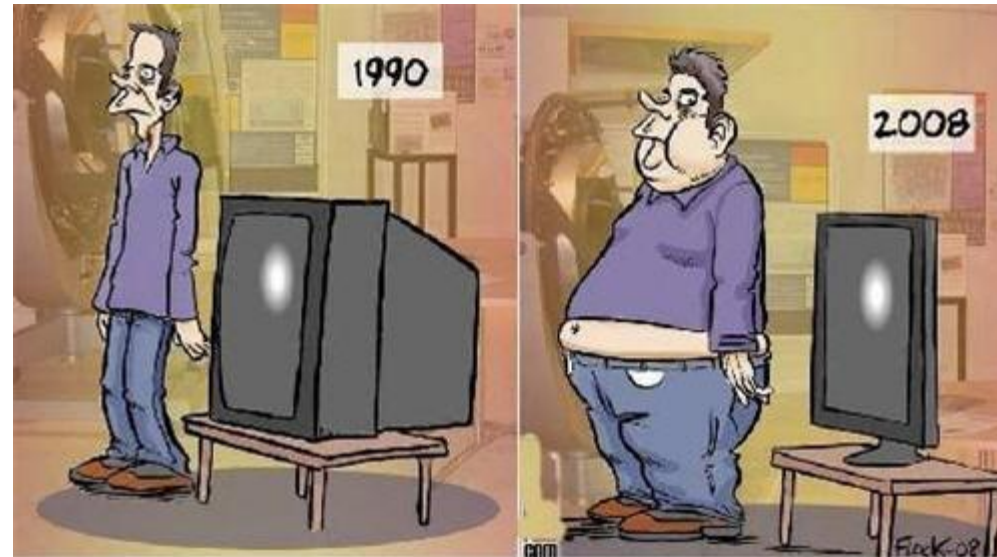
# Shrnutí - důsledky obezity

- existují sice vysoce obézní lidé s naprosto normálním metabolickým profilem (viz diferenciační 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 "**šetřného**" **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 (adipokiny) 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





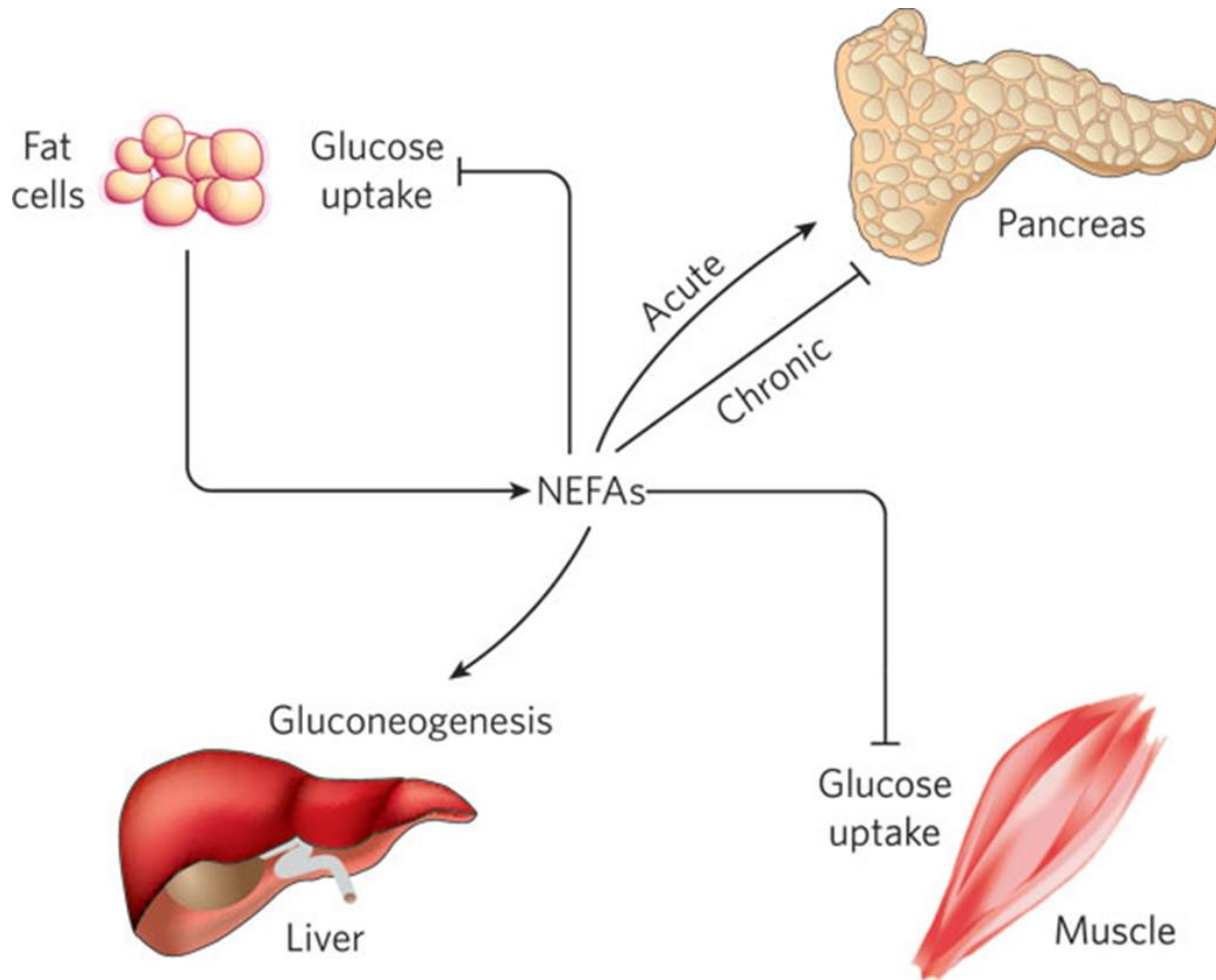
# How technology changes us ...





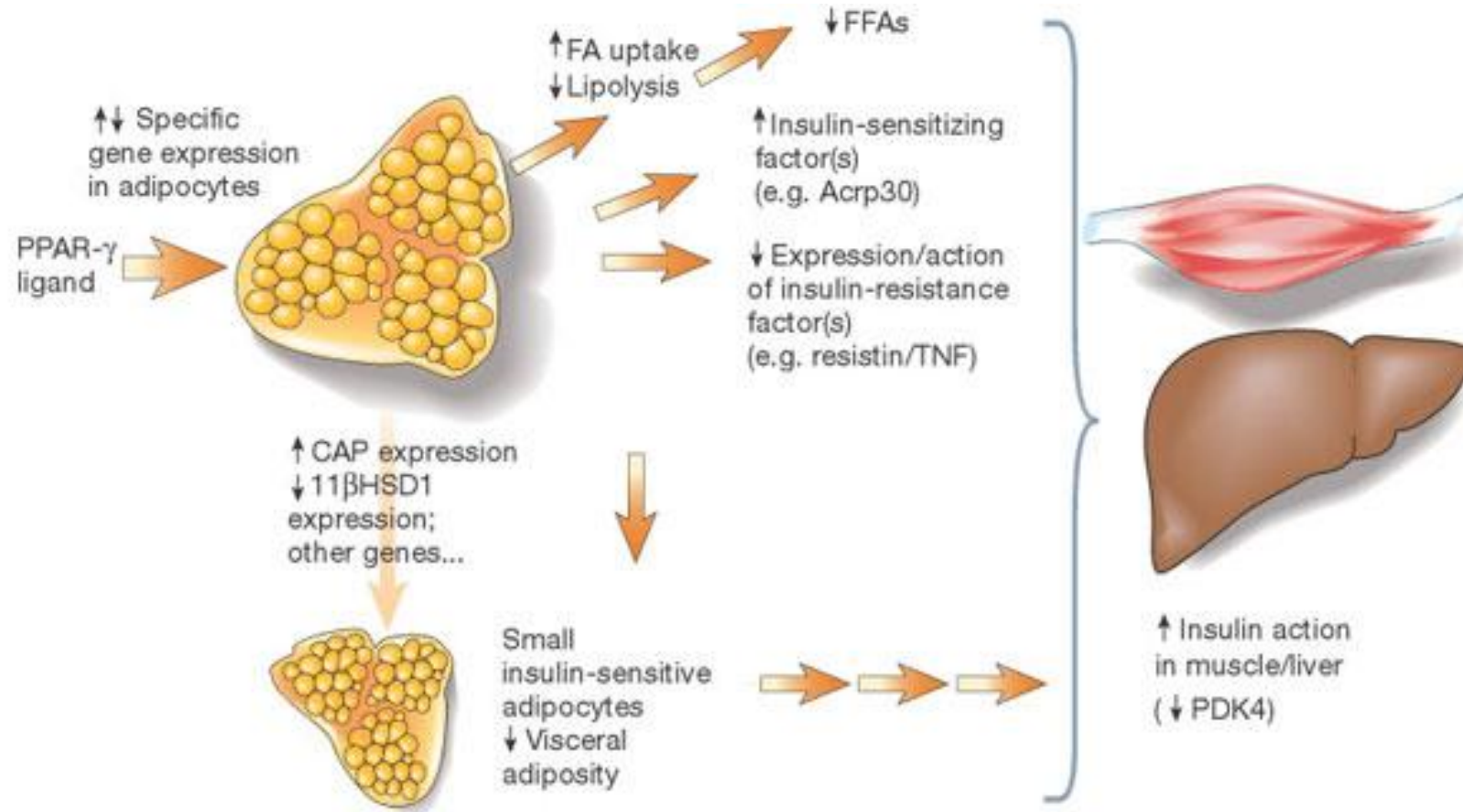
# DŮSLEDKY OBEZITY – METABOLICKÝ SYNDROM

# Tuková tkáň vs. glukoregulace



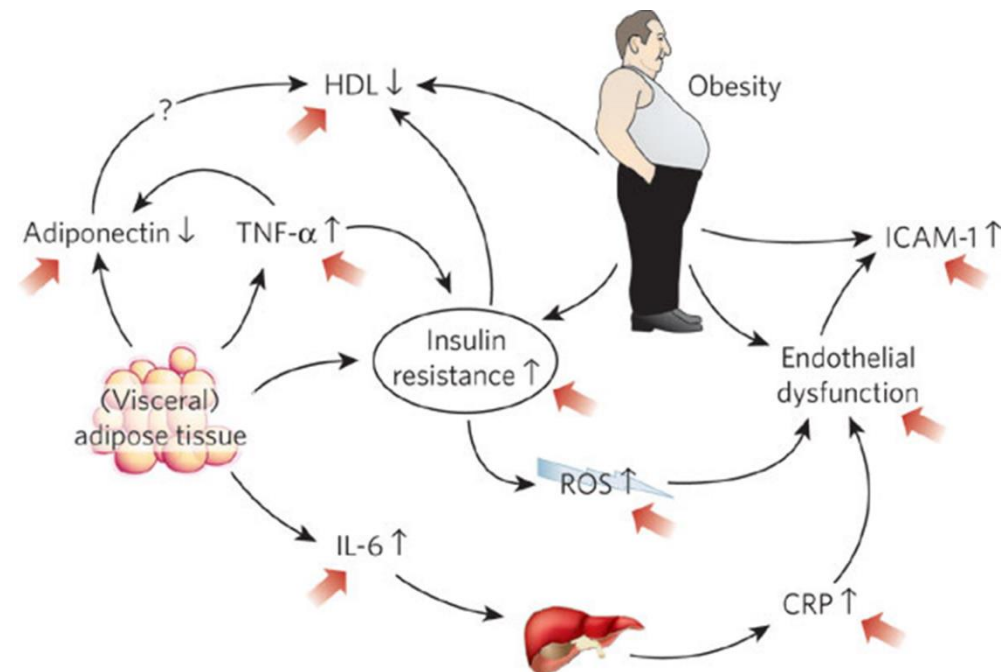
- výrazně se ovlivňují - důkazy:
  - po zhubnutí dojde zpravidla ke zlepšení nebo úpravě glukoregulace
    - rovněž po omentektomii ale ne po liposukci
  - experimentálně lze infuzí NEFA akutně navodit inz. rezistenci
  - agonisté PPAR $\gamma$  (TZD) mají příznivý efekt na glukózový metabolismus
  - adipokiny - zvířata s mutací v leptin. pathway genu mají inz. rezistenci (Ob<sup>-</sup>/Ob, Db<sup>-</sup>/Db<sup>-</sup>) a diabetes (Db<sup>-</sup>/Db<sup>-</sup>)
- NEFA sekundárně inhibují utilizaci glukózy ve svalu
- zvýšená dodávka glycerolu do jater stimuluje glukoneogenezi a tedy *de novo* produkci Glc játry

# PPAR $\gamma$ aktivace a zvýšení inzulínové sensitivity

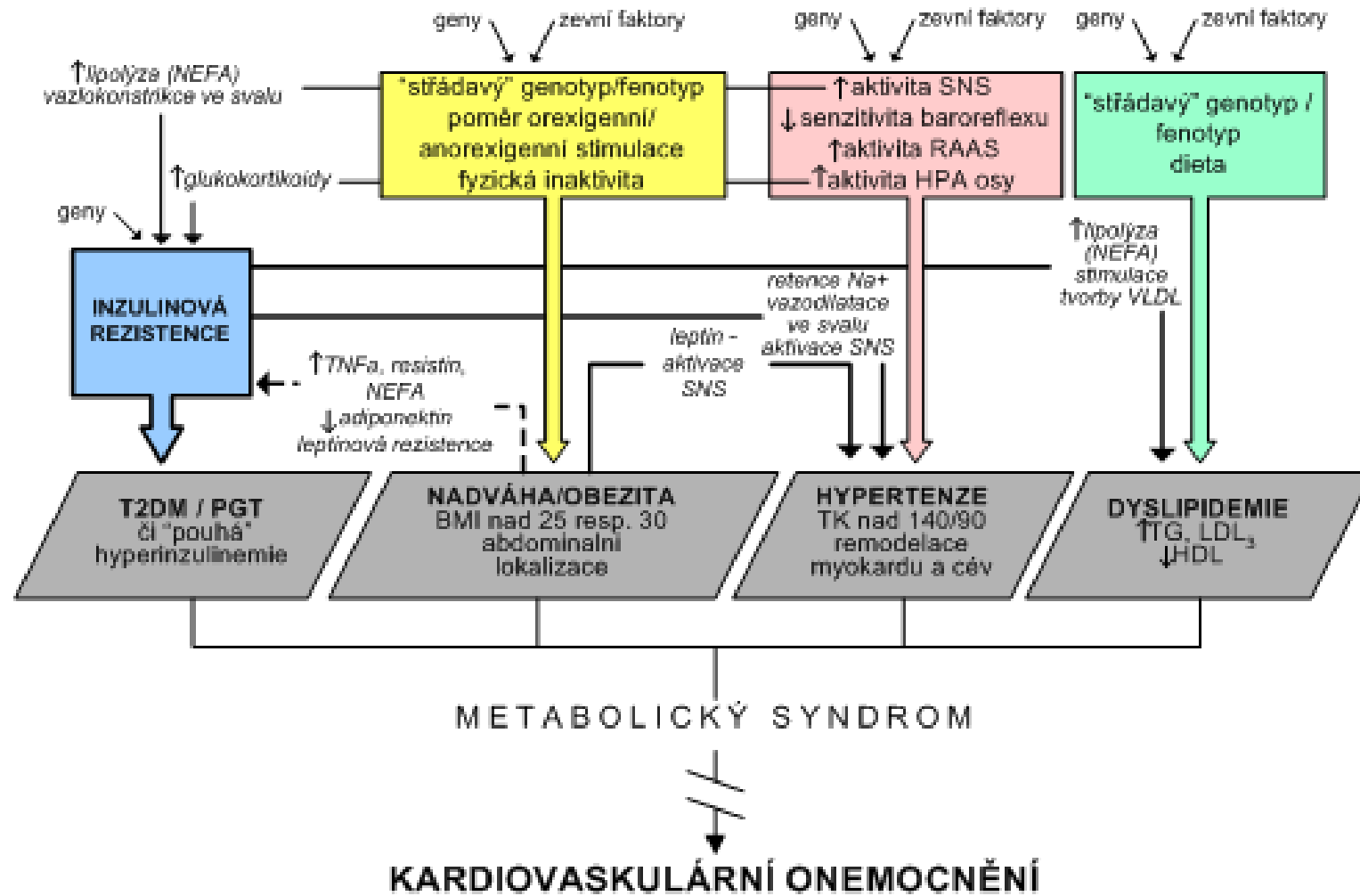


# Metabolický syndrom (MS)

- 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)
  - hypertenze
  - dyslipidemie ( $\uparrow$ TG,  $\uparrow$ LDL,  $\downarrow$ 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



# METABOLIC SYNDROME

nature  
medicine

