

# Poruchy výživy I

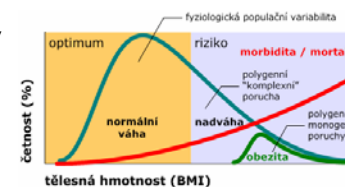
## Metabolický syndrom a obesita



1

# Tělesná hmotnost

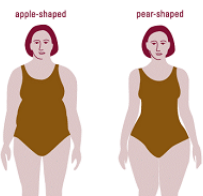
- tuková tkáň
  - u mužů cca 10–20% hmotnosti těla
  - u žen 20–30% hmotnosti těla
- tělesná hmotnost u obou pohlaví **roste s věkem**
- hmotnost člověka je **spojitá veličina** a stanovení normy je do jisté míry záležitostí arbitrární
  - za ideální hmotnost je považována ta, při které je nejdelší očekávaná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



2

# Nadváha / obezita

- definována jako nadměrné uložení tuku v organizmu při současné **hyperplazii a hypertrofii**
  - zvýšenou diferenciací preadipocytů
  - zvýšeným ukládáním lipidů do tukových buněk
- avšak obezita je především **poruchou** fyziologické dlouhodobé regulace **homeostázy energie**
- kritéria
  - základním kritériem je BMI (**body mass index**)
    - podvýživa BMI <18,5
    - normální 20 – 24,9
    - nadváha 25 – 29,9
    - obezitu BMI >30 (mírná 30 – 34,9, střední 35 – 40, morbidní >40)
      - BMI bohužel nepostihuje další důležité aspekty obezity – rozložení tuku = kvalitativní hodnocení obezity na androïdní (mužský) a gynoïdní (ženský) typ
      - závažnější rizikovější je jednoznačně trunkální (androïdní) typ obezity u mužů i u žen
  - přesněji reflektuje rozložení tuku **WHR index** (waist-hip ratio, poměr pás-boky)
  - dnes je běžné a doporučené prostě hodnocení **obvodu pasu**
    - u žen se za mírné rizikovou považuje hodnota > 80 cm, jako výrazné riziková hodnota > 88 cm
    - u mužů je to >94 respektive >102 cm
  - měřením **tloušťky kožní fásy** kaliperem
  - exaktnější** stanovení množství tuku v organizmu
    - podvodním vážením
    - měřením vodivosti (bioimpedance)
  - přesně** computerovou tomografií a magnetickou rezonancí
- zásobní tuk je uložen
  - v **podkožní** tukové tkáni
  - u obezích i ve **viscerální** oblasti
    - intraabdominálně mezi orgány – např. omentum
  - a rovněž **intraorganově ve svalech a játrech**
    - tyto dvě lokalizace nejvýznamněji ovlivňují inzulínovou senzitivitu



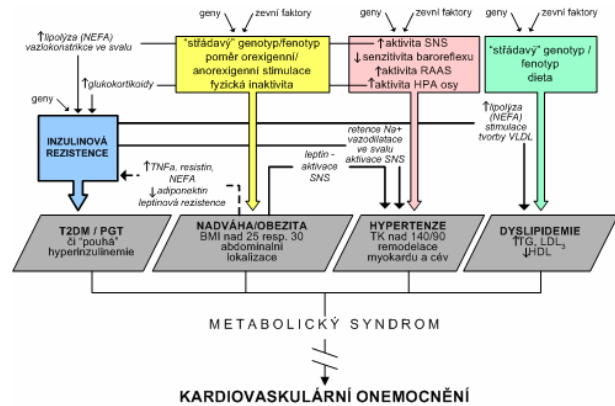
3

# Metabolický syndrom

- 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.
- součástí syndromu:
  - centrální obezita
  - diabetes 2. typu (nebo porušená glukózová tolerance nebo „jen“ hyperinzulinémie)
  - esenciální hypertenze
  - dyslipidemie
    - 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
- genetika: **koncepce „šetrného genotypu“**

4

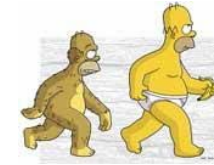
## Patogeneze metabolického syndromu



5

## Důsledky obezity

- **neomezené ukládání zásobního tuku není metabolicky "bezpečné"**
  - proč tomu tak je, není jasné ???
- **kritický nedostatek dostupné energie v nepříznivých podmínkách byl evolučně pravděpodobně mnohem významnějším selekčním faktorem než důsledky nadbytku**
  - selekce "šetrného" genotypu (thrifty genotype hypothesis)
    - v době sběračsko-loveckého stylu obžvy 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. inzulínová a leptinová rezistence
- **vzhledem k tomu, že humorální produkty tukové tkáně jsou aktivně zapojeny v mnohočetných regulacích, dochází k negativnímu ovlivnění**
  - metabolismu sacharidů a lipidů
  - cévní homeostázy
  - cirkulačních parametrů
  - imunity
  - fibrinolýzy
  - reprodukce
- **rizika spojená s obezitou**
  - kardiovaskulární
  - tumory
    - ovaria, endometrium, prs, kolorektum
  - pohybový systém
  - poruchy fertility
  - syndrom polycystických ovarii



6

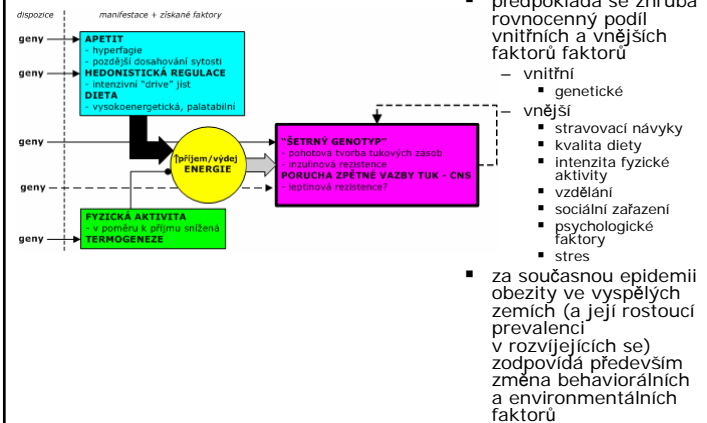
## Etiopatogeneze obezity

- **příčinou je dlouhodobě porušená rovnováha mezi příjmem a výdejem energie ve prospěch většího příjmu (= pozitivní energetická bilance) v důsledku**
  - relativně vyššího příjmu
  - nižšího výdeje
  - kombinace obou
- **proč?**
  - existuje **zpětnovazební 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?



7

## Patogeneze obezity



8

## Genetika obezity

- genetický polymorfismus genů podílející se na
  - regulaci příjmu potravy (pocitu sytosti versus apetitu)
    - periferní a centrální orexigenní / anorexigenní mediátor a jejich receptory
  - regulaci sacharidového metabolismu
    - signální kaskáda inzulinového receptor – zejm. post-receptorová senzitivita
  - diferenciaci tukové tkáně a pohotovosti v ukládání zásobních látek (tuku)
    - PPARs, enzymy, adipokiny a jejich receptory
  - “rewarding” pathways
    - endokannabinoidní systém
  - termogeneze
    - “uncoupling” proteiny

9

## 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
  - homeostatické regulace
    - aférentní signalizace je doposud objasněna mnohem detailněji než eferentní složka
  - hedonistická regulace
    - uspokojení po jídle

10

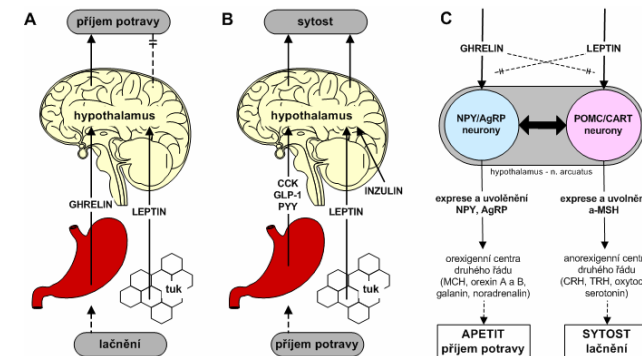
## Homeostatická regulace

- aférentní složka (= střídaní apetitu a sytosti) zahrnuje
  - signalizaci z periferie prostřednictvím systémových humorních faktorů a senzitivní informace z GIT o rozpětí a mótilitě žaludku (cestou n. vagus a n. tractus solitarius)
    - nejvýznamnějšími humorními faktory jsou především:
      - inzulin - postprandialně slinivkou na základě změny glykemie
      - leptin - hormon tvořený v tukové tkáni, který dlouhodobě moduluje krátkodobou signalizaci zprostředkovanou mediátory sytosti z GIT (cholecystokininem (CCK), glukagon-like peptidem 1 (GLP-1) a peptidem YY)
      - ghrelin - hormon tvořený v žaludku, jehož hladina stoupá nalačno („mediátor hladu“)
    - koncentrace leptinu a zejména i inzulinu je proporcionální množství tělesného tuku a intenzita jejich signálů v CNS (prostřednictvím příslušných receptorů) odpovídá plazmatické hladině
    - skladba jídla (zastoupení sacharidů, proteinů a tuků) se v aférentní signalizaci projevuje nepřímo prostřednictvím změny inzulinemie (tedy zejm. množství cukru = „glykemický index“) a proteínů, tuky v potravě ovlivňují centrum sytosti minimálně
  - centrální integrace signálů probíhá v **hypotalamu** (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)
  - eférentní složka
    - děje iniciované primárními centry v hypotalamu nejsou přesně známy, ale zahrnují evidentně kooperaci s celou řadou sekundárních center a struktur, jak vyšších, tak nižších etáží CNS, které navozují neurogenní, endokrinní a behaviorální odpověď, která podle okamžité situace – převahy orexigenní nebo naopak anorexigenní stimulace – ovlivňuje volní příjem potravy
    - sekundárními mediátory, která se zde uplatňují, jsou látky a neurotransmitery s funkcí
      - orexigenní - orexin A a B, galanin a noradrenalin
      - anorexigenní - melanocyty stimulující hormon (α-MSH), kortikoliberin (CRH), thyrotropin releasing hormon (TRH) a serotonin



11

## Periferní a centrální signalizace při regulaci příjmu potravy



12

## Hedonistická regulace

- = smyslové prožitky spojené s jídlem
- aferentní signalizace
  - chuťová a čichová dráha do příslušných center
    - ve spolupráci s dalšími korovými i podkorovými centry navozují pocit libosti
    - mediátory **endokanabinoidy**
- homeostatická a hedonistická regulace jsou vzájemně do značné míry nezávislé
  - bohužel velmi často charakter a množství přijímaného jídla nemusí odpovídat metabolickým potřebám
- předpokládá se paralela inzulínové rezistence v podobě **leptinové rezistence**
- endogenní vysoké nastavení tzv. adipostatu je rovněž problémem recidiv u obézních lidí po zhubnutí

13

## Zevní faktory

- pokles fyzické aktivity
- změna diety
  - dieta bohatá na tuky přináší ve stejném objemu zhruba dvojnásobný energetický obsah
  - tuky navozují pocit sytosti pomaleji než sacharidy (→ inzulín)
- určitou roli hraje i příjem alkoholu
  - nezanedbatelný energetický obsah



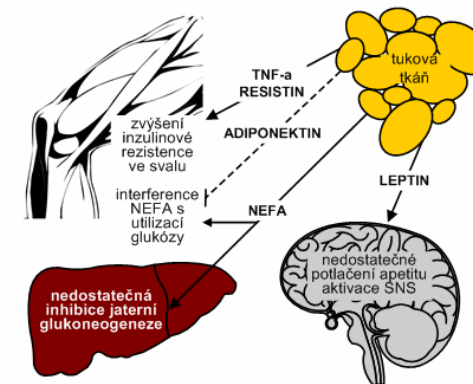
14

## Endokrinní působky (adipokiny) tukové tkáně

HORMON	CILOVÁ TKÁŇ/ORGÁN	PLAZM. HLADINA	METABOLICKÝ EFEKT
Leptin	CNS (hypothalamus), sval, ovarium	pozitivně koreluje s BMI	centrálně dlouhodobě snižuje apetit a zvyšuje aktivitu sympatiku; periferně ovlivňuje zejm. inzulínovou senzitivitu a metabolismus lipidů
Adiponektin	inzulín dependentní tkáň - sval	negativně koreluje s BMI	zvyšuje inzulínovou senzitivitu, zvyšuje oxidaci mastných kyselin, působí prozánětlivě
Resistin	inzulín dependentní tkáň - sval	pozitivně koreluje s BMI (jen u hladavců)	prohlubuje inzulínovou rezistenci, působí prozánětlivě
TNF-α	inzulín independentní tkáň - sval	pozitivně koreluje s BMI	interferuje se signalizací inzulínového receptoru (fosforylace serinových reziduí) – prohlubuje inzulínovou rezistenci
IL-6	?	pozitivně koreluje s BMI	? (působí prozánětlivě)
Angiotensinogen	tuk. tkáň (para-/auto-kinně), příspěvek k aktivaci syst. RAAS?	exprese v tukové tkáni pozitivně koreluje s BMI	ovlivnění diferenciace adipocytů, stimulace lipogeneze, únik do syst. cirkulace může přispívat k cirkulačním změnám doprovázejícím obezitu

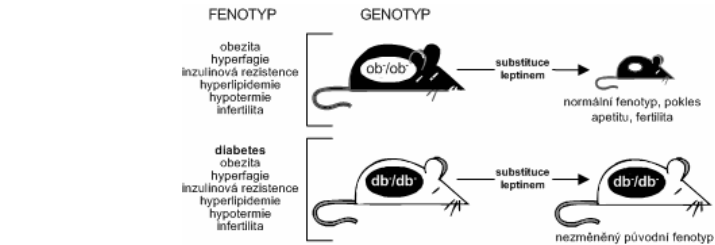
15

## Hormony tukové tkáně



16

## Leptin [ "leptos" = štíhlý ]



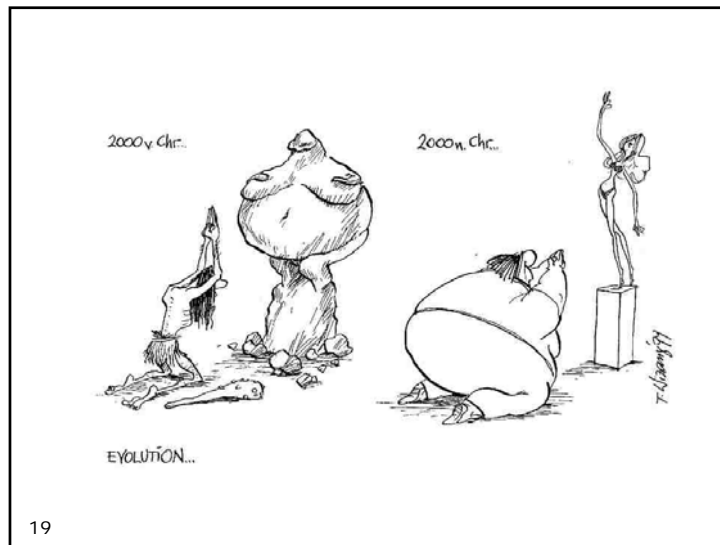
- zřejmě hl. hormon fyziologické regulace energetické homeostázy a příjmu potravy s centrálními a periferními účinky
  - produkt Ob-genu (tzv. gen obezity) exprimovaného v tukové tkáni, a jeho produkt - leptin - se uvolňuje do oběhu
  - receptor (produkt Db-genu) exprimován hlavně v hypothalamu
  - produkce leptinu je úměrná masě tukové tkáně
  - v mozku dlouhodobě reguluje produkci orexi- a anorexigenních mediátorů
  - možná také úloha v regulaci termogeneze?
- obezita je ale překvapivě asociována s hyperleptinemií
  - 17 - leptinová rezistence???

## Ostatní příčiny obezity/hyperfagie

- 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 následně 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



18



19