

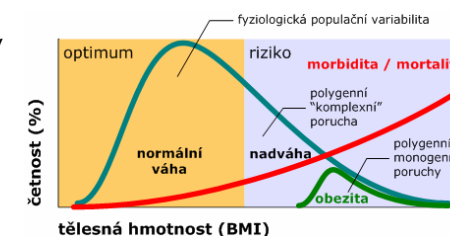
Obezita a metabolický syndrom



1

Tělesná hmotnost

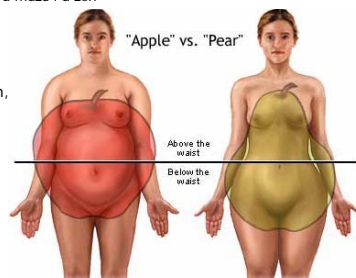
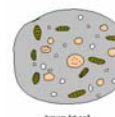
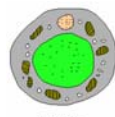
- tuková tkáň
 - u mužů cca 10–20% hmotnosti těla
 - u žen 20–30% hmotnosti těla
- tělesná hmotnost u obou pohlaví **roste s věkem**
- hmotnost člověka je **spojitá veličina** a stanovení normy je do jisté míry záležitostí arbitrární
 - za ideální hmotnost je považována ta, při které je nejdelší očekávaná 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

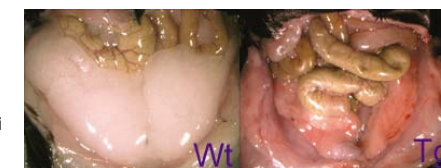
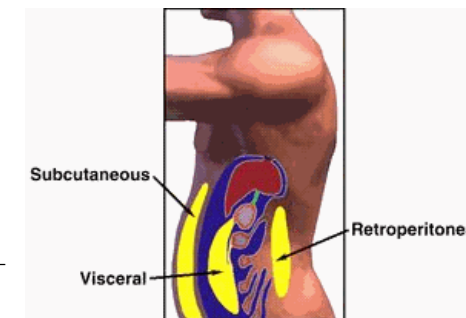
- definována jako nadměrné uložení bílé tuk. tkáně v organismu při současné **hyperplazii a hypertrofii**
 - zvýšenou diferenciací preadipocytů
 - zvýšeným ukládáním lipidů do tukových buněk
- avšak obezita je především **poruchou fyziologické dlouhodobé regulace homeostázy energie**
- kritéria
 - základním 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 důležitý aspekt obezity – rozložení tuku = kvalitativní hodnocení obezity na androidní (mužský typ) a gynoïdní (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 organismu
 - podvodním vážením
 - měřením vodivosti (bioimpedance)
 - **presně** pomocí CT, MRI, DEXA



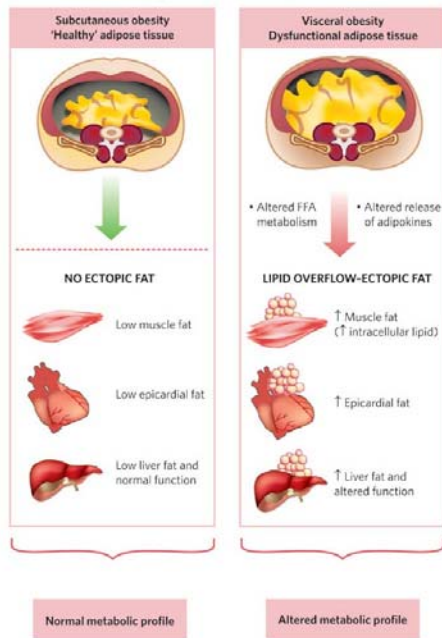
3

Tuková tkáň - distribuce

- “hnědý” (BAT) – novorozenci
 - krk, záda, kolem velkých cév = termoregulace
 - mitochondriální “uncoupling” oxidace FFA a ATP syntézy
- “bílý” (WAT, zásobní) tuk je uložen
 - v **podkožní** tukové tkáni
 - estetická ale ne metabolická katastrofa
 - ve **viscerální** oblasti
 - intraabdominálně mezi orgány – např. omentum, mesenterium
 - retroperitoneálně
 - epikard
 - lokální zdroj FFA?
 - možný parakrinní efekt faktorů syntetizovaných v tuk. tkáni na srdce
 - další (orbíta, okolí kloubů, synovie)
 - intraorgánově **ve svalcích a játrech**
 - tyto dvě lokalizace nejvýznamněji ovlivňují inzulinovou senzitivitu
 - ↑ NEFA
 - ↑ adipokiny

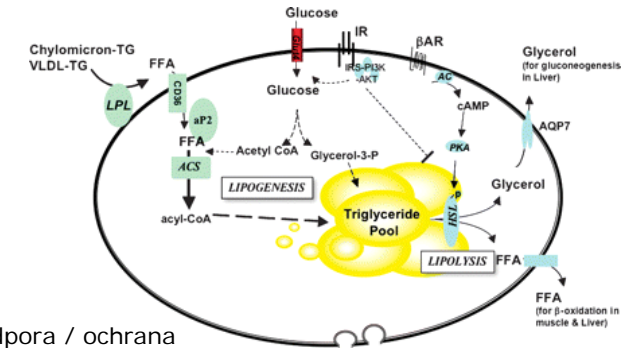


4



5

Metabolismus adipocytu

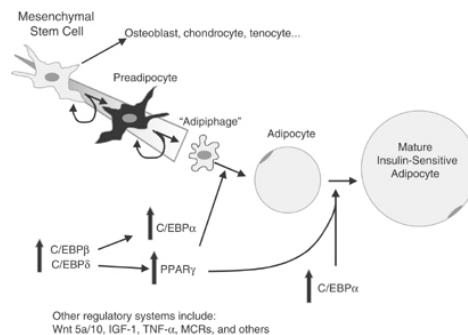


- funkce adipocytů
 - mechanická podpora / ochrana
 - termoizolace
 - zásoba energie
 - endokrinní orgán (~1×10⁹ buněk = největší)
 - insulin-senzitizující faktory (negativně korelují s počtem adipocytů)
 - insulin-rezistentizující faktory (pozitivně korelují s počtem adipocytů)
 - prozánětlivé faktory (cytokiny)

6

Diferenciace tukové tkáně

- pluripotentní mesenchymová buňka (MSC) → adipoblast → pre-adipocyt → adipocyt
- kontrola (transkripční faktory)
 - peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)
 - exprimován převážně v tukové tkáni, kde stimuluje diferenciaci adipocytů, lipogenezi a tvorbu tukových zásob
 - CCAAT regulatory enhancer binding protein α (CREBP α)
 - sterol-regulatory element binding protein 1c (SREBP1c)
 - další (Wnt signální kaskáda)



7

Důsledky obezity

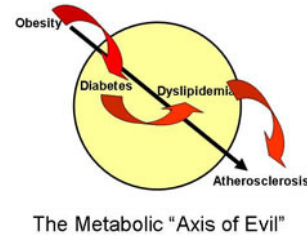
- neomezené ukládání zásobního tuku není metabolicky „bezpečné“
 - proč tomu tak je, není jasné ???
- kritický nedostatek dostupné energie v nepříznivých podmínkách (a schopnost dlouhodobě přežít hladovění) byl evolučně pravděpodobně mnohem významnějším selekčním faktorem než důsledky nadbytku
 - selekce „šetrného“ 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. insulinová 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 (↑ ICAM, ↓ NO)
 - cirkulačních parametrů (↑ TK)
 - imunity (↑některé cytokiny a RAF)
 - hemostázy
 - ↑ trombotizace/↓ fibrinolýzy
 - reprodukce



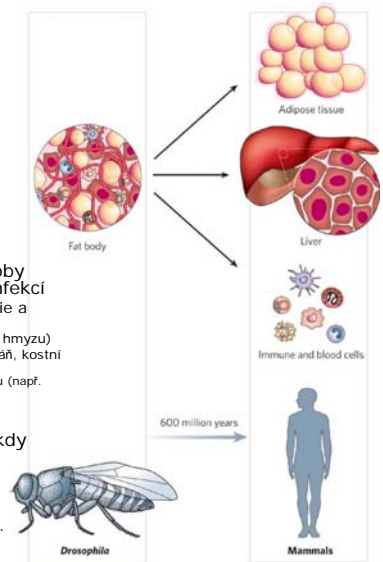
8

Rizika spojená s obezitou

- kardiovaskulární
 - diabetes → diabetes → dyslipidemie → ateroskleróza
- tumory
 - ovarium
 - endometrium
 - prsní žláza
 - kolorektum
 - ledvina
- pohybový systém
- poruchy fertility
- syndrom polycystických ovarií
- deprese



Evoluce obezity a zánětu



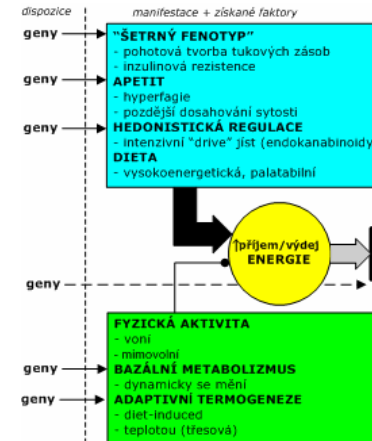
- spolu se schopností střídat energii pro periodické doby nedostatku byla důležitá schopnost vypořádat se s infekcí
 - vývoj biologicky propojených systémů skladování energie a efektivity imunitní reakce
 - u nižších organismů jednotný systém (např. tukové tělísko u hmyzu)
 - u vyšších organismů mechanicky rozděleno (játra, tuková tkáň, kostní dřev), 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 pro organismus, kdy bylo nutno redistribuovat využitelnou energii
 - hladovění (popř. ohrožení) → stresová reakce → pokles imunity
 - ↑ glukokortikoidy / ↓ lymfocyty
 - ukládání energie → produkce humorálních faktorů v tuk. tkáni s prozánětlivým efektem → odstranění patogenů

Etiopatogeneze obezity

- příčinou je dlouhodobě porušená rovnováha mezi příjmem a výdejem energie ve prospěch většího příjmu (= **pozitivní energetická bilance**)
- v důsledku
 - (1) relativně vyššího příjmu
 - potřeba
 - mladý zdravý fyzicky pracující muž 14 000kJ
 - starší nepracující žena 7 000kJ
 - příjem
 - průměrná spotřeba 10 - 12 000kJ
 - (2) nižšího výdeje
 - (3) kombinace obou
- nicméně situace *in vivo* není "statická" (tj. tvorba zásob = příjem energie – výdej energie), ale "dynamická" protože při snížení příjmu energie se snižuje i metabolický výdej (basal metabolic rate)
 - problém zhubnutí poté co člověk jednou ztloustne
- proč tloustneme?
 - existuje fyziologická **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?
 - možná, ale evidentně dysfunkční



Patogeneze obezity



- předpokládá se zhruba rovnocenný podíl vnitřních a vnějších faktorů
 - vnitřní
 - genetické
 - fetální metabolické programování
 - vnější
 - stravovací návyky
 - kvalita diety
 - intenzita fyzické aktivity
 - vzdělání
 - sociální zařazení
 - psychologické faktory
 - stres
- za současnou epidemii obezity ve vyspělých zemích (a její rostoucí prevalenci v rozvíjejících se) zodpovídá především změna behaviorálních a environmentálních faktorů

Regulace příjmu potravy

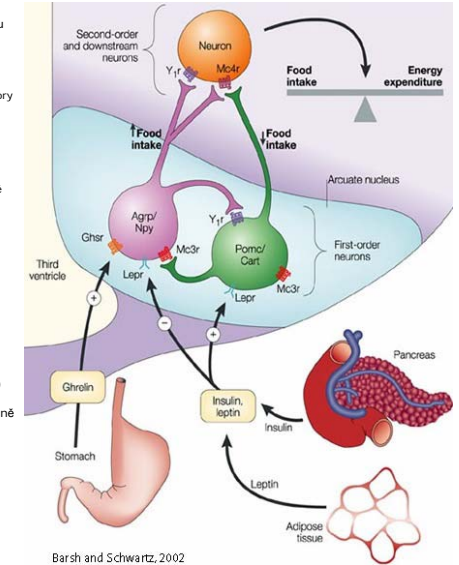
- příjem potravy je periodický děj
- základními stimuly, které určují začátek a konec jídla, jsou
 - **apetit** resp. **hlad**
 - apetit je přirozená chuť k jídlu, pocit, který vede ke změně chování směřující k příjmu potravy
 - hlad je stav naléhavé potřeby jídla a je spojen s celou řadou objektivních příznaků, zejména nepříjemně vnímanými kontrakcemi žaludku
 - **sytot**
 - sytot 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, psychologických, 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 vyvážená tak, **aby dodávka energie odpovídala výdeji**
- regulace příjmu potravy (a tělesné hmotnosti) je komplexní proces, který podléhá kontrole nervové a hormonální
 - **homeostatická regulace**
 - aferentní signalizace je doposud objasněna mnohem detailněji než eferentní složka
 - **hedonistická regulace**
 - uspokojení po jídle



13

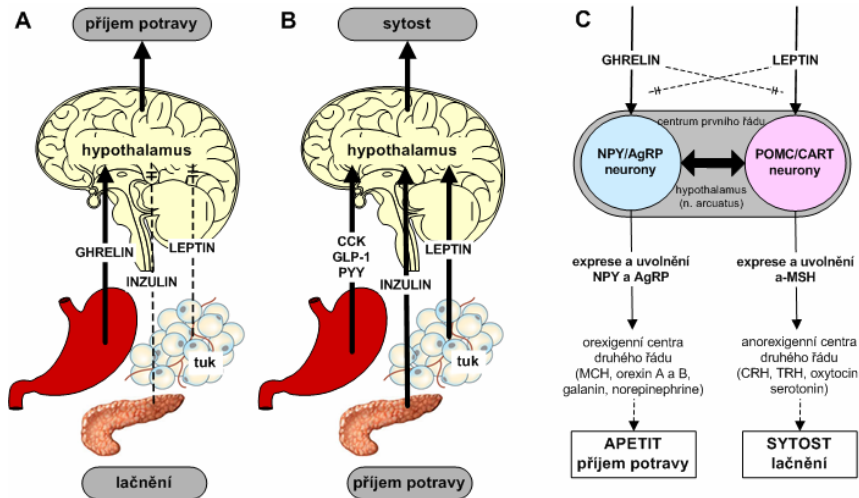
Homeostatická regulace

- aferentní složka (= stídnání apetitu a sytoti) zahrnuje
 - senzitivní informace z GIT o rozpětí a motilitě žaludku (cestou n. vagus a n. tractus solitarius)
 - signalizaci z periferie prostřednictvím systémových humorálních faktorů
 - inzulín - postprandialně snižkovává na základě změny glykémie
 - leptin - hormon tvořený v tukové tkáni, který dlouhodobě moduluje krátkodobou signalizaci zprostředkovanou mediátory sytoti z GIT
 - cholecystokinin (CCK), glukagon-like peptid 1 (GLP-1) a peptid YY
 - ghrelin - hormon tvořený v žaludku, jehož hladina stoupá řázně (mediátor hladu)
 - koncentrace leptinu a nejméně i inzulínu je proporcionální množství tělesného tuku a intenzita jejich signálu v CNS (prostřednictvím příslušných receptorů) odpovídá plazmatické hladině
 - skladba jídla (zastoupení sacharidů, proteinů a tuků) se v aferentní signalizaci projevuje nejméně prostřednictvím změny inzulíniemie
 - tedy zejm. množství cukrů = glykemický index) a proteinů, tuky v potravě ovlivňují centrum sytoti mnohem méně a zejm. pomaleji
 - centrální integrace signálů probíhá v hypothalamu (hypothalamická 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 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



14

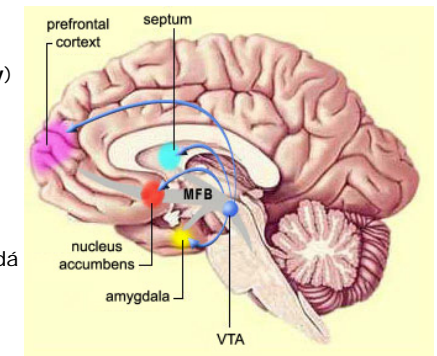
Periferní a centrální signalizace při regulaci příjmu potravy



15

Hedonistická regulace

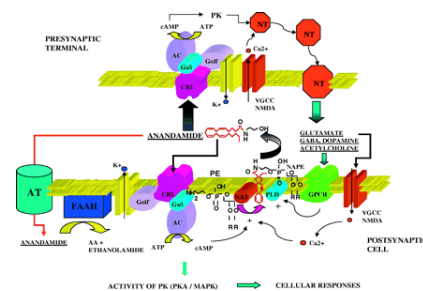
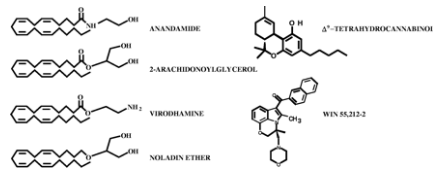
- učení, smyslové prožitky spojené s jídlem (palatabilita - zejm. sladká a krémovitá chuť) a pocit uspokojení (reward)
- složky hedonistické signalizace
 - chuťová a čichová dráha do příslušných center
 - mozk. kůra (prim. a asociovaná centra)
 - ventrální tegmentální area (VTA)
 - dopaminergní stimulace
 - 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



16

Endokanabinoidní systém

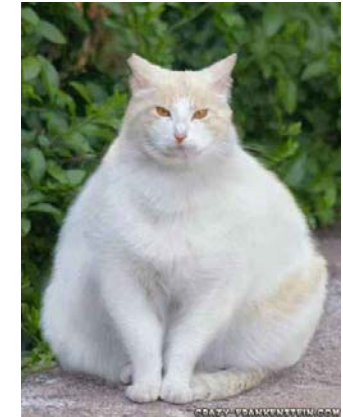
- typ retrográdní signalizace která reguluje neuronální excitabilitu stimulací post-synaptických neuronů
- ligandy – **endokanabinoidy** – způsobují po vazbě na CB1 receptory retrográdní supresi uvolňování neurotransmiterů (GABA a Glut) z pre-synaptických neuronů
- endokanabinoidy jsou deriváty arachidonové 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, Ca^{2+} a K^+ iontové kanály ...)



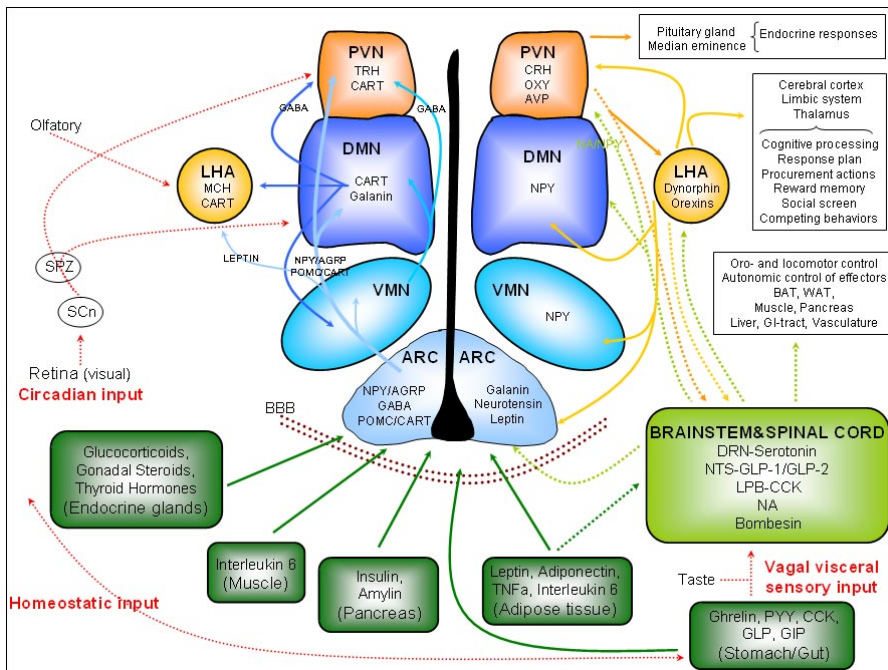
17

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
 - nervové (afferentní dráha, n. tractus solitarii)
 - (3) signály z orgánů podílejících se na zpracování nutrientů (játra a pankreas)
 - humorální
 - nutrienty (Glc, NEFA)
 - (4) signály z orgánů skladujících energii (tuk. tkáň a játra)

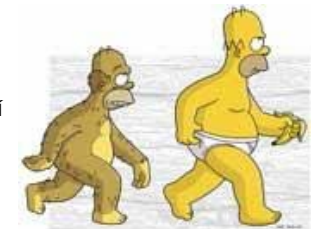


18



Genetika obezity

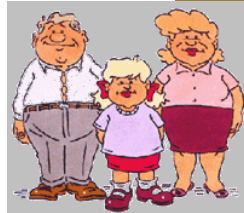
- genetický polymorfismus genů podílející se na
 - (1) regulaci příjmu potravy (pocitu sytosti versus apetitu)
 - periferní a centrální orexigenní / anorexigenní mediátory
 - jejich receptory (NPY, MCR4, ...)
 - (2) regulaci sacharidového metabolismu (= geny T2DM)
 - signální kaskáda inzulínového receptor – 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)
 - endokanabinoidní systém (CB1, ...)
 - endogenní morfiny
 - (6) regulaci termogeneze a mitochondriální bioenergetiky
 - "uncoupling" proteiny (UCP2)
 - (7) dalších procesech



20

Zevní faktory vzniku obezity

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

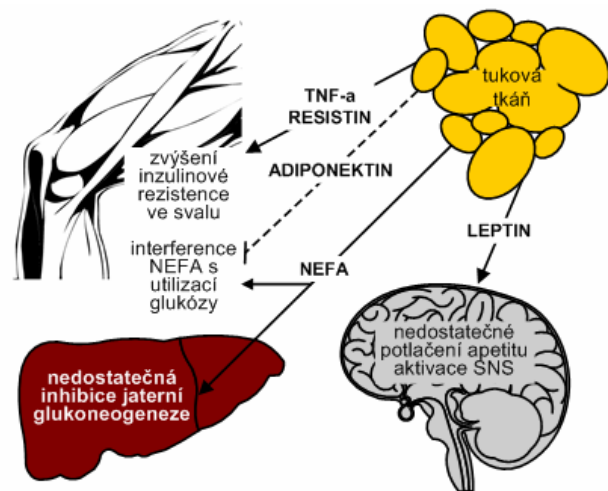


21

Endokrinní působky tukové tkáně - adipokiny

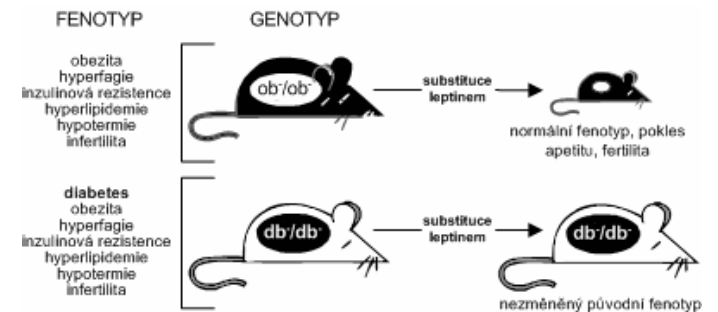
Hormon	Cílová tkáň	Plazm. hladina	Efekt
LEPTIN	hypotalamus, periferní tkáně (sval, játra) ???	pozitivně koreluje s BMI	centrálně dlouhodobě moduluje apetit a aktivitu sympatiku, periferně inz. senzitivitu a metabolismus lipidů
ADIPONEKTIN	inzulin-dependentní tkáně – sval, játra	negativně koreluje s BMI	zvyšuje inz. senzitivitu a oxidaci MK (aktivace AMPK) ve svalu a játrech, působí protizánětlivě
RESISTIN	inzulin-dependentní tkáně – sval	pozitivně koreluje s BMI	zvyšuje inz. rezistenci, působí prozánětlivě
TNFα	inzulin-dependentní tkáně – sval	pozitivně koreluje s BMI	interferuje s kaskádou inz. receptoru (fosforylace Ser reziduí – např. IRS1) – prohlubuje inz. rezistenci, ↑TNF α , ↑cJNK
VISFATIN	inzulin-dependentní tkáně	?	ovlivňuje kaskádu inz. receptoru - ↑ inz. stimulovaný příjem glukózy
OMENTIN	inzulin-dependentní tkáně	?	ovlivňuje inz. senzitivitu - ↑ inz. stimulovaný příjem glukózy
RBP (retinol-binding protein)	inzulin-dependentní tkáně – játra, sval	?	zhoršuje inz. rezistenci (↓PI(3)K signalizace, ↑glukoneogenezu expresi PEPkarboxykinázy)
MCP (macrophage-chemoattractant protein)	makrofágy	- -	infiltrace tukové tkáně makrofágy, prozánětlivý efekt
ANGIOTENSIN OGEN	parakrinní aktivace RAAS, systémově?	Pozitivně koreluje s BMI	ovlivnění diferenciacie adipocytů, cirkulační změny

Efekt nejdůležitějších adipokínů



23

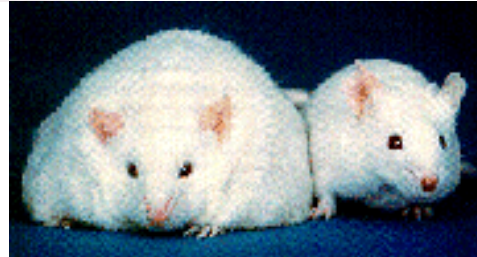
Leptin [“leptos” = štíhlý]



- 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 myši v Jackson laboratory (USA) od r. 1950
 - popsán J. M. Friedmanem v r. 1994

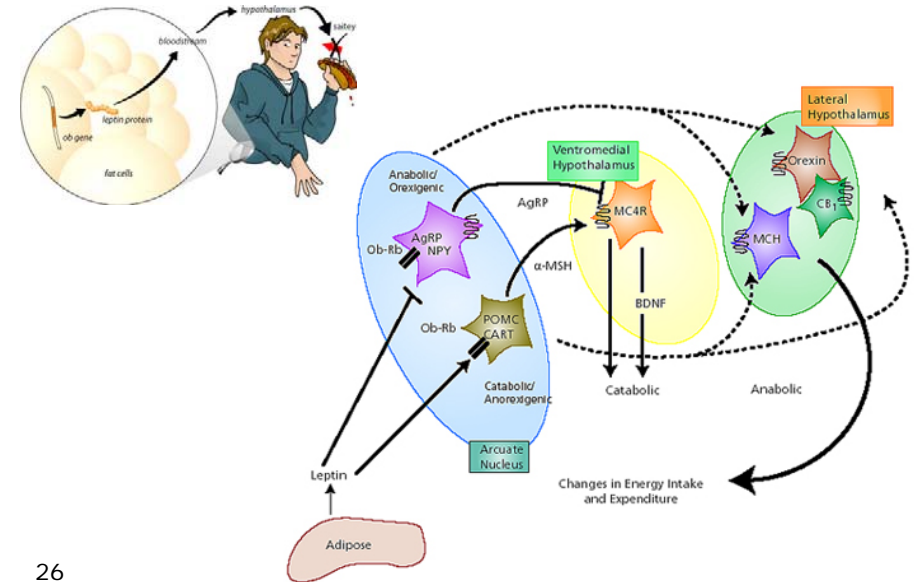
24

Mutace v Ob nebo Db genu → obezita



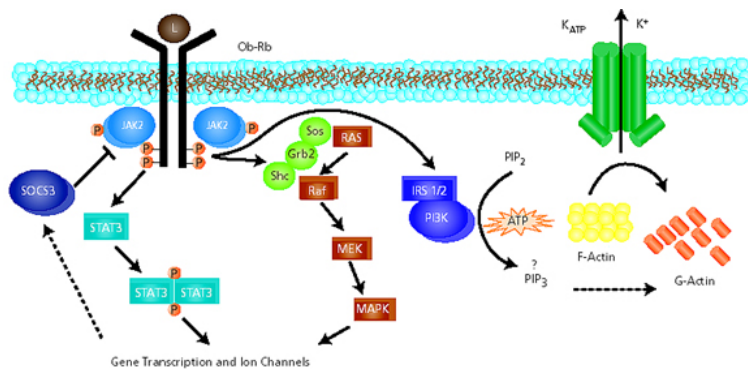
25

Regulace hypotal. center leptinem



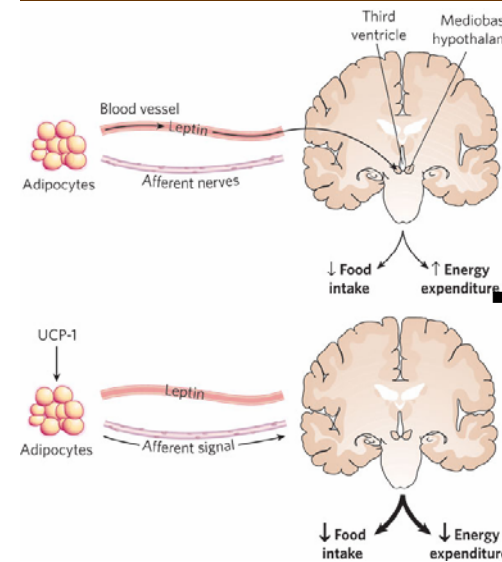
26

Signální kaskáda leptinu



27

Endokrinní a neendokrinní regulace rovnováhy energie



- produkce leptinu je úměrná mase tukové tkáně
- v mozku dlouhodobě reguluje produkci orexi- a anorexigenních mediátorů
- možná také úloha v regulaci termogeneze?
- obezita je ale překvapivě asociována s hyperleptinemií
- leptinová rezistence???

Ostatní příčiny obezity/hyperfagie

- tumory a léze ventromediálního hypothalamu
 - nejčastěji kraniofaryngom
- monogenní genetické syndromy
 - nejčastěji Prader-Williho syndrom
 - ☛ delecce 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



29



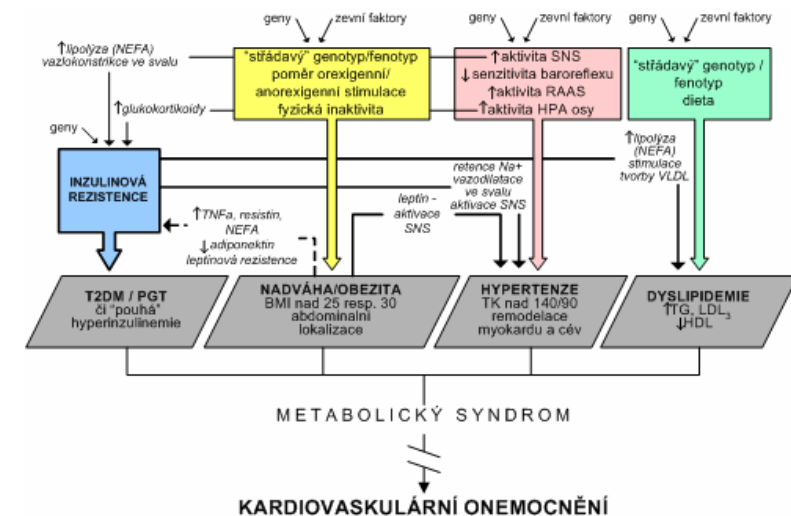
30

Obezita a 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.
- součástí syndromu:
 - centrální obezita
 - diabetes 2. typu (nebo porušená glukózová tolerance nebo „jen“ hyperinzulinémie)
 - esenciální hypertenze
 - dyslipidemie (↑TG, ↑LDL, ↓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
- genetika: **koncepte „šetrného genotypu“**

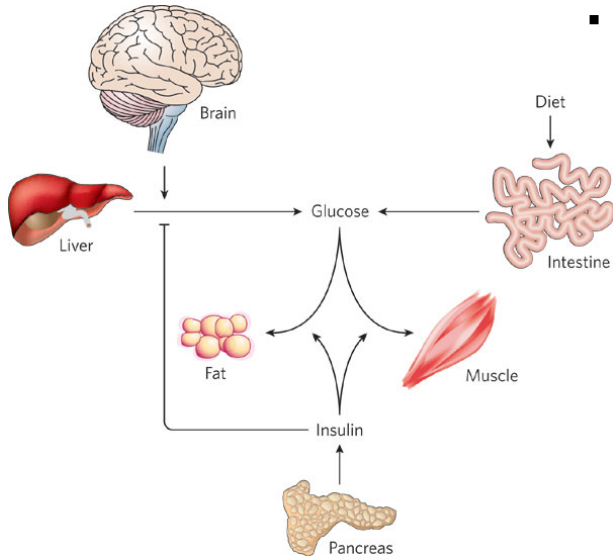
31

Patogeneze metabolického syndromu



32

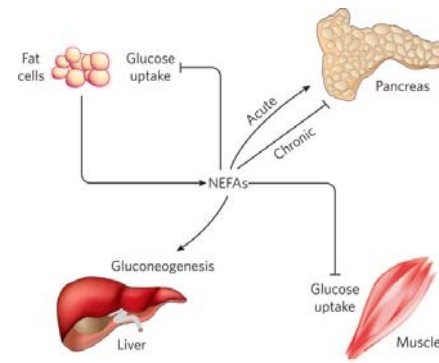
Tuková tkáň vs. glukoregulace



- 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 γ (TZD) mají příznivý efekt na glukózový metabolismus
 - adipokiny - zvířata s mutací v leptin. pathway genu mají inz. rezistenci (Ob-/Ob, Db-/Db-) a diabetes (Db-/Db-)

33

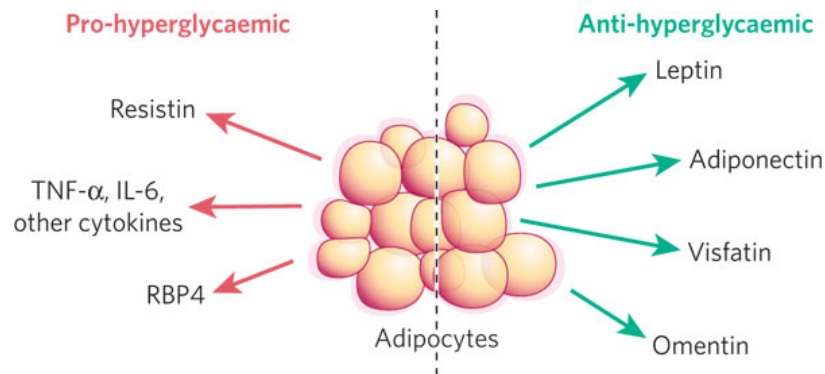
Mechanismy interakce - NEFA



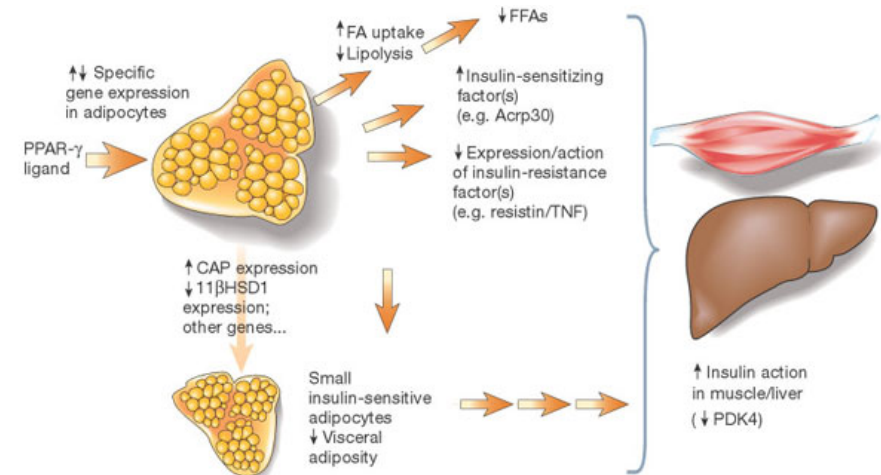
- aktivita klíčových hormonů v tuk. tkáni – lipoproteinové (LPL) a hormonsenzitivní (HSL) je regulována hormonálně
 - NEFA se z TAG lipoproteinů odštěpují účinkem **LPL** (enzym vázaný na endotel cévních stěn zejména svalů, myokardu a tukové tkáně (inzulin aktivuje LPL))
 - NEFA se ukládají jako zásoby v podobě TAG, ze kterých je možné hydrolyzovat NEFA pomocí **HSL** (aktivace katecholaminy a glukokortikoidy, inhibice inzulinem)
- inzulinová rezistence
 - ↓ inhibice lipolýzy inzulinem → vyšší produkce NEFA
 - NEFA sekundárně inhibují využití glukózy ve svalu
 - zvýšená dodávka glycerolu do jater stimuluje glukoneogenezi a tedy *de novo* produkci Glc játry

34

Mechanismy interakce - adipokiny

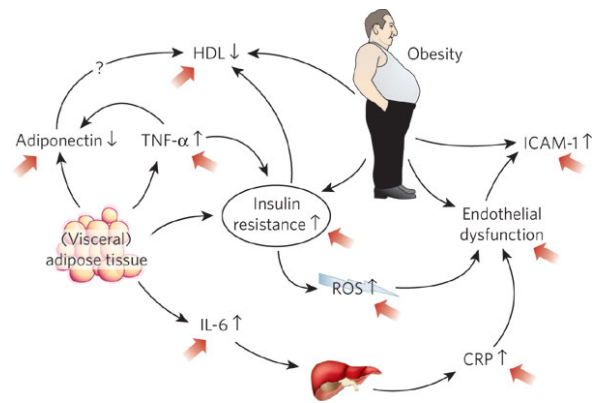


PPAR γ aktivace a ↑ inzulinové sensitivity



35

Obezita a kardiovaskulární systém



37



"I need your honest opinion – does my butt look big enough in this..?"

38