

Poruchy výživy I

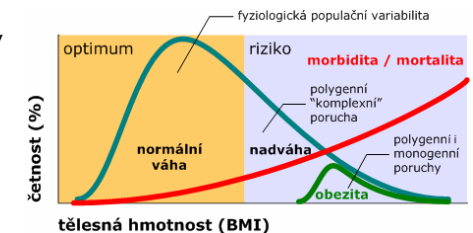
Nadváha a obezita



1

Tělesná hmotnost

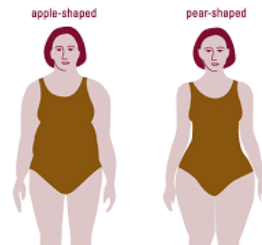
- tuková tkáň
 - u mužů cca 10–20% hmotnosti těla
 - u žen 20–30% hmotnosti těla
- tělesná hmotnost u obou pohlaví **roste s věkem**
- hmotnost člověka je **spojitá veličina** a stanovení normy je do jisté míry záležitostí arbitrární
 - za ideální hmotnost je považována ta, při které je nejdelší očekávaná 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. hypotyreóza, 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 současně **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 androidní (mužský typ) a gynoidní (ženský typ)
 - zdravotně rizikovější je jednoznačně 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 mírné rizikovou považuje hodnota > 80 cm, jako výrazné 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)
 - **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 **intraorgánově ve svalech a játrech**
 - tyto dvě lokalizace nejvýznamněji ovlivňují inzulínovou senzitivitu



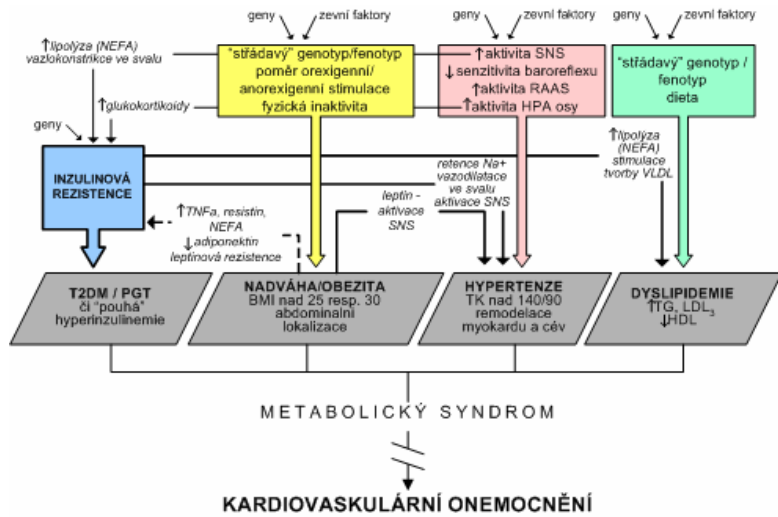
3

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“ hyperinzulinemie)
 - 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: **koncepte „šetrného genotypu“**

4

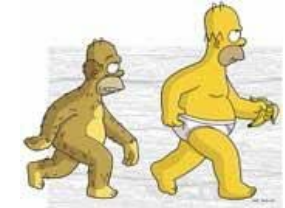
Patogeneze metabolického syndromu



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
 - selektce „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. inzulínová a leptínová rezistence
- vzhledem k tomu, že humorální produkty tukové tkáně jsou aktivně zapojeny v mnohočetných regulacích, dochází k negativnímu ovlivnění
 - metabolizmu sacharidů a lipidů
 - cévní homeostázy
 - cirkulačních parametrů
 - imunity
 - fibrinolýzy
 - reprodukce
- rizika spojená s obezitou
 - kardiovaskulární
 - tumory
 - ovária, endometrium, prs, kolorektum
 - pohybový systém
 - poruchy fertility
 - syndrom polycystických ovaríí



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?

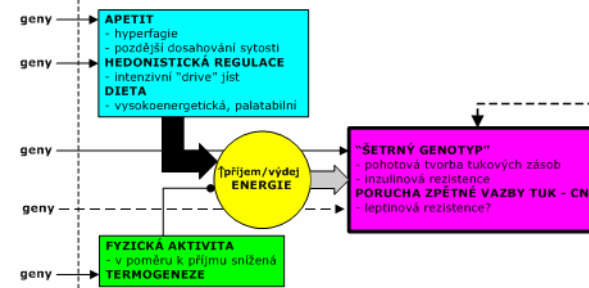
- existuje **zpětnovazebné signalizace** mezi tukovou tkání a centrálními a periferními orgány ovlivňujícími metabolismus a příjem potravy tak, aby došlo k zastavení nárůstu tělesné hmotnosti nad hranici dostačující k optimálnímu fungování organismu?



7

Patogeneze obezity

dispozice manifestace + získané faktory



- předpokládá se zhruba rovnocenný podíl vnitřních a vnějších faktorů

- vnitřní
 - genetické
- vnější
 - stravovací návyky
 - kvalita diety
 - intenzita fyzické aktivity
 - vzdělání
 - sociální zařazení
 - psychologické faktory
 - stres

- za současnou epidemií obezity ve vyspělých zemích (a její rostoucí prevalenci v rozvíjejících se) zodpovídá především změna behaviorálních a environmentálních faktorů

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 inzulínového 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 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

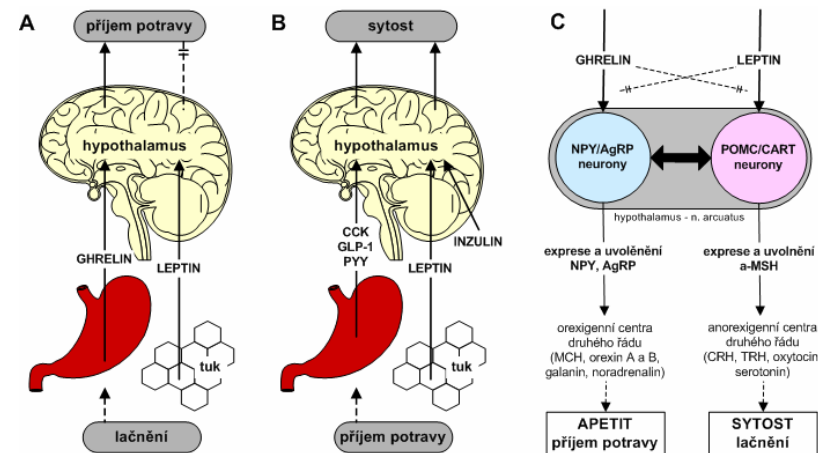
10

Homeostatická regulace

- aferentní složka (= střídání apetitu a sytosti) zahrnuje
 - signalizaci z periferie prostřednictvím systémových humorálních faktorů a senzitivní informace z GIT o rozpětí a motilitě žaludku (cestou n. vagus a n. tractus solitarii)
 - nejvýznamnějšími humorálními faktory jsou především:
 - inzulín - postprandálně slinivkou na základě změn glykemie
 - leptin - hormon tvořený v tukové tkáni, který dlouhodobě moduluje krátkodobou signalizaci zprostředkovanou „mediátory sytosti“ z GIT (cholecystokininem (CCK), glukagon-likes peptidem 1 (GLP-1) a peptidem YY)
 - ghrelin - hormon tvořený v žaludku, jehož hladina stoupá nalačno („mediátor hladu“)
 - konzentrace leptinu a nepřímo i inzulínu 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 aferentní signalizaci projevuje nepřímo prostřednictvím změn inzulíniemie (tedy zejm. množství cukrů = „glykemický index“) a proteinů, tuky v potravě ovlivňují centrum sytosti minimálně
 - centrálně 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-regulated transcript (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 – převážně 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 (α -MSH), kortikoliberin (CRH), thyrotropin releasing hormon (TRH) a serotonin



Periferní a centrální signalizace při regulaci příjmu potravy



12

11

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



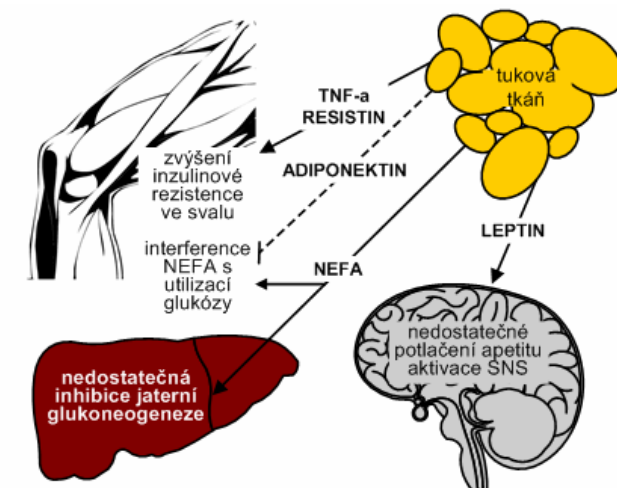
14

Endokrinní působky (adipokiny) tukové tkáně

HORMON	CÍLOVÁ TKÁŇ/ORGÁN	PLAZM. HLADINA	METABOLICKÝ EFEKT
Leptin	CNS (hypothalamus), sval, ovarium	pozitivně koreluje s BMI	centrálně dlouhodobě snižuje apetit a zvyšuje aktivitu sympatiky; periferně ovlivňuje zejm. inzulínovou senzitivitu a metabolismus lipidů
Adiponektin	inzulín dependentní tkáně - sval	negativně koreluje s BMI	zvyšuje inzulínovou senzitivitu, zvyšuje oxidaci mastných kyselin, působí protizánětlivě
Resistin	inzulín dependentní tkáně - sval	pozitivně koreluje s BMI (jen u hlodavců)	prohlubuje inzulínovou rezistenci, působí prozánětlivě
TNF- α	inzulín independentní tkáně - 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-křinně), 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

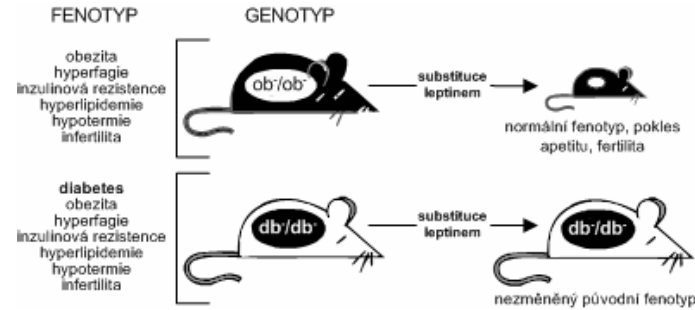
15

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 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
 - 17 - leptinová rezistence???

Ostatní příčiny obezity/hyperfagie

- tumory a léze ventromediálního hypothalamu
 - nejčastěji kraniofaryngom
- 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



18

