

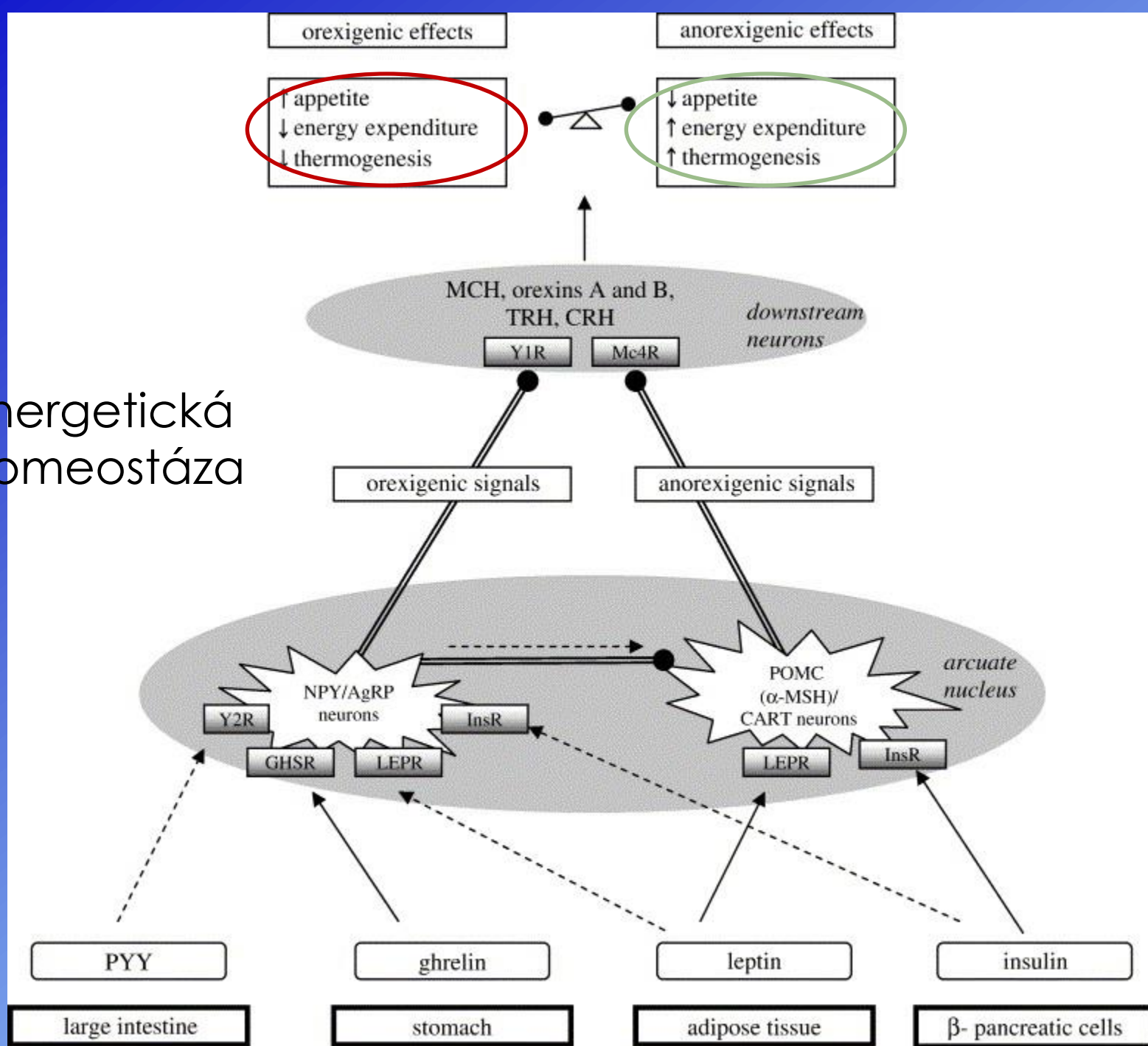
Poruchy příjmu potravy – hodnocení stavu výživy

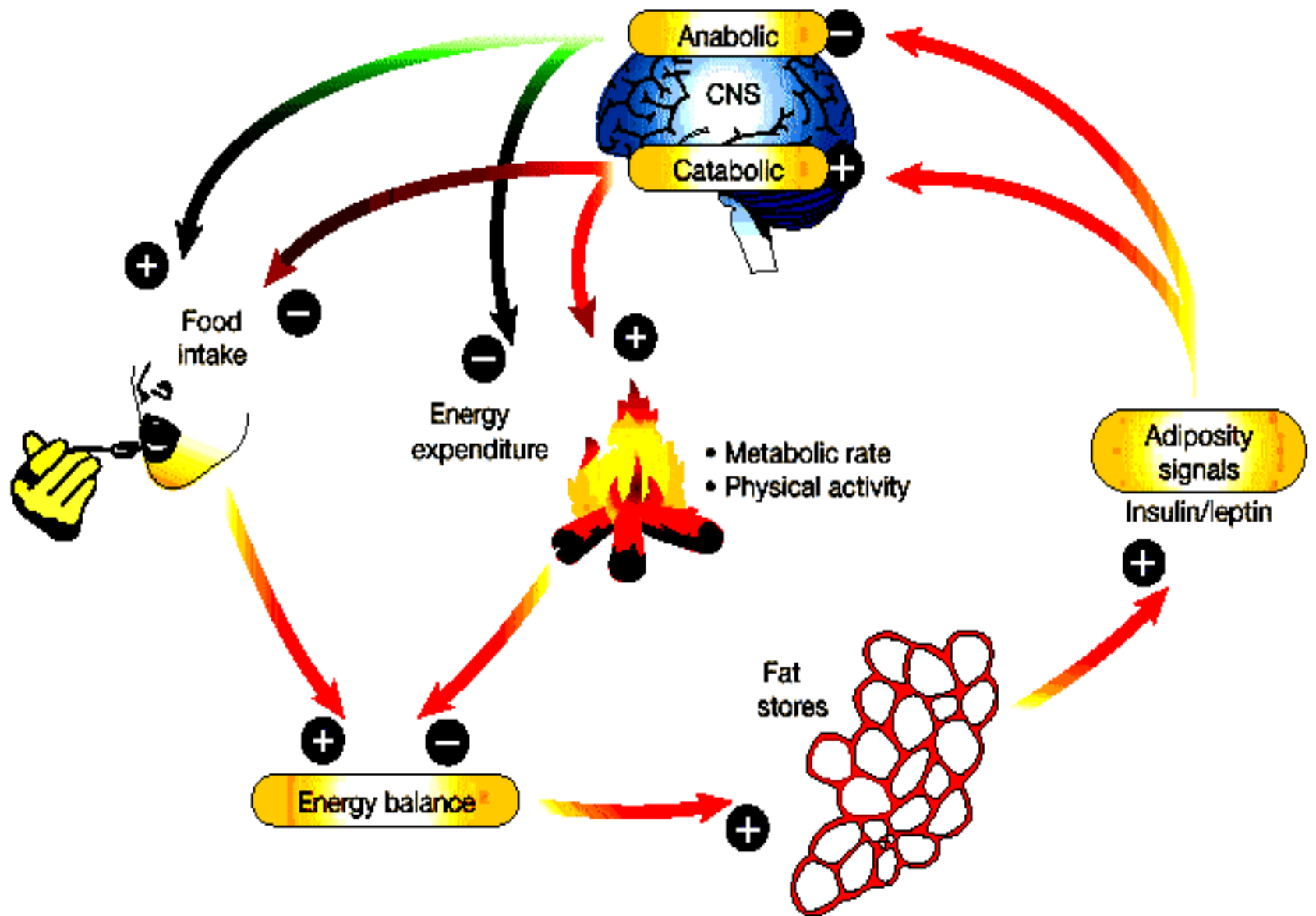
ZL 2018 - seminář

CÍLE SEMINÁŘE

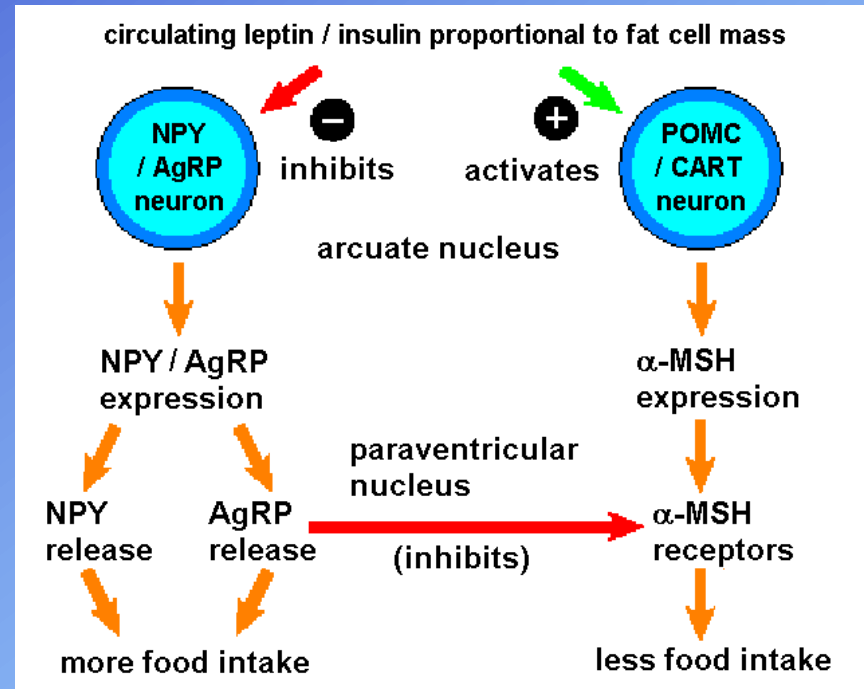
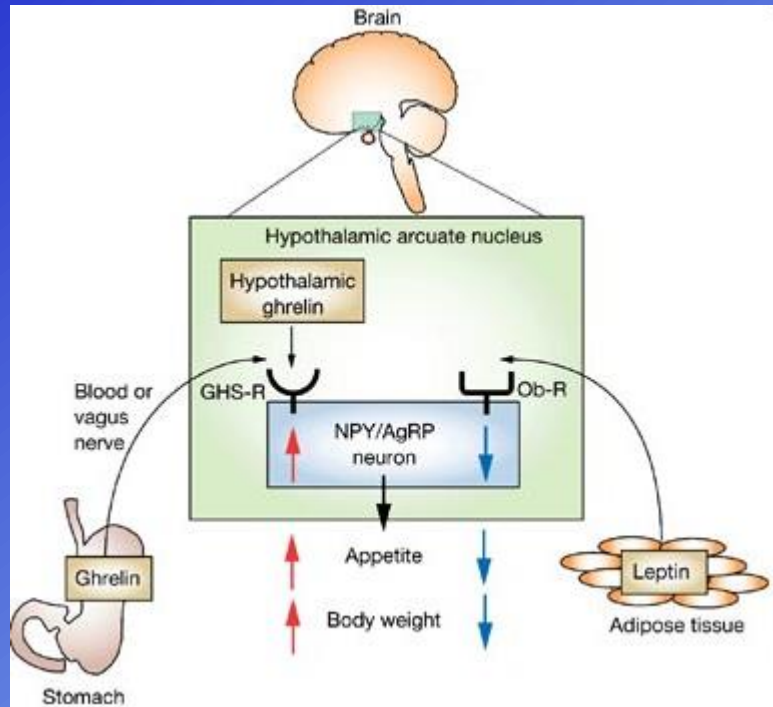
- Základní fyziologické mechanismy řízení příjmu potravy, regulace chuti k jídlu
- Tuková tkáň a její metabolická aktivita
- Poruchy příjmu potravy, obezita

Energetická homeostáza





REGULACE CHUTI K JÍDLU

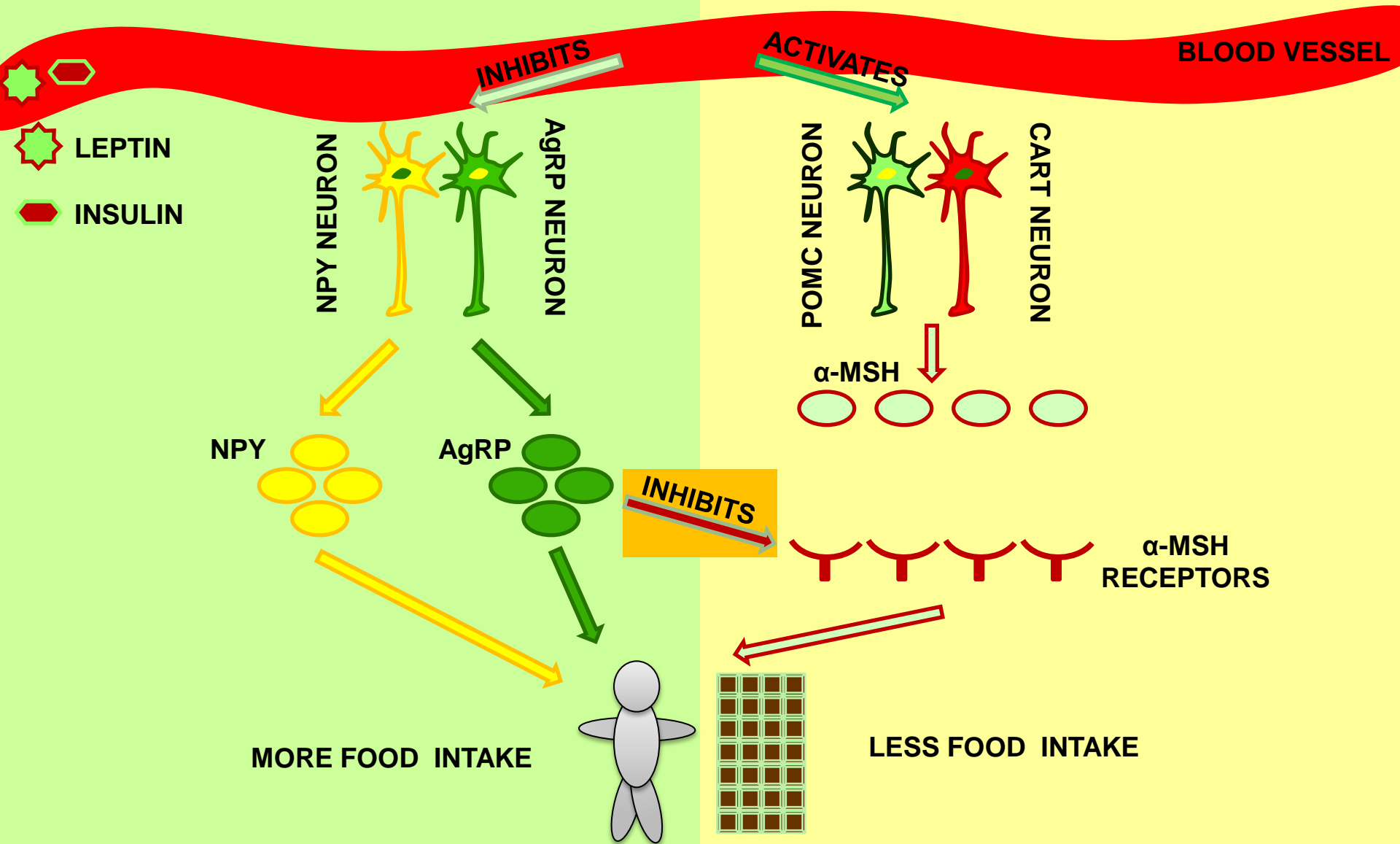


Drug Insight: the functions of ghrelin and its potential as a multitherapeutic hormone

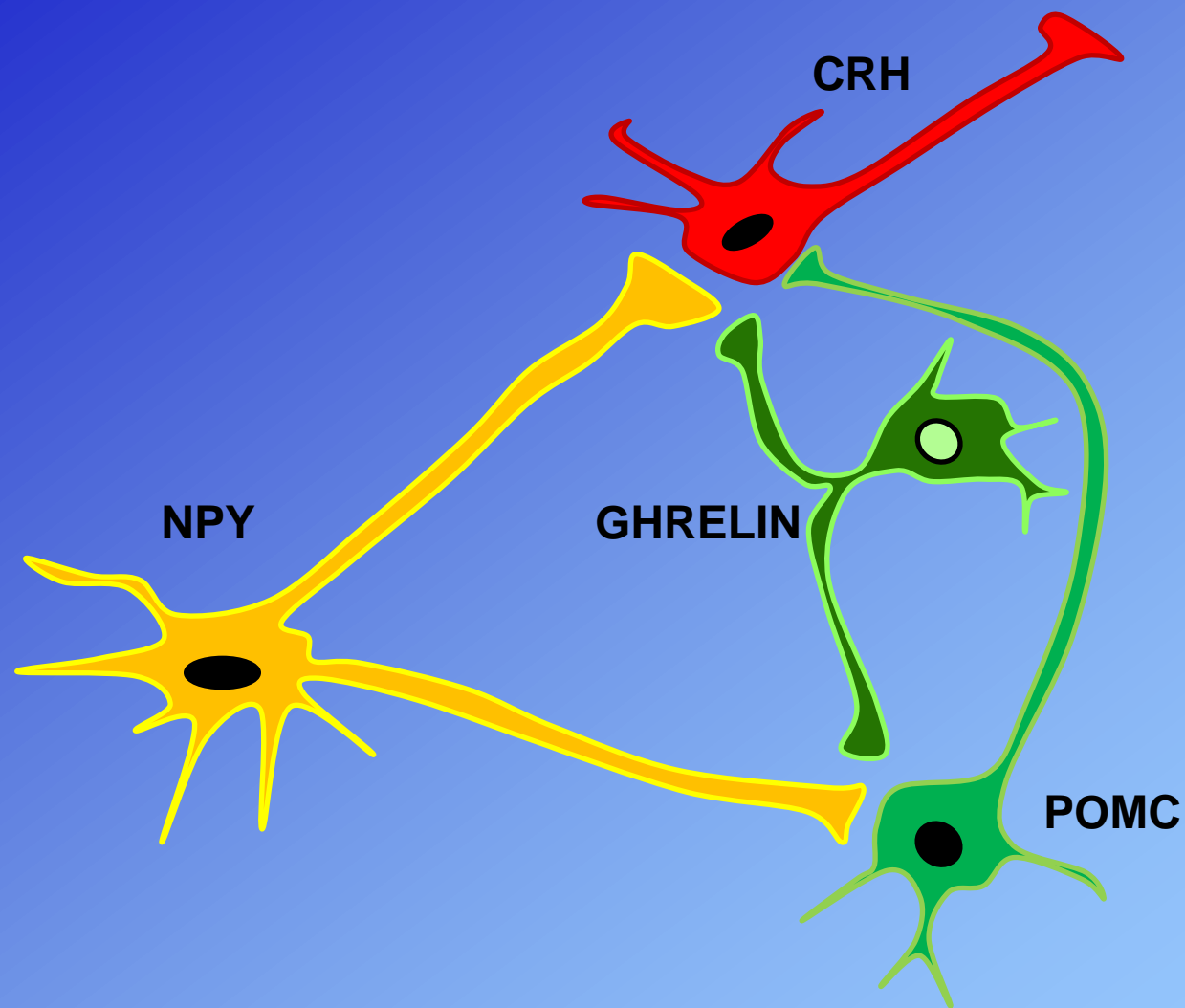
Masayasu Kojima and Kenji Kangawa

Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism (2006) 2, 80-88

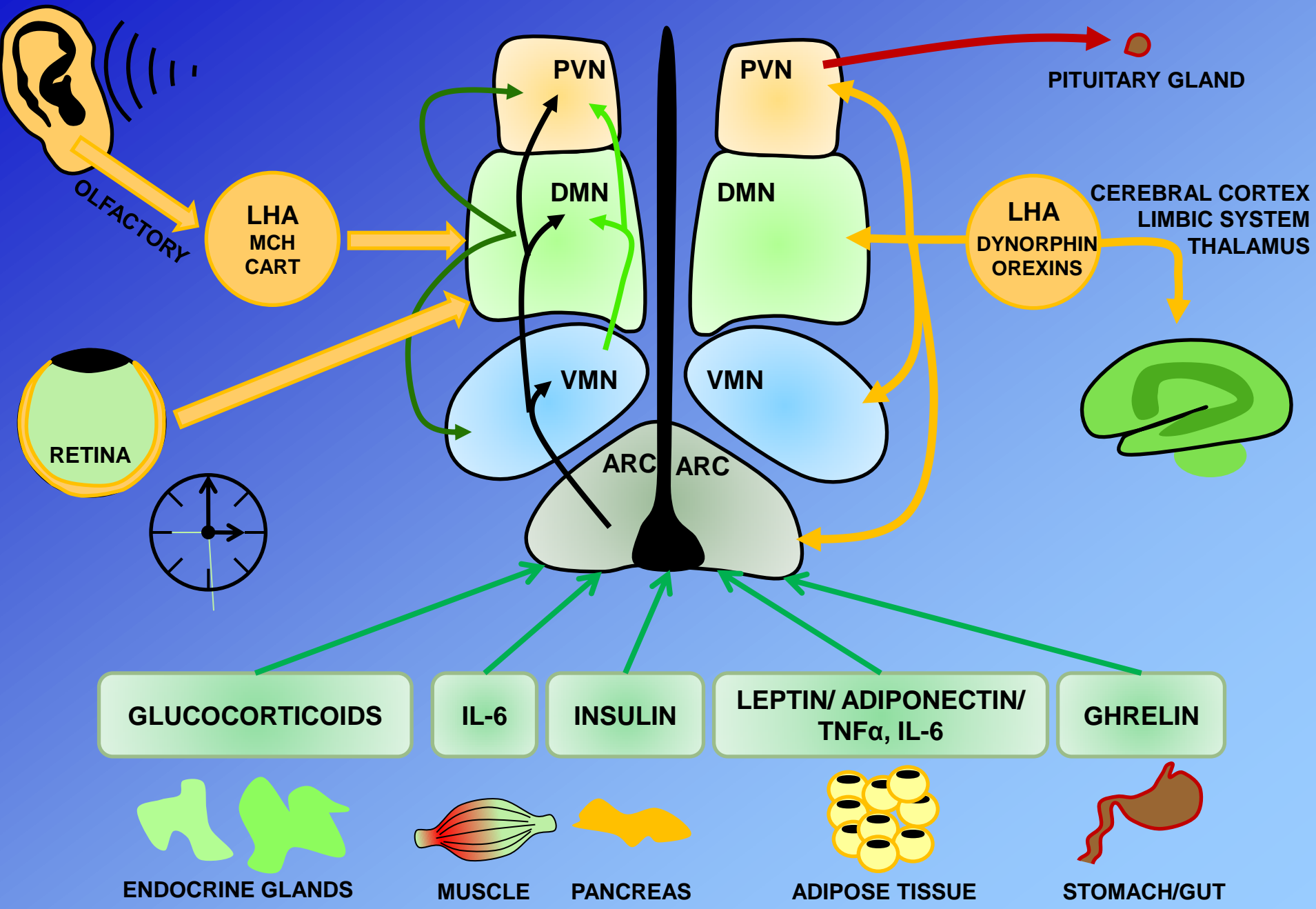
OREXIGENÍ-ANOREXIGENÍ CESTY



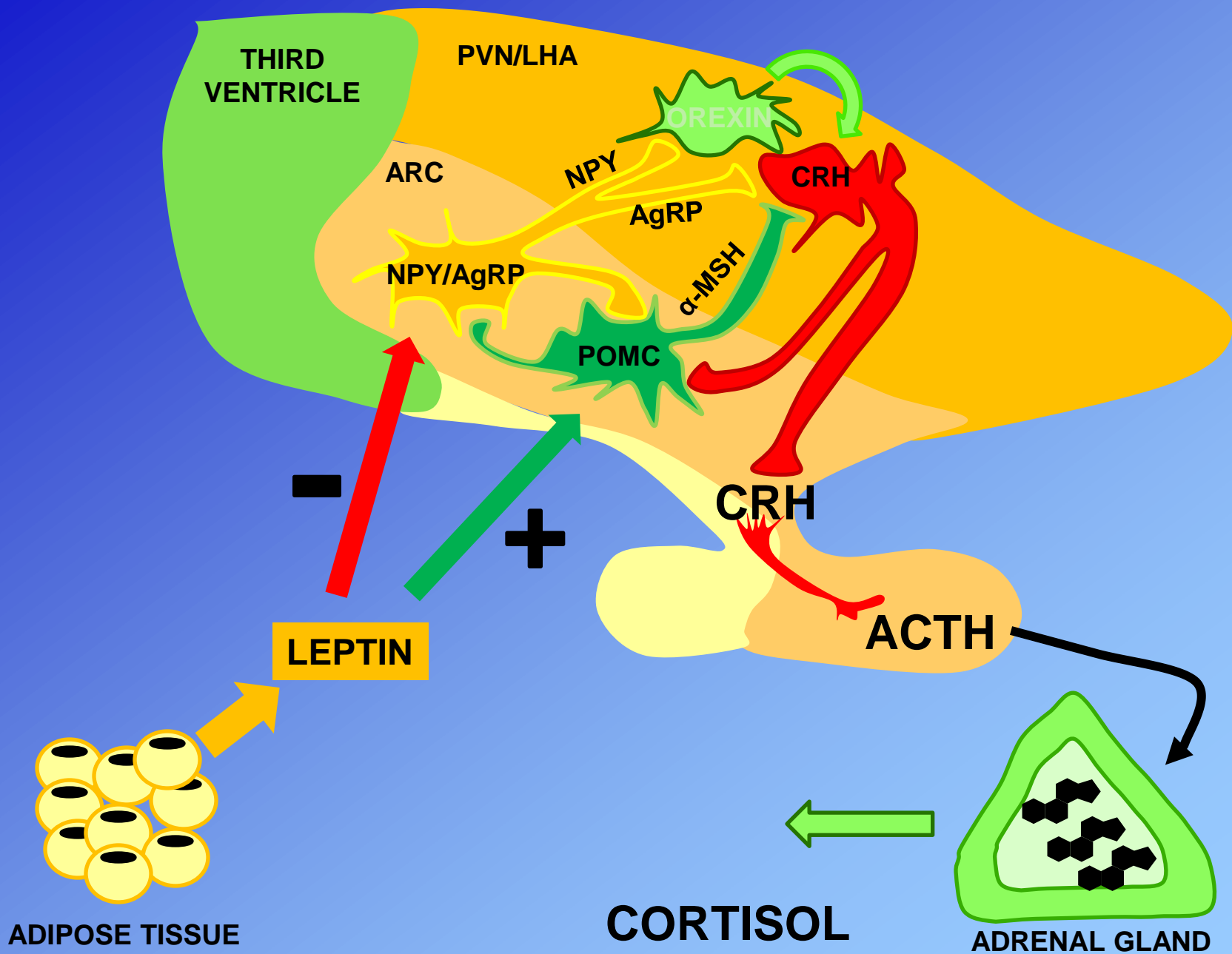
ZÁKLADNÍ KOMUNIKACE MEZI NEURONY



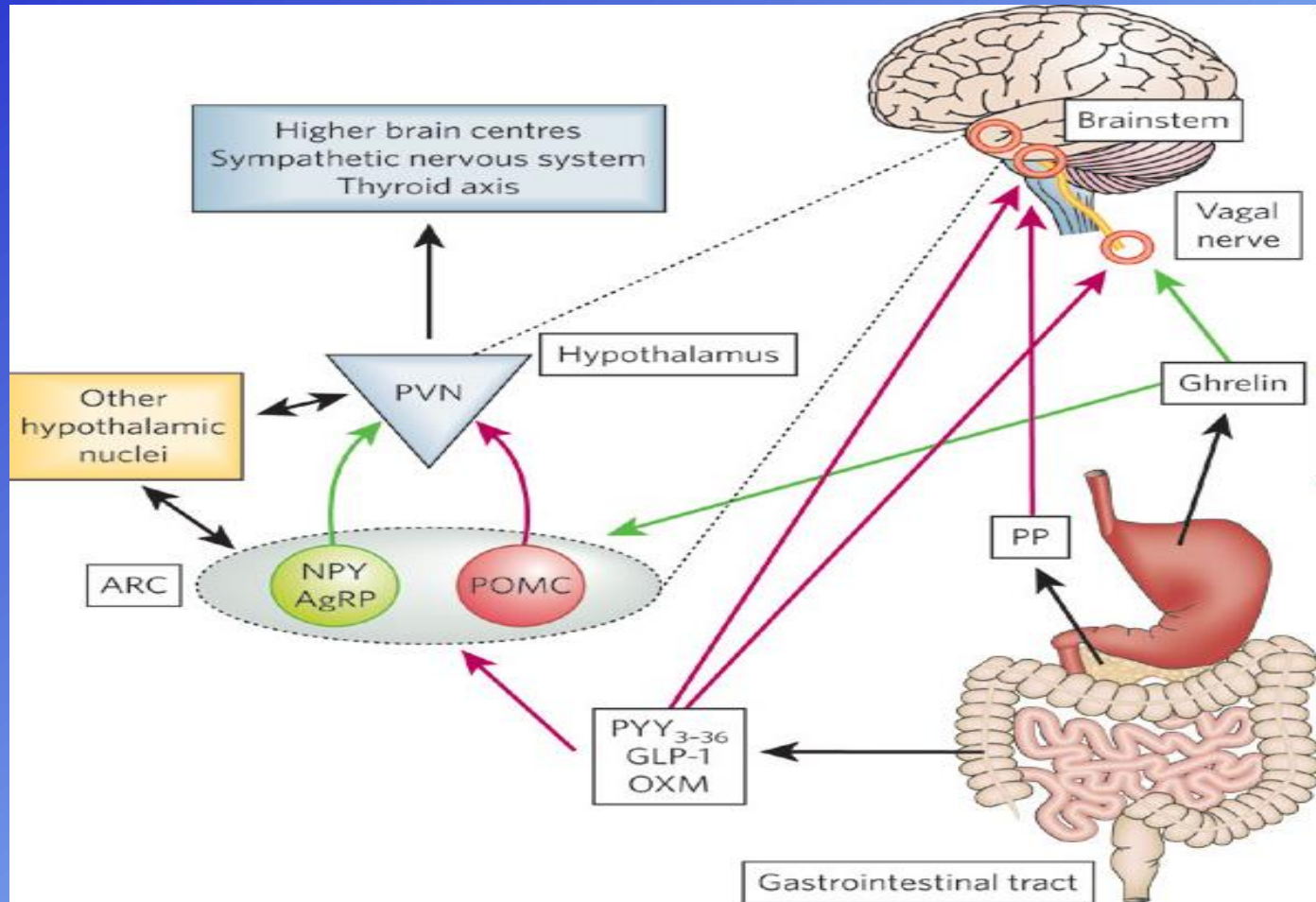
HYPOTHALAMUS

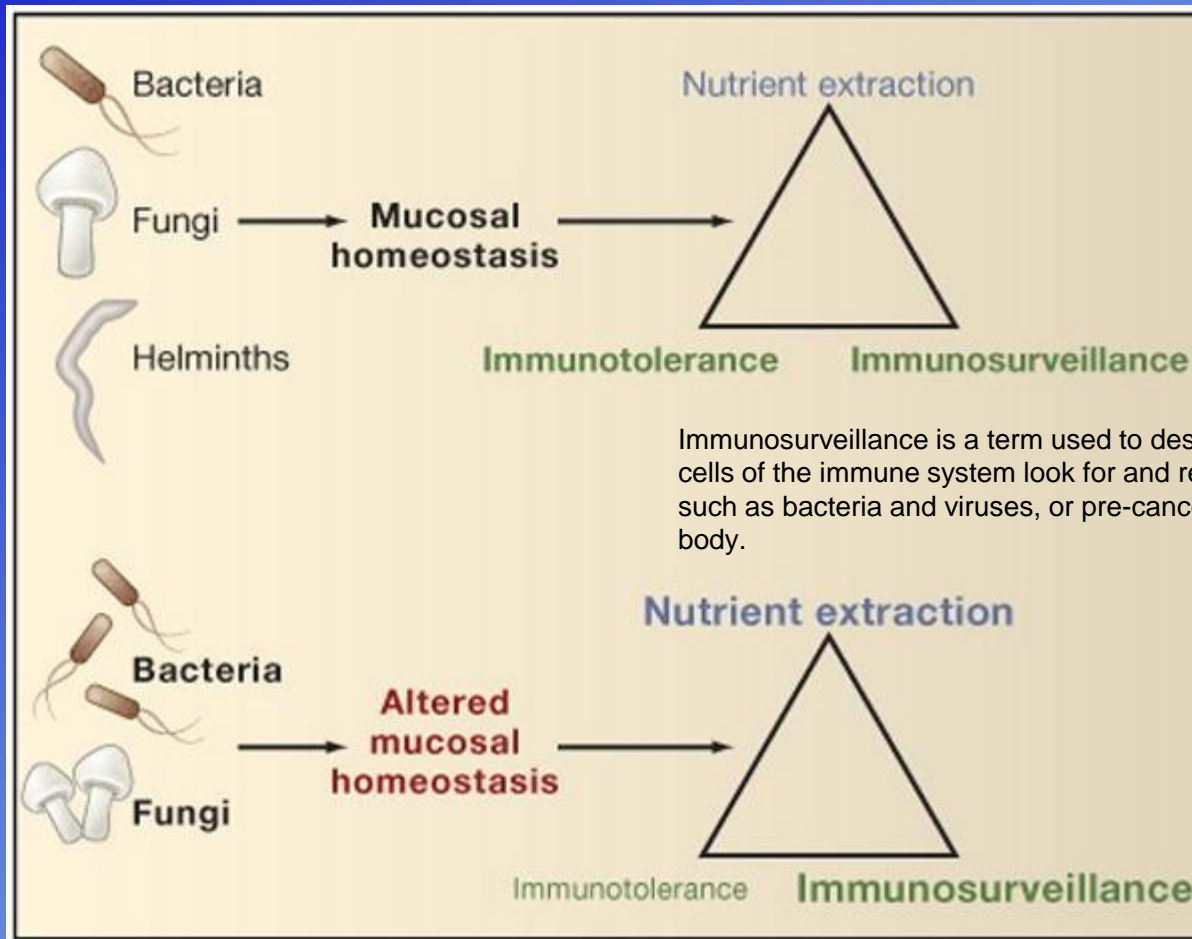


VZTAH KE KORTIKOIDŮM



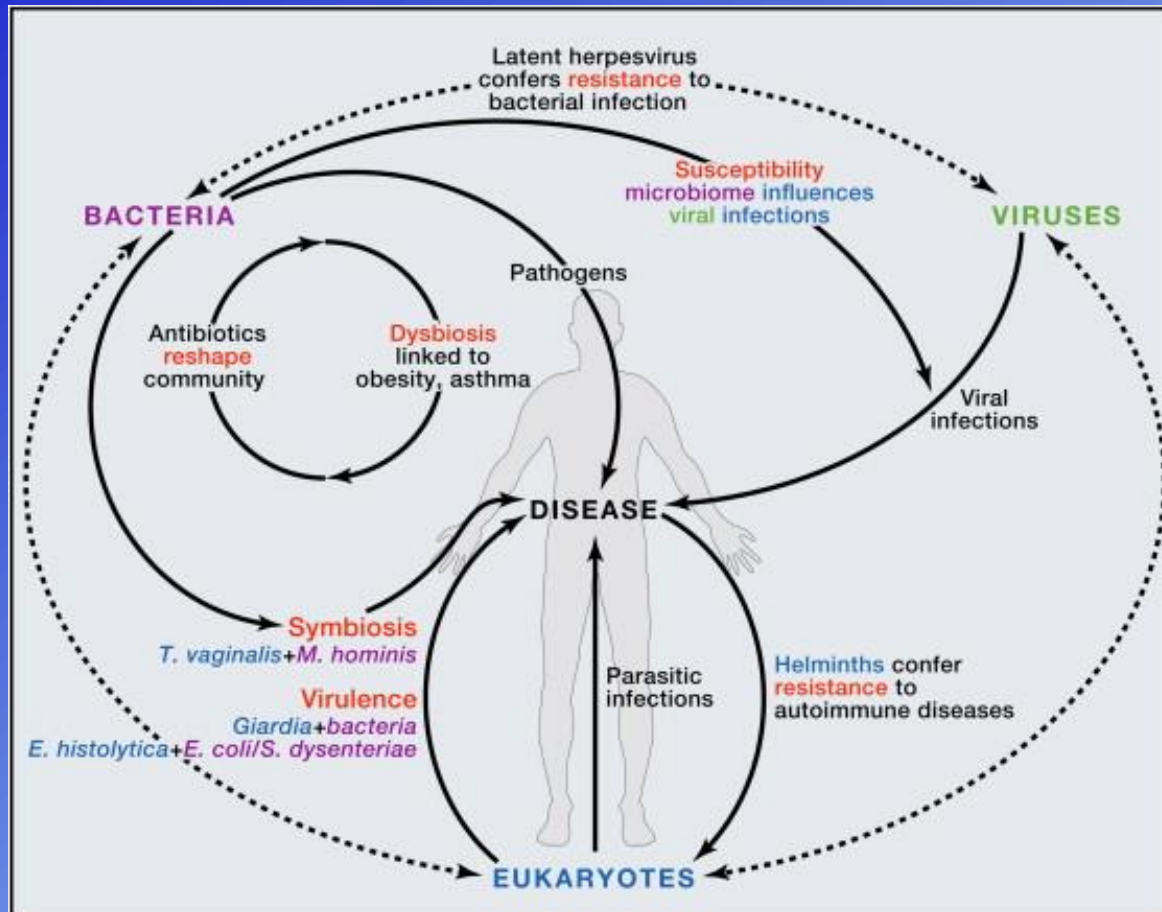
CENTRÁLNÍ I PERIFERNÍ OKRUHY UPLATŇUJÍCÍ SE V REGULACI PŘÍJMU POTRAVY





The loss of universal helminth infection as occurred in earlier human evolution may alter the numbers or types of bacterial and fungal commensals and thus affect normal mucosal tissue homeostasis. In susceptible or highly exposed individuals, such alterations might alter the balance between immunotolerance, immunosurveillance and nutrient extraction. This imbalance may contribute to the appearance of inflammatory systemic dysregulation at mucosal surfaces, resulting in increases in asthma and allergic diseases, particularly in the setting of environmental changes that have increased exposure to indoor allergens and pollutants, and even to increases in obesity, which can be a risk factor for severe asthma.

Efekt interakce bakterií, virů a eukaryot ve zdraví a nemoci



- Virulence některých parazitů podmíněna přítomností některých bakterií (*E. histolytica* a *E. coli* nebo *S. dysenteriae*).
- Vnímavost hostitele k virové infekci je podmíněna zvláštní konfigurací mikroorganismů
- Infekce herpesvirem může podmiňovat resistenci vůči některým bakteriálním infekcím.
- Antibiotika mohou významně změnit složení mikroflóry.
- Jasná korelace zjištěna mezi mnohými nemocemi a dysbiózou.
- Široké užívání antibiotik může být významné ve vztahu k dramatickému nárůstu autoimunitních nemocí v posledních letech.
- Parazitární infekce naopak podporují resistenci vůči rozvoji autoimunitních nemocí.

„Poptávka“ („wanting“) po jídle a energetický příjem

- „Poptávka“ po jídle a energetický příjem se jasně liší mezi jedinci s normální váhou a jedinci s viscerální obezitou a mezi klidovým stavem a stavem stresu.
- **Jedinci s normální váhou reagují podobně v klidových a stresových podmínkách:** poptávka po jídle a energetický příjem klesá v nepřítomnosti hladu.
- Jedinci **s viscerální nadváhou** mají naproti tomu zvýšenou poptávku po jídle i energetický příjem v nepřítomnosti hladu ve stresových podmínkách. **Jejich poptávka** po jídle, po dezertu, snacku a jejich energetický příjem, příjem cukrů a tuků v nepřítomnosti hladu je **vyšší za stresových podmínek oproti klidovým podmínkám.**
- **Psychosociální stres** je spojen s vyšším přírůstkem váhy mezi jedinci s nadváhou oproti jedincům s normální nebo nižší váhou. Zdá se, že jedinci s nadváhou jedí, aby potlačili stres.

Regulace příjmu potravy a tělesné hmotnosti

- Regulace příjmu potravy a tělesné hmotnosti podléhají neuroimunohormonální kontrole.
- Centrum příjmu potravy: ventrolaterální hypothalamus
- Centrum sytosti: ventromediální hypothalamus
- *Adipostat* je nastaven na dosažení určité masy tělesného tuku
- *Adipostat* je regulován:
- krátkodobou regulací (vzestupem glykemie nebo inzulínu po jídle)
- dlouhodobě se uplatňuje celková masa tělesného tuku.
Zvýšená hladina leptinu u všech typů obezit.

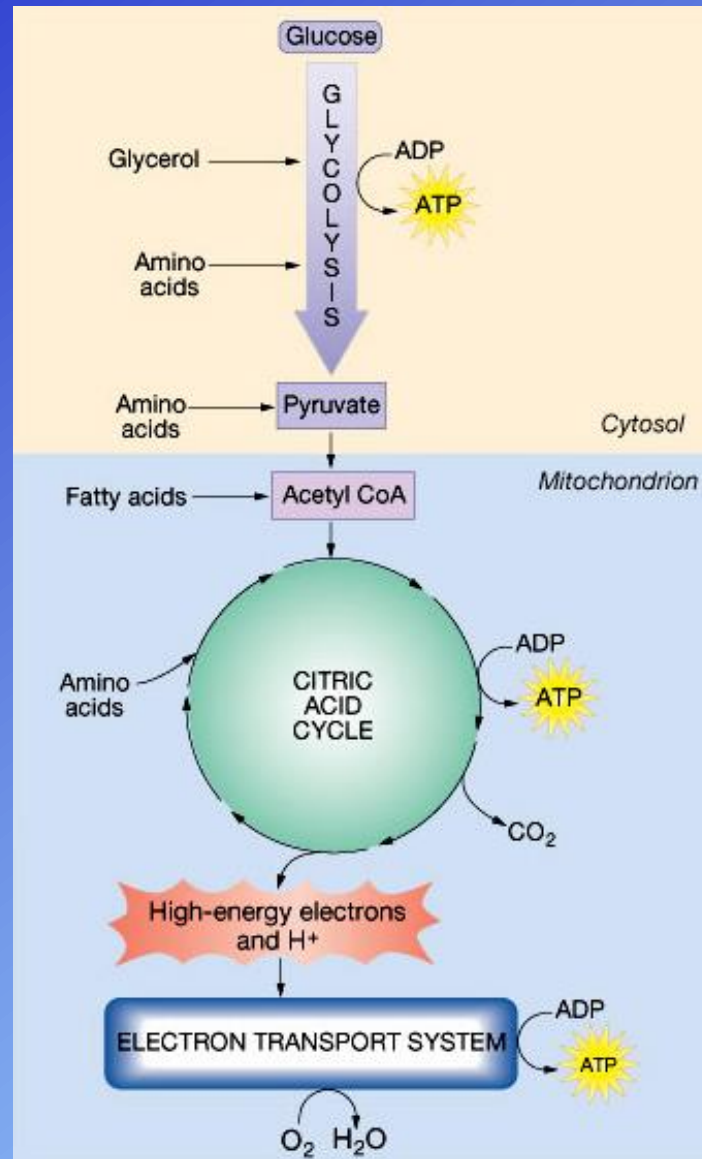
Metabolismus

- Všechny chemické změny, které se odehrávají v organismu. Zahrnuje:
 - **Anabolismus**: proces vyžadující energii. Malé molekuly se spojují a vytvářejí velké molekuly
 - **Katabolismus**: proces vedoucí k uvolnění energie. Velké molekuly jsou obvykle štěpeny na menší
- Energie obsažená v cukrech, tucích a bílkovinách je použita k produkci ATP prostřednictvím oxidačně redukčních reakcí.

Energetický metabolismus

- -většina látek z potravy je využívána jako zdroj energie
- 1g cukru 17,22kJ
- 1g tuku 39,06kJ
- 1g bílkoviny 23,73kJ

Metabolické cesty



Intermediární metabolismus

Stupně metabolismu

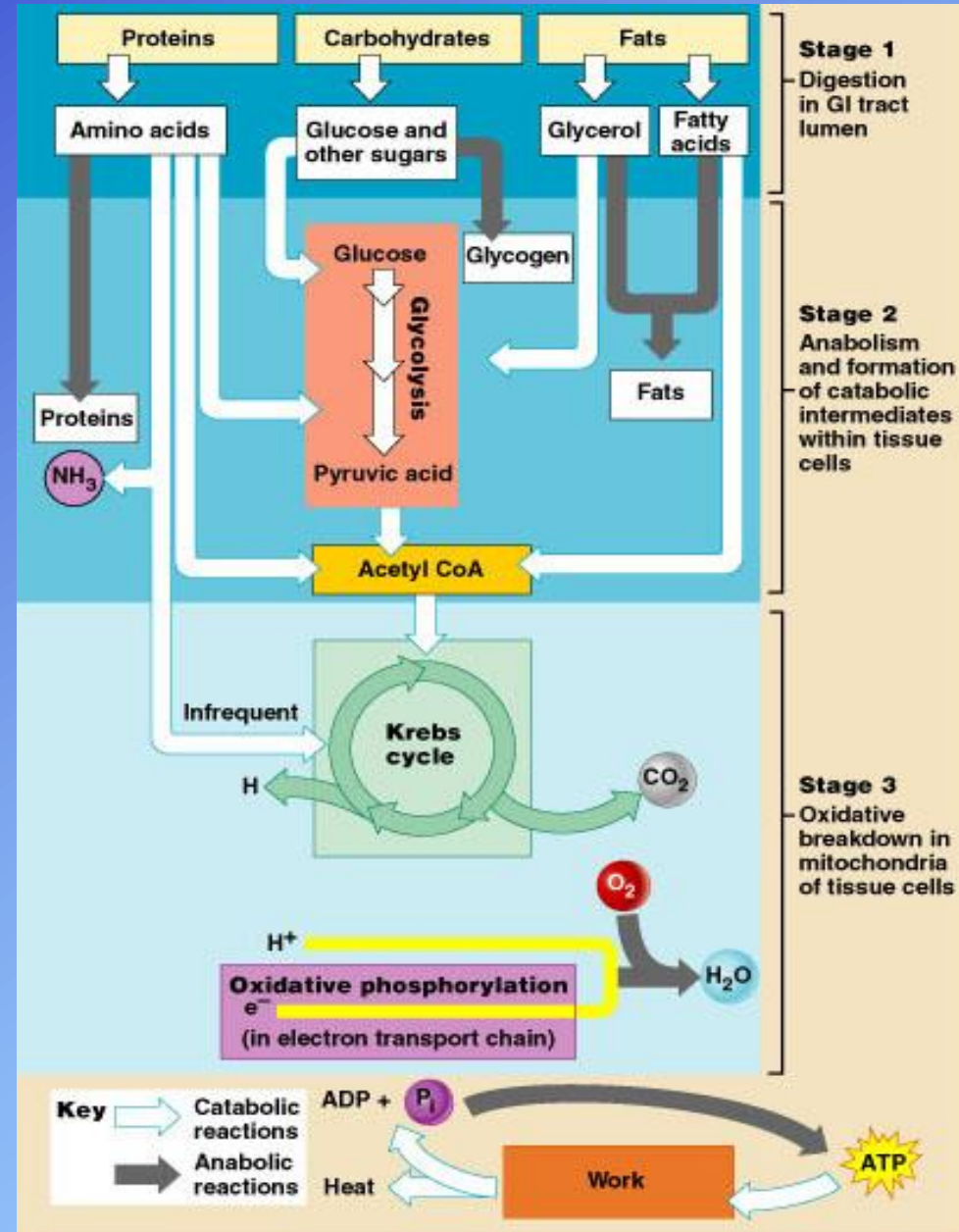
• Nutrienty obsahující energii jsou zpracovány ve třech stupních:

1. **Digestce** – zpracování potravy; nutrienty jsou transportovány do tkání

2. **Anabolismus a tvorba katabolických intermediálních produktů**, kde jsou nutrienty:

- vázány do lipidů, proteinů a glykogenu, nebo:
- rozštěpeny v metabolických cestách na pyruvát a acetyl CoA.

3. **Oxidativní rozštěpení** – nutrienty jsou katabolizovány na CO₂, vodu a ATP



Podstata trávení:

- ✘ -hydrolýza makromolekulárních látek z potravy účinkem enzymů, vznikají jednoduché látky rozpustné ve vodě, procházející biomembránami
- ✘ -hydrolytické štěpení zajišťují tři základní skupiny enzymů:
 - ✘ **proteázy** = proteolytické enzymy – postupně štěpí bílkoviny na peptidy až na aminokyseliny
 - ✘ **amylázy** – štěpí škrob a glykogen na disacharidy až monosacharidy (především glukózu)
 - ✘ **lipázy** – štěpí triacylglyceroly na mastné kys. a glycerol

Biochemická charakteristika prostého hladovění

- Vzestup koncentrace adrenalinu, glukagonu, později glukokortikoidů (= biochemické změny odpovídající stresové reakci)
- Vyčerpání zásob jaterního glykogenu (za 12-24 hod)
- Zvýšená glukoneogeneze
- Pokles sekrece inzulínu (antagonismus s glukokortikoidy)
- Zvýšená lipolýza se zvýšenou ketogenezí (kys. β -hydroxymáselná, acetoctová, aceton).
- Bílkoviny se **šetří**
- Hubnutí až marasmus (pokud se spotřebovávají i strukturní bílkoviny)
- Stav se dá rychle zlepšit dodávkou glukózy

Katabolické stavy

Jsou vyvolány narušenou regulací metabolických dějů zánětlivou reakcí (cytokiny), stresem (KA, GK), dlouhodobou immobilizací.

- *Akutní těžká onemocnění* (adaptace na hladovění klesá, hrozí rychlý rozvoj proteinové malnutrice).
- *Zhoubné nádory - kachexie* (cytokiny TNF, IL-1 a IL-6).
- *Traumata, popáleniny, horečka, bolestivé stavy, AIDS* (wasting syndrom).

Kostní remodelace jako reakce kosti na mechanické zatížení

- **Aktivace osteoklastů**
- **Resorbční fáze**- v důsledku aktivace osteoklastů- krátká
- **Reverzní fáze**- kostní povrch je pokryt mononukleáry, ale novotvorba kosti dosud nezačala- krátká
- **Formační fáze**- produkce osteoblastů ve vlnách v kostní matrix- dlouhá. Tyto buňky se postupně seřadí, proniknou do kosti jako osteocyty a podlehnou apoptóze.

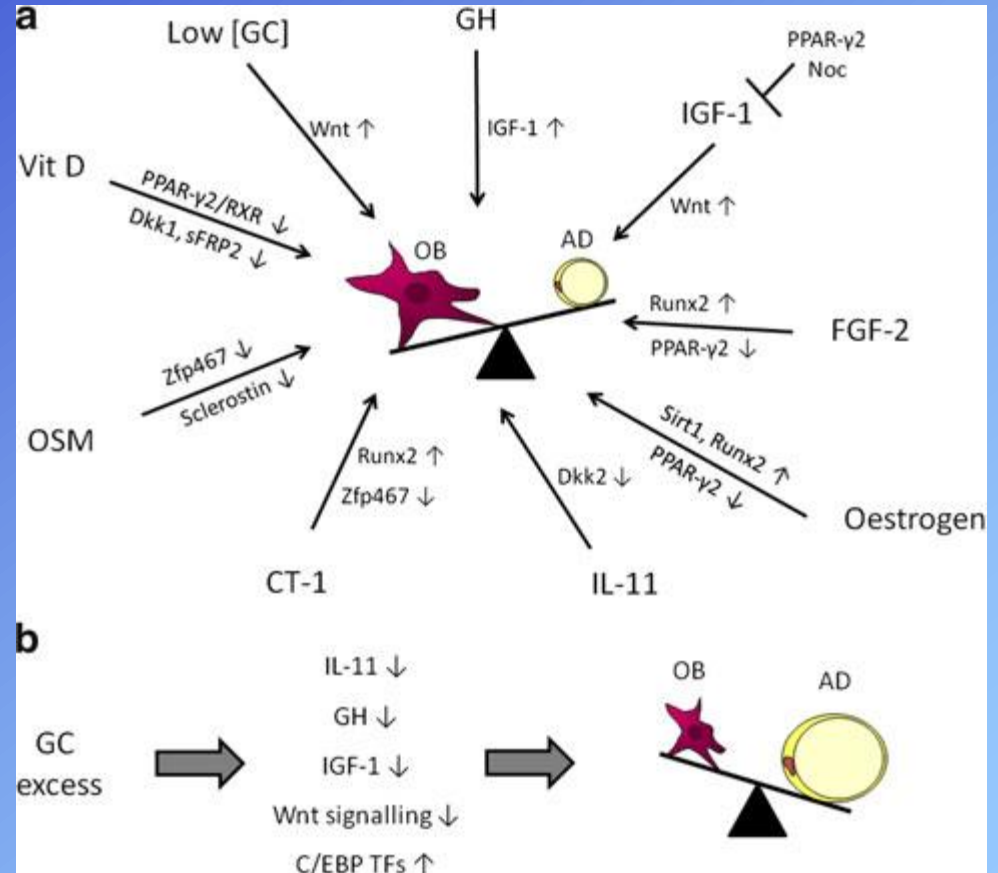
Kostní remodelace – konečná bilance

- Vyrovnaná bilance osteoklastické a osteoblastické aktivity kosti
- Adekvátní remodelace v čase v závislosti na mechanické nutnosti remodelovat kost

Regulace selekce mezi osteoblastogenezí (OB) a adipogenezí (AD) pomocí endokrinních a parakrinních faktorů

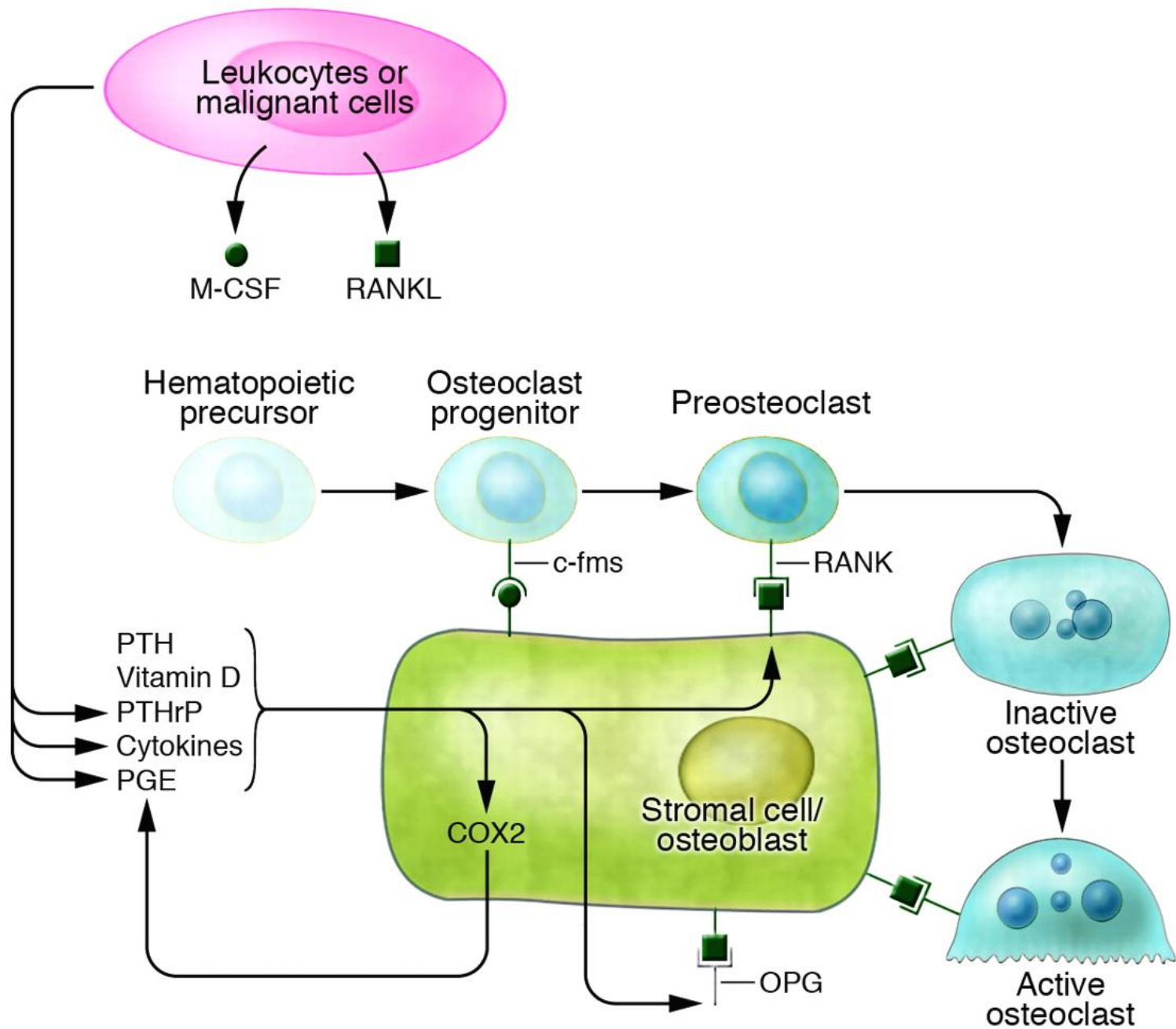
- a) Několik endogenních faktorů podporuje osteoblastogenezi oproti adipogenezi.
- b) Nadbytek glukokortikoidů podporuje adipogenezu na účet osteoblastogeneze několika mechanismy:

Low [GC] low (physiological) concentrations of glucocorticoids, GH- growth hormone, IGF-1 insulin-like growth factor-1, FGF-2 fibroblast growth factor-2, IL-11 interleukin-11, CT-1 cardiotrophin-1, OSM oncostatin M, OB osteoblast, AD-adipocyte

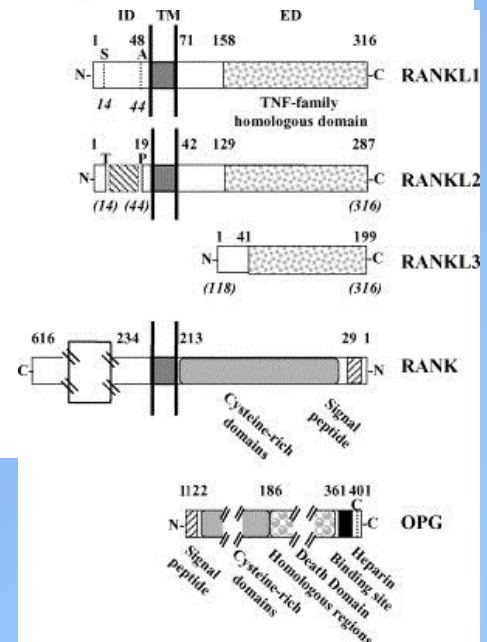
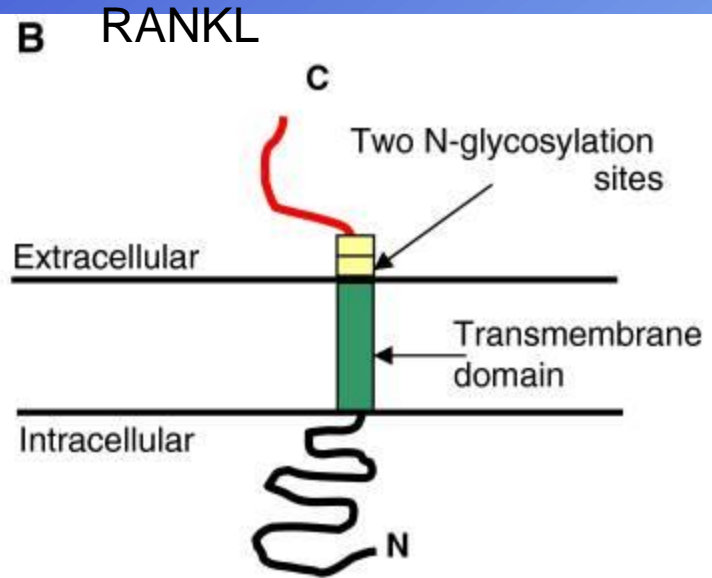
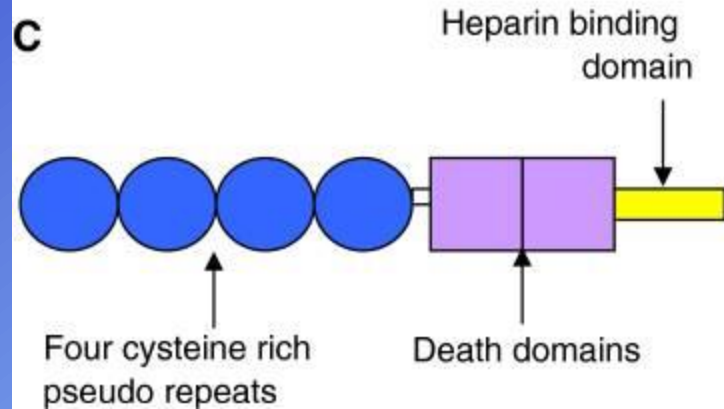
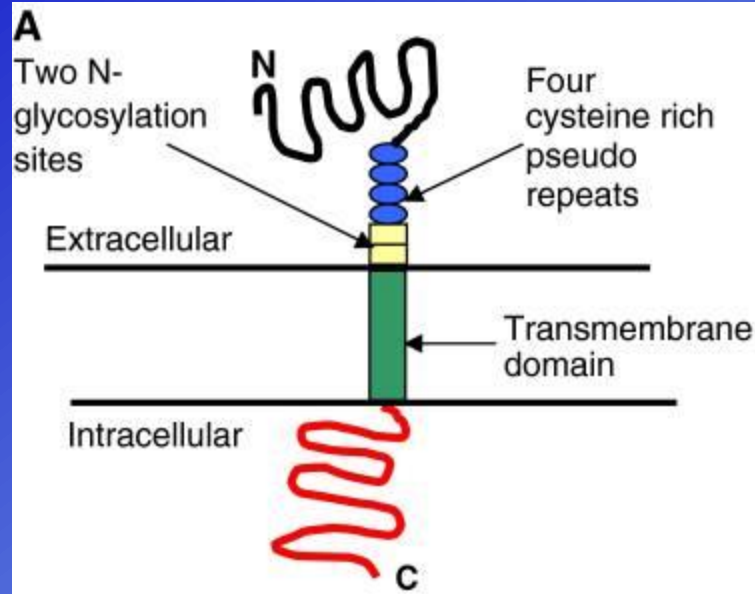


Poruchy kostní remodelace

- Metabolické kostní onemocnění:
- Osteoporóza (chronická převaha osteoklastické aktivity nad osteoblastickou)
- Osteodystrofie (zrychlená kostní remodelace)
- Křivice/osteomalácie (zpomalená kostní remodelace)



RANK



Osteoprotegerin

Molekulární charakteristiky třídy OPG/RANK/RANKL

- RANKL náleží k rodině TNF. Tři izoformy (RANKL1, RANKL2 a RANKL3-solubilní).
- Membránově vázaný RANK a solubilní OPG patří do rodiny receptorů pro TNF. OPG je „lákačící“ receptor pro zábranu vazby RANKL na RANK.

Receptor aktivátor NF- B (RANK), jeho ligand (RANKL) a osteoprotegerin (OPG)

- Stimulátory resorbce kosti zvyšují expresi RANKL v osteoblastech a některé také snižují expresi OPG. Kostní buňky exprimují membránově vázanou formu RANKL, a proto musí osteoblasty vstupovat do fyzikální interakce s osteoklastickými prekurzory, aby došlo k aktivaci RANK.
- Solubilní RANKL mohou produkovat aktivované T-lymfocyty.
- Hladiny OPG rostou s věkem
- Polymorfismy v genu pro OPG byly asociovány s osteoporotickými frakturami a rozdíly v kostní denzitě.

RANKL a osteoprotegrin (OPG) jako konečné efektorové cytokiny u maligních nemocí skeletu (k předchozímu obrázku).

- 1) Interakce RANKL s RANK podporuje diferenciaci a aktivaci osteoklastů
- 2) Aktivované osteoklasty způsobují humorální hyperkalcémii u malignit, osteolytických metastáz, patologických fraktur a u bolestí spojených s malignitou
- 3) OPG funguje jako receptor, který neutralizuje RANKL, čímž zabraňuje jeho vazbě s RANK.

-

RANKL a osteoprotegrin (OPG) jako konečné efektorové cytokiny u maligních nemocí skeletu (k předchozímu obrázku).

- 4) Mnohé růstové faktory, cytokiny a hormony konvergují na úrovni RANKL a OPG a regulují diferenciaci a aktivaci osteoklastů. IL-1 a TNF podporují produkci RANKL a OPG, zatímco PTH, PTHrP a glukokortikoidy podporují produkci RANKL, ale snižují produkci OPG
- 5) V malém rozsahu jsou IL-1 a TNF schopny modulovat diferenciaci a aktivitu osteoklastů nezávisle na RANKL a RANK.

Poměr RANKL k osteoprotegrinu (OPG) u pacientů s maligním kostním onemocněním

- Normální stromální buňky zajišťují stabilní poměr RANKL/OPG, který je nutný pro adekvátní kostní remodelaci.
- Stromální buňky odvozené z obrovských tumorózních buněk zvýšeně exprimují RANKL, což má za následek zvýšení poměru RANKL/OPG s následným excesivním vývojem velkých polynukleárních osteoklastů.
- Myelom a některé formy karcinomu prsu produkují PTHrP, který indukuje RANKL a inhibuje OPG, což favorizuje osteolýzu a hyperkalcémii během maligního onemocnění.
- Opačný vývoj u rakoviny prostaty, který favorizuje spíše možnost rozvoje osteoblastického potenciálu.

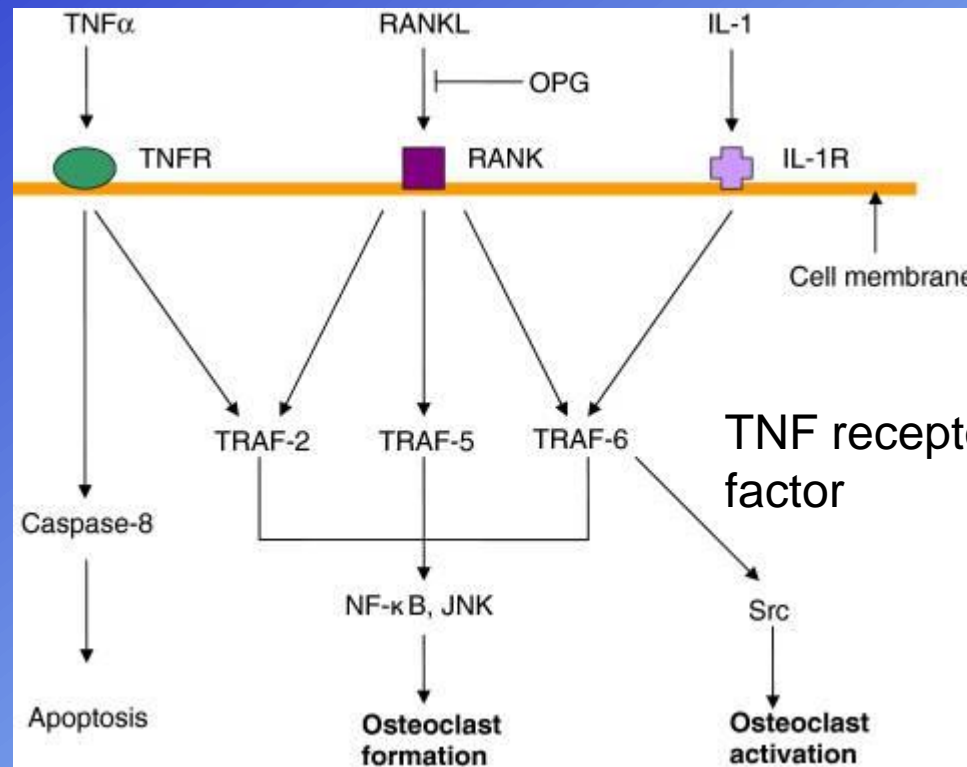
OPG/RANK/RANKL jako společný efektor v kosti, imunitním systému a v cévním systému (k předchozímu obrázku).

- OPG, RANK a RANKL jsou selektivně produkovány četnými buněčnými typy v různých tkáních: lymfocyty, osteoblasty a endoteliálními buňkami.
- RANKL funguje jako faktor přežití pro dendritické buňky a jako osteoklastogenetický faktor po vazbě na RANK.
- OPG inhibuje osteolýzu a blokuje interakci RANKL/RANK.
- OPG/RANKL/RANK triáda se považuje za ***osteimmunomodulační komplex***.

Receptor aktivátor NF- κ B (RANK), jeho ligand (RANKL) a osteoprotegerin (OPG)

- Vyřešena interakce mezi osteoklastickými a osteoblastickými liniemi. Účastní se jí tři členové rodiny TNF a receptorů pro TNF. Osteoblasty produkují RANKL, ligand pro receptor aktivátor pro NF- κ B (RANK) na hemopoetických buňkách. Tento receptor aktivuje jejich diferenciaci a udržuje jejich funkci.
- Osteoblasty produkují a sekretují osteoprotegerin (OPG), receptor, který blokuje interakci RANKL/RANK.

RANK-RANKL signální cesta, inhibice vazby RANK-RANKL osteoprotegerinem (OPG)



Gen	Mutace	Nemoc
RANK	18 bp duplication	Familial expansile osteolysis
	27 bp duplication	Early onset Paget's disease
	15 bp duplication	Expansile skeletal hyperphosphatasia
RANKL	Deletion of amino acids 145-177	Autosomal recessive osteopetrosis
	A single nucleotide change (596T-A) in exon 8 of both alleles	Autosomal recessive osteopetrosis
	Deletion of two nucleotides (828_829delCG)	Autosomal recessive osteopetrosis
OPG	Deletion making OPG inactive	Juvenile Paget's disease
	20 bp deletion resulting in premature termination of OPG translation	Juvenile Paget's disease

Osteoporóza



Normal



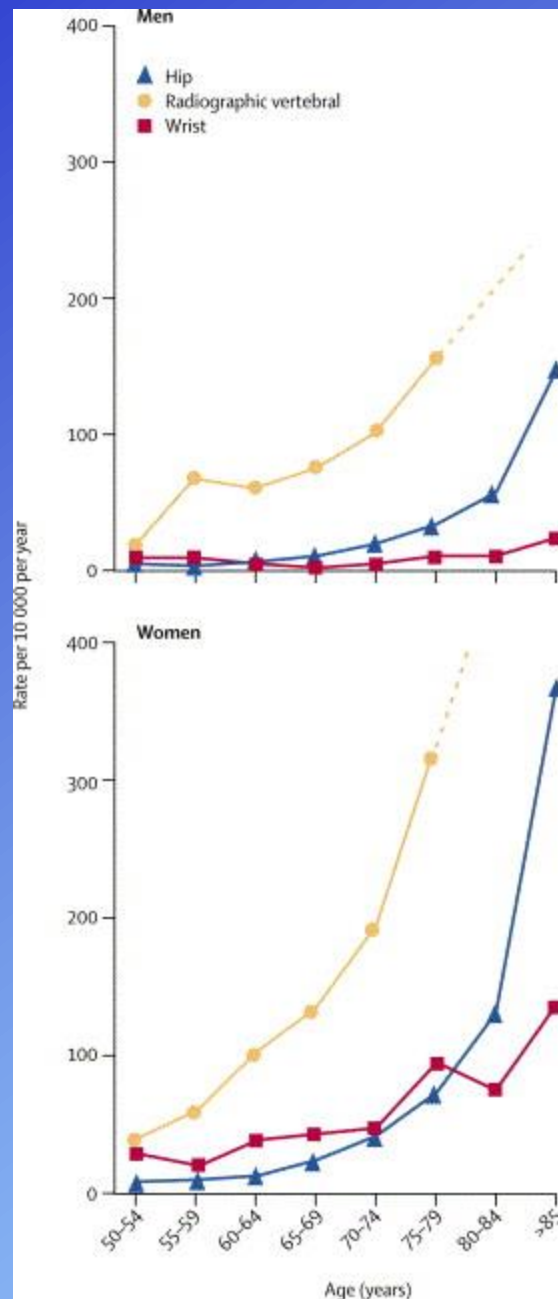
Osteoporotic bone

© Steiner 2004

Etiopatogeneza: chronicky zvýšený podíl mezi osteoklastickou a osteoblastickou aktivitou v kosti

Incidence radiologických fraktur páteře, kyčle a distálního předloktí v závislosti na věku a pohlaví.

Data derived from European Prospective Osteoporosis Study and General Practice Research Database.



Osteoporóza

- Estrogeny jsou kritické pro uzavírání epifyzálních štěrbin v pubertě u dívek i u hochů
- Estrogeny regulují kostní obrát u žen i u mužů
- Hladiny estrogenů udržujících kostní hmotu jsou nižší než hladiny pro udržení funkce klasických cílových orgánů pro estrogeny (prsni žláza a děloha). Tato vyšší senzitivita kostry na estrogeny zřejmě souvisí s věkem.
- Osteoporóza u starých mužů je více asociována s nízkými hladinami estrogenů než androgenů.
- Během menopauzy dochází k v důsledku poklesu estrogenů k akceleraci jak markerů destrukce, tak novotvorby kostí.
- Deficit estrogenů narušuje novotvorbu během kostní remodelace reagující na mechanické zatížení, což vede v letech po menopauze k progresivní ztrátě denzity kostí.
- Léčení estrogeny zvyšuje kostní masu i u 80letých žen.

Příčiny osteoporózy

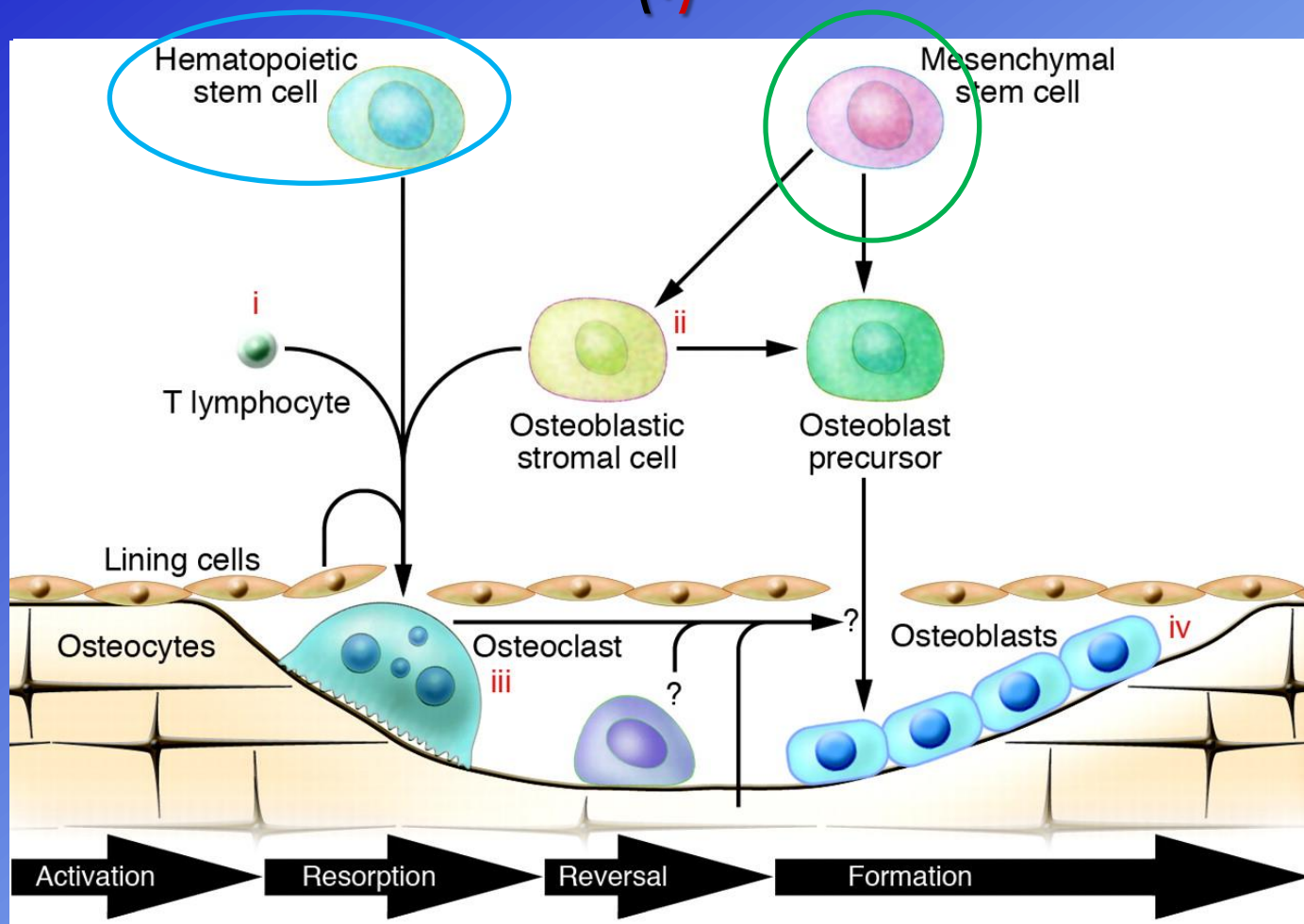
- Nedostatek estrogenů
- Nadbytek glukokortikoidů
- Nedostatek vitamínu K2

Základní patogenetické mechanismy osteoporózy

- Fragilita skeletu může být způsobena
- (a) neschopností produkovat kostru optimální masy a síly během růstu
- (b) zvýšenou kostní resorbci, která má za následek snížení kostní masy a porušení mikroarchitektury kosti
- (c) neadekvátní novotvornou odpovědí kosti na zvýšenou resorbci během kostní remodelace.
- Kostní remodelace představuje u dospělé kosti hlavní aktivitu. Kostní remodelace neboli BMU (=bone multicellular units).

Remodelace kostí. Místa pro akci estrogenů

(i)



Raisz, L. G. J. Clin. Invest. 2005;115:3318-3325

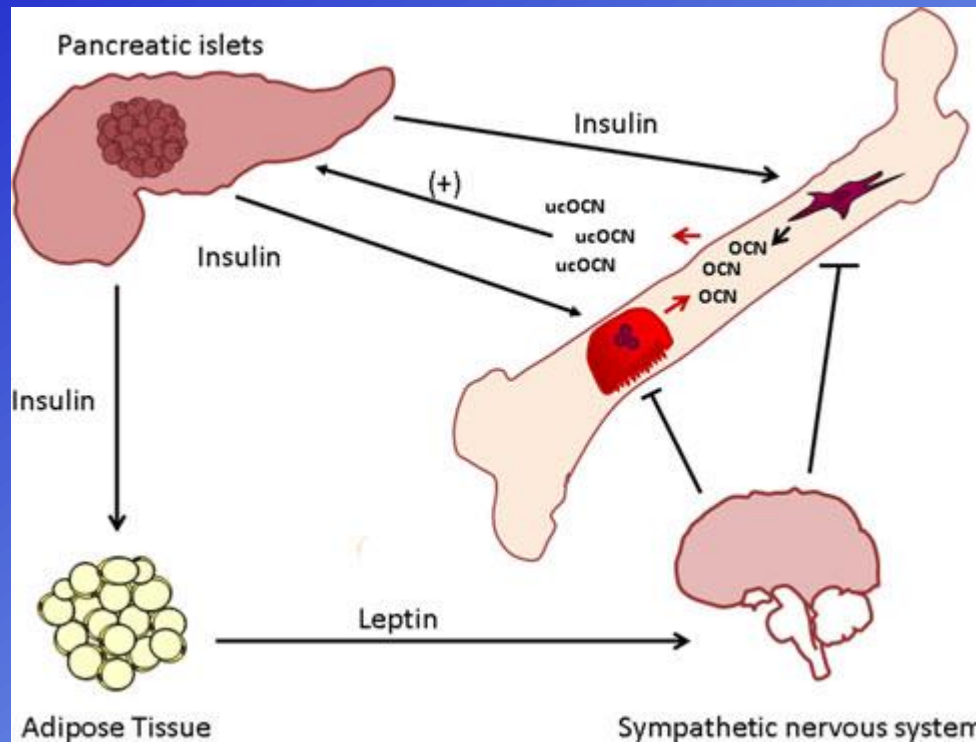


Osteoporóza indukovaná kortikoidy

- Modifikují proliferativní a metabolické aktivity kostních buněk.
- Inhibují osteoblastogenezi
- Redukují životní poločas osteoblastů, což vede ke snížené novotvorbě kostí.

Vitamin K a kosti

- Vitamin K₂ je podstatným kofaktorem pro γ -karboxylázu, enzym, který katalyzuje konverzi specifických reziduí kyseliny glutamové kyseliny na rezidua Gla.
- Vitamin K₂ je potřebný pro γ -karboxylaci proteinů kostní matrix obsahujících Gla, jako je **MGP (= matrix Gla protein) a osteokalcin**.
- Nekompletní γ -karboxylace osteokalcinu a MGP vede k při nedostatku vitamínu K osteoporóze a zvýšenému riziku fraktur. Vitamin K₂ stimuluje syntézu osteoblastických markerů a depozici kosti.
- Vitamin K₂ snižuje resorbci kosti inhibicí tvorby osteoklastů a jejich resorbční aktivity.
- Léčení vitaminem K₂ indukuje apoptózu osteoklastů, ale inhibuje apoptózu osteoblastů, což vede ke zvýšené tvorbě kosti.
- Vitamin K₂ podporuje expresi osteocalcinu (zvyšuje jeho mRNA), což je možno dále modulovat podáváním 1 α ,25-(OH)₂ vitamin D₃.



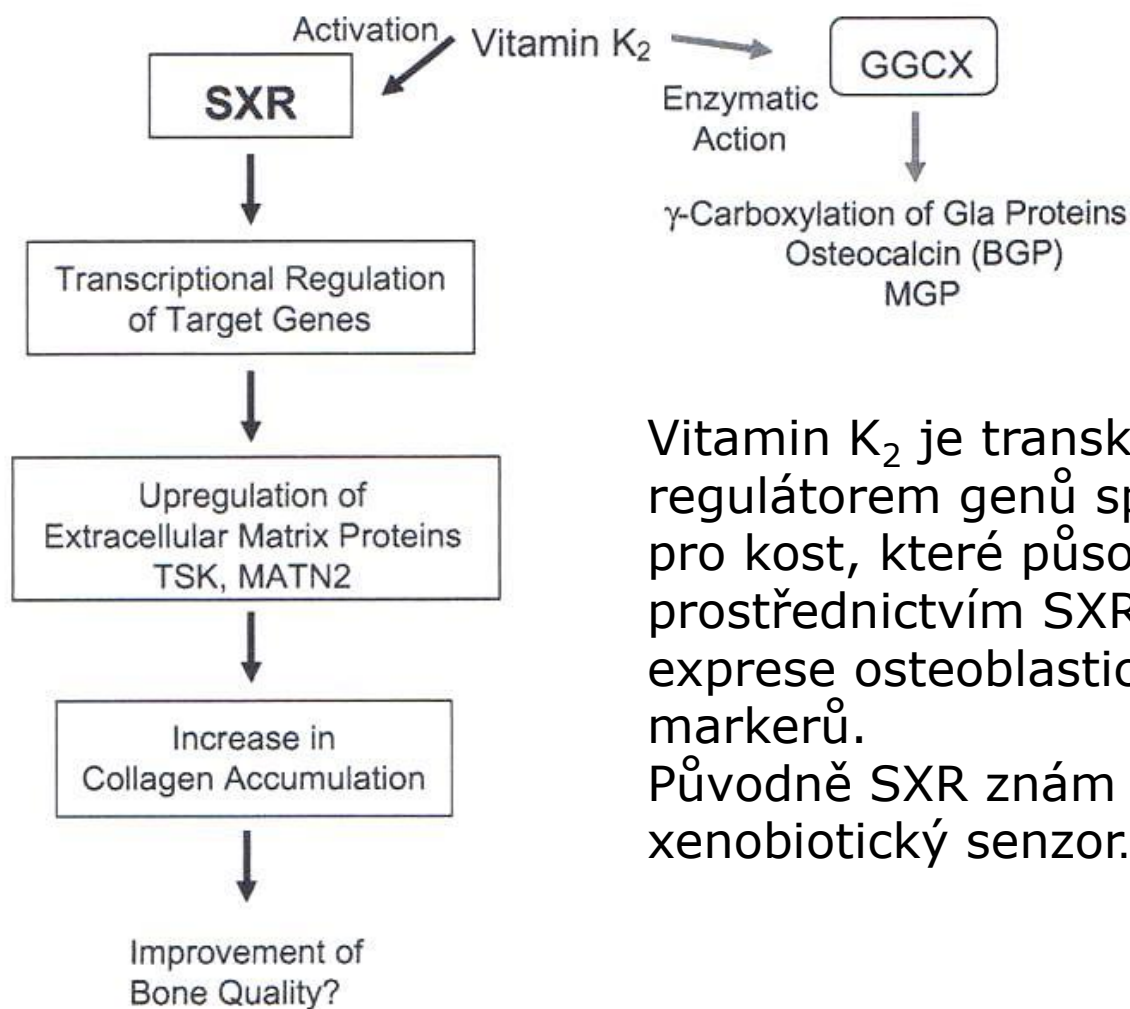
Glukokortikoidy
obecně působí
jako antagonisté
inzulínu ...

Předpokládaná reciproká endokrinní regulace funkcí kosti a tukové tkáně: Karboxylovaný osteoKalcin (OCN) je produkován osteoblasty a je následně vázán na hydroxyapatitový minerál vyzrálé kosti.

Během resorbce kosti řízené osteoklasty se uvolňuje do cirkulace nekarboxylovaný osteokalcin (ucOCN), odkud významně podporuje produkci inzulínu pankreatem. Inzulín zvyšuje expresi OCN osteoblasty a zároveň podporuje jeho dekarboxylaci působenou osteoklasty. Inzulín má také pozitivní vliv na sekreci leptinu adipocyty, což vede k inhibici kostní produkce i resorbce hypotalamickým vlivem leptinu. Produkce ucOCN je tak snížena a dochází k modulaci orexigenních efektů ucOCN na produkci inzulínu pankreatem.

Vitamin K - nedostatek

- Nedostatek vzniká při poruše resorpce tuků ve střevech, jaterním selhání.
- Poruchy srážlivosti krve – nebezpečí u kojenců, život ohrožující krvácení (hemoragie).
- Řídnutí kostí – osteoporóza – špatná karboxylace osteokalcinu a snížená aktivita osteoblastů.
- Za normálních okolností nedochází k nedostatku, je v potravě hojně zastoupen.

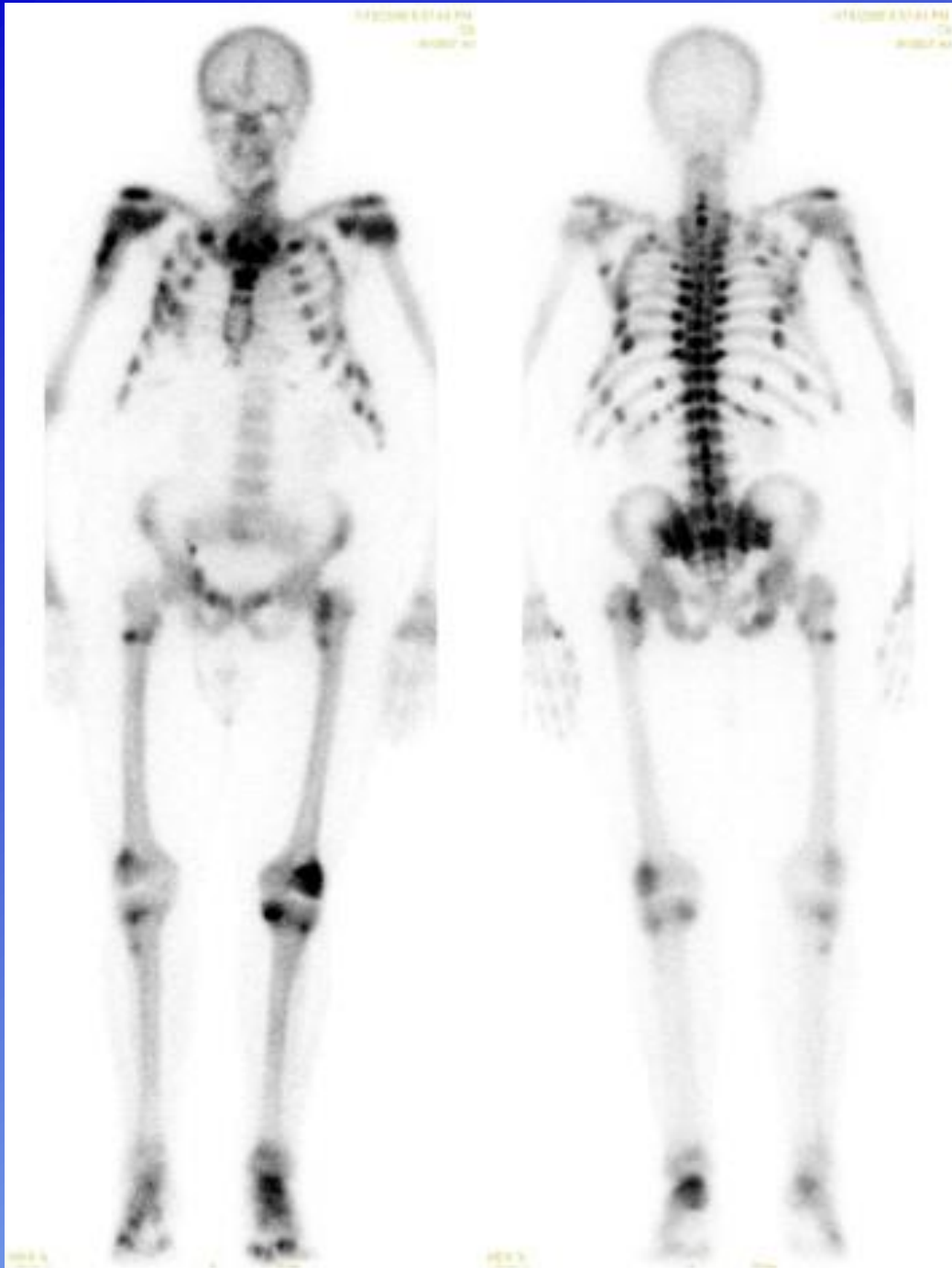


Vitamin K₂ je transkripčním regulátorem genů specifických pro kost, které působí prostřednictvím SXR zvýšení exprese osteoblastických markerů. Původně SXR znám jako xenobiotický senzor...

Fig. 3. SXR- and vitamin K₂-dependent regulatory mechanisms of bone metabolism in osteoblastic cells. SXR promotes collagen accumulation in osteoblastic cells by regulating the transcription of its target genes including those encode extracellular matrix proteins. Vitamin K₂ plays a role in the posttranslational modification of Gla proteins by functioning as a coenzyme of γ -glutamyl carboxylase (GGcX) and also acts as a potent SXR ligand in bone metabolism

Doporučená léčba osteoporózy

	Vertebral fracture	Hip fracture	Non-vertebral fracture
Bisphosphonate			
Alendronate	A	A	A
Risedronate	A	A	A
Etidronate	A	C	C
Hormone replacement therapy	A	A	A
SERM (Raloxifene)	A	C	C
Calcitonin, intranasal	A	C	C
Teriparatide	A	-	A
Calcium and vitamin D preparations			
Vitamin D monotherapy	C	C	C
Calcium monotherapy	B	C	C
Vitamin D plus calcium	C	A	A



^{99m}Tc -Technetium-hydroxymethylene diphosphonate bone scintigraphy. The scan is typical for a bone metabolic disease, even though, in theory, any foci could correspond to a primary bone tumor. The FDG PET/CT study ruled out the hypothesis.

Osteodystrofie

- *Primární hyperparathyreoidismus* je následkem onemocnění příštítných tělísek, nejčastěji adenomu.
- Příznaky: chronická hyperkalcémie, nefrokalcinóza, **osteodystrofie** jako projev excesivní kostní remodelace.

Osteodystrofie

- *Sekundární hyperparathyreoidismus* – obvykle u chronického onemocnění ledvin s tendencí k rozvoji chronického ledvinného selhání v důsledku neschopnosti ledvin resorbovat kalcium- **renální osteodystrofie** jako projev excesivní kostní remodelace. .
- Jiné příčiny-obvykle nutriční: deficit kalcia a fosfátů ve stravě, nadbytek fosfátů ve stravě.

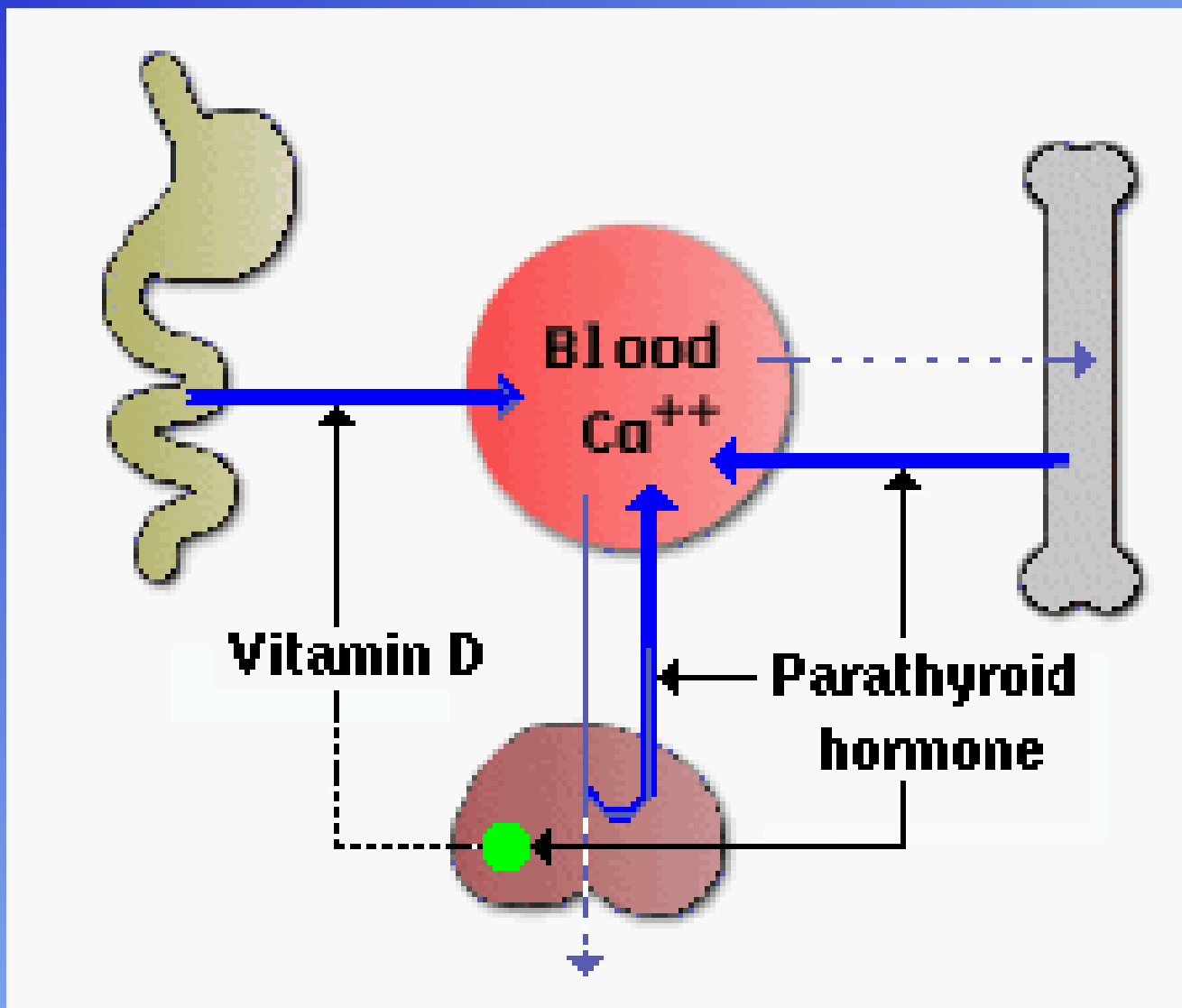
Stavy spojené s hypoparathyreoidismem

- *Hypoparathyreoidismus* – vede k poklesu hladin kalcia a vzestupu fosfátů v krvi.
- Příčiny: chirurgické odstranění příštitných tělísek, resp. thyreoidey.
- Příznaky: tetanické křeče v důsledku poklesu hladiny ionizovaného kalcia v krvi

Hormony regulující Ca a fosfáty v krvi

- Parathormon
 - Kalcitonin
 - Vitamin D
-
- Je nutné myslet na to, že součin ($\text{Ca}^{++} \times \text{PO}_4^{3-} = K$)....musí zůstat za všech okolností konstantní

Snížená hladina kalcia v krvi-regulace



Účinky PTH na ledvinu

- ❑ PTH má malý vliv na modulaci kalciových toků v proximálním tubulu, kde se reabsorbuje 65% filtrovaného kalcia v rámci celkového objemu transportu solutů, jako je Na^+ a voda.
- ❑ PTH se váže na svůj receptor, **PTH/PTHrP receptor typu I (PTHrR)**, transmembránový G protein-coupled protein, který uskutečňuje signální transdukci jak cestou adenylátcyklázy (AC), tak cestou fosfolipázy C. Stimulace AC s tvorbou cAMP je zřejmě hlavním mechanismem, kterým PTH způsobuje internalizaci kotransportéru Na^+/Pi^- (anorganický fosfát) typu II, což vede poklesu reabsorbce fosfátů a k fosfaturii.

Účinky PTH na ledvinu

- ❑ Asi 20% filtrovaného kalcia se reabsorbuje v kortikálních tlustých částech vzestupných ramének Henleovy kličky
- ❑ 15% se reabsorbuje v distálních tubulech, po vazbě PTH na PTHR, prostřednictvím signální transdukce přes cAMP.
- ❑ V tlustých částech vzestupných ramének Henleovy kličky se zvyšuje aktivita Na/K/2Cl kotransportéru, který řídí reabsorpci NaCl a stimuluje také paracelulární reabsorpci kalcia a magnézia.

Účinky PTH na ledvinu

V distálním tubulu PTH zase ovlivní *transcelulární transport kalcia*. Tento proces zahrnuje několik kroků:

- ❑ přesun lumenálního Ca^{2+} do renální tubulární buňky kanálem „transient receptor potential channel“ (TRPV5)
- ❑ translokaci Ca^{++} přes tubulární buňku od apikálního k bazolaterálnímu povrchu prostřednictvím proteinů jako kalbindin-D28K
- ❑ aktivní vyloučení Ca^{++} z tubulární buňky do krve cestou (NCX1).

PTH zjevně stimuluje reabsorpci Ca^{2+} v distálním tubulu zvýšením aktivity výměníku $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{++}$ (NCX1) mechanismem závislým na cAMP.

Účinky PTH na ledvinu

- ❑ PTH umí po vazbě na PTHR stimulovat také 25(OH)D₃-1alfa hydroxylázu, což vede ke zvýšení syntézy 1,25(OH)₂D₃.
- ❑ Redukce kalcia v ECF může sama o sobě stimulovat produkci 1,25(OH)₂D₃, ale není v současnosti jasné, zda je to možné přes CaSR.
- ❑ PTH může také inhibovat reabsorbci Na⁺ a HC0₃⁻ v proximálním tubulu inhibicí
 - ✓ Na⁺/H⁺ výměníku apikálního typu 3,
 - ✓ Na⁺/K⁺-ATPázy na bazolaterální membráně
 - ✓ Na⁺/Pi⁻ kotransportu na apikální straně proximální tubulární buňky.

Deficit vitamínu D

- U dětí *křivice*-deformace dlouhých kostí v důsledků zvýšené měkkosti kostí.
- U dospělých *osteomalácie*.
- *Genetické defekty ve VDR* (syndromy hereditární resistance na vitamin D).
- *Vážná onemocnění jater a ledvin.*
- *Nedostatečná expozice slunečnímu záření*
- *Kosti jsou křehké – patologické*

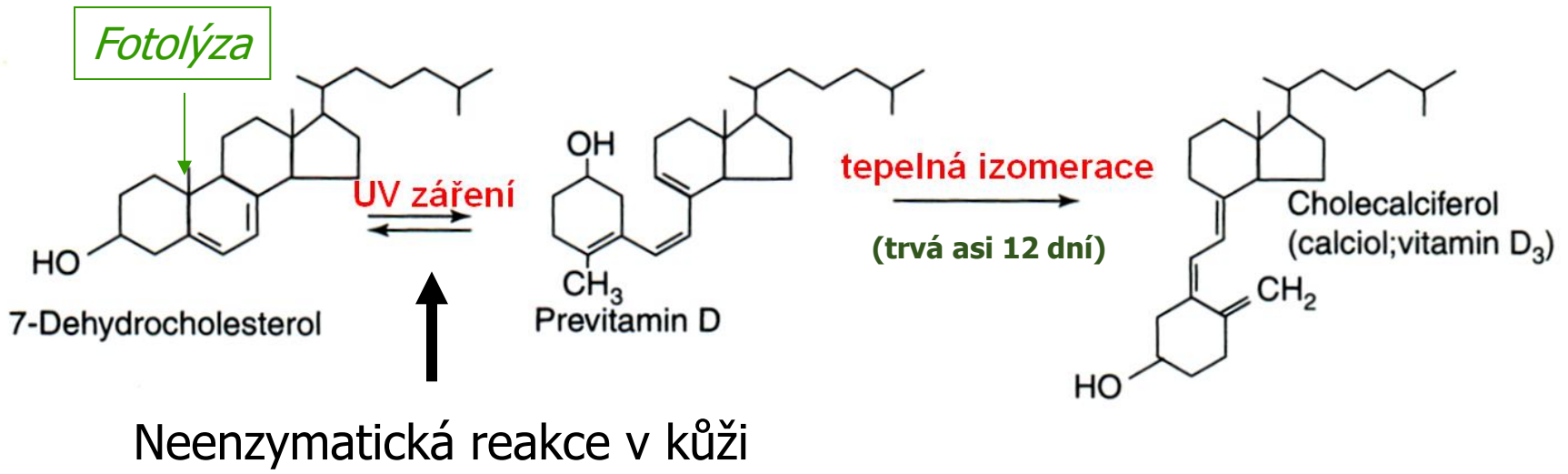
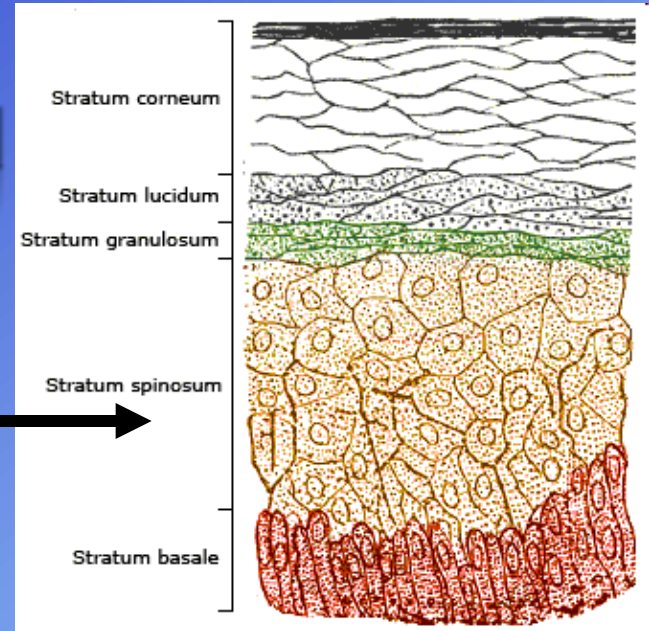
Diferenciální diagnóza hypofosfatemické křivice u dětí

	VDRR	Proximal RTA	Dentovo onemocnění
Pohlaví	Obě	Obě	Chlapci
Ser. Fosfáty	Nízké	Nízké	Nízké
Ser. Kalcium	Normální	Nízké	Normální
Hladiny kalcitriolu	Normální/nízké	Nízké	Normální/lehce zvýšené
Hyperkalciurie	Ne	Ne	Ano
Nefrokalcinóza	Ne	Ne	Ano
Ser. parathormon	Normální/lehce zvýšený	Vysoký	Normální

VDRR = Vitamin-D resistant rickets; RTA = Renal tubular acidosis;
PTH = Parathormone

Vitamin D- syntéza

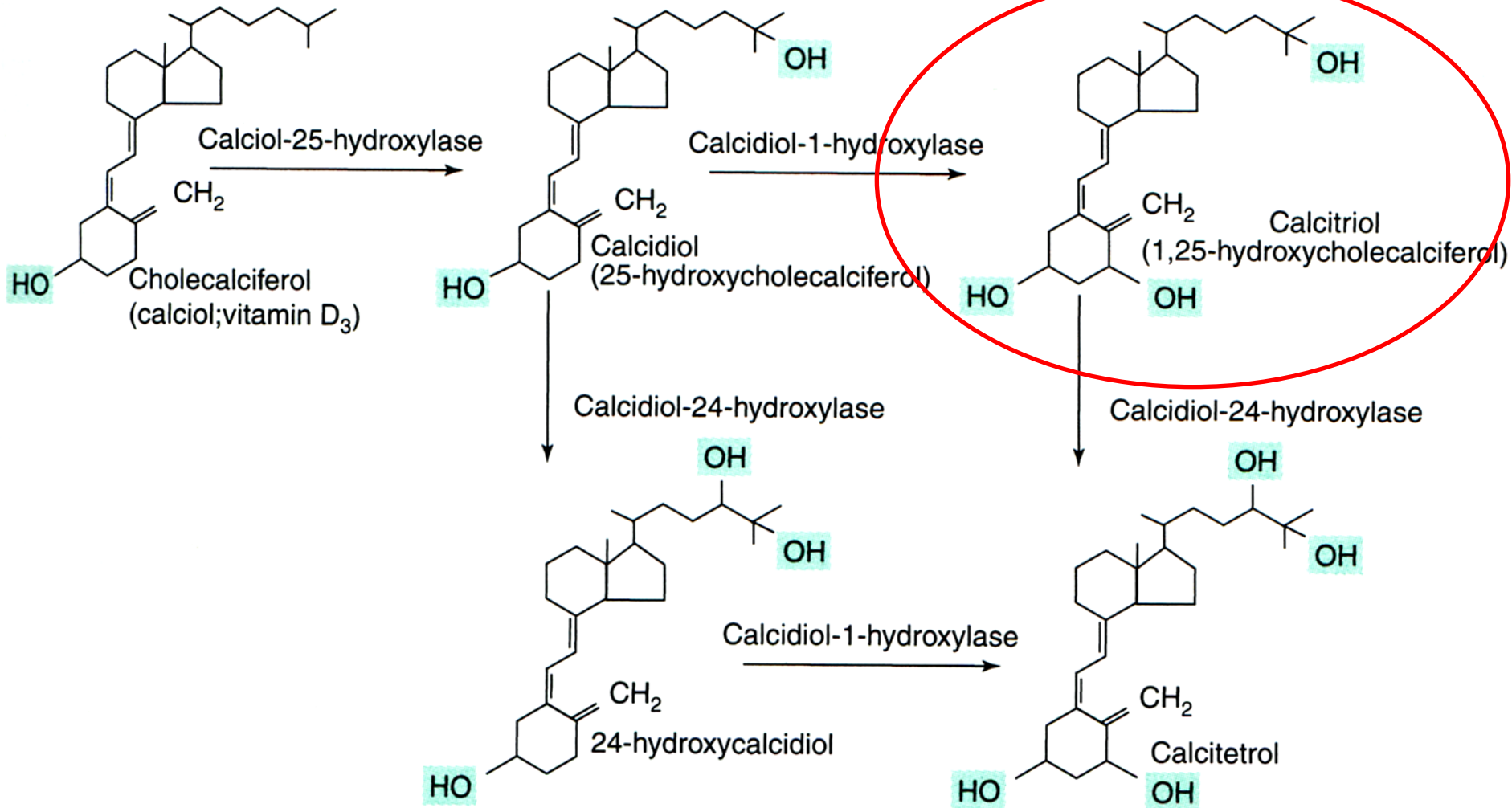
UV záření 270 – 300 nm



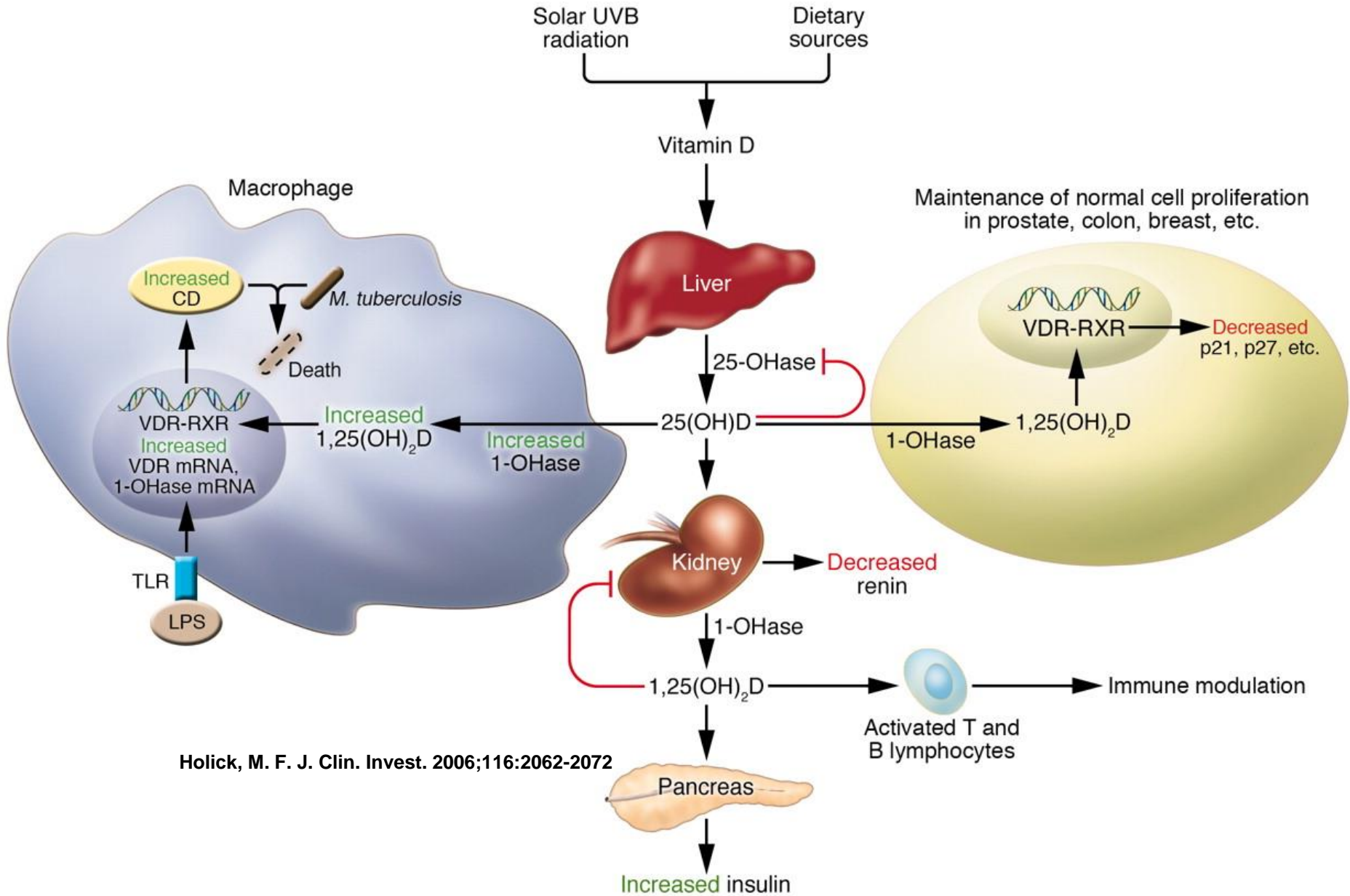
Transport do jater

Játra

Ledviny

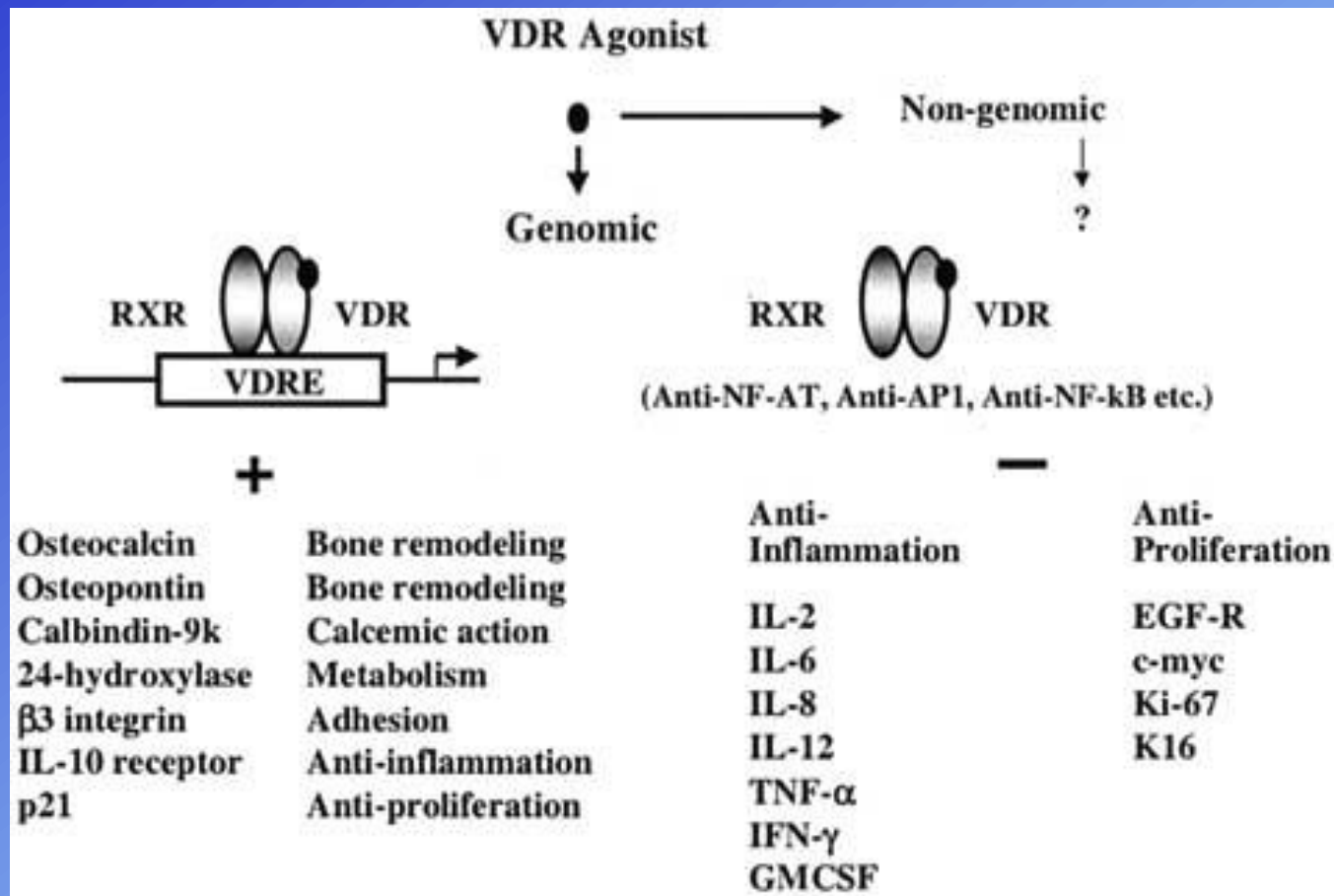


Inaktivní forma



Holick, M. F. J. Clin. Invest. 2006;116:2062-2072

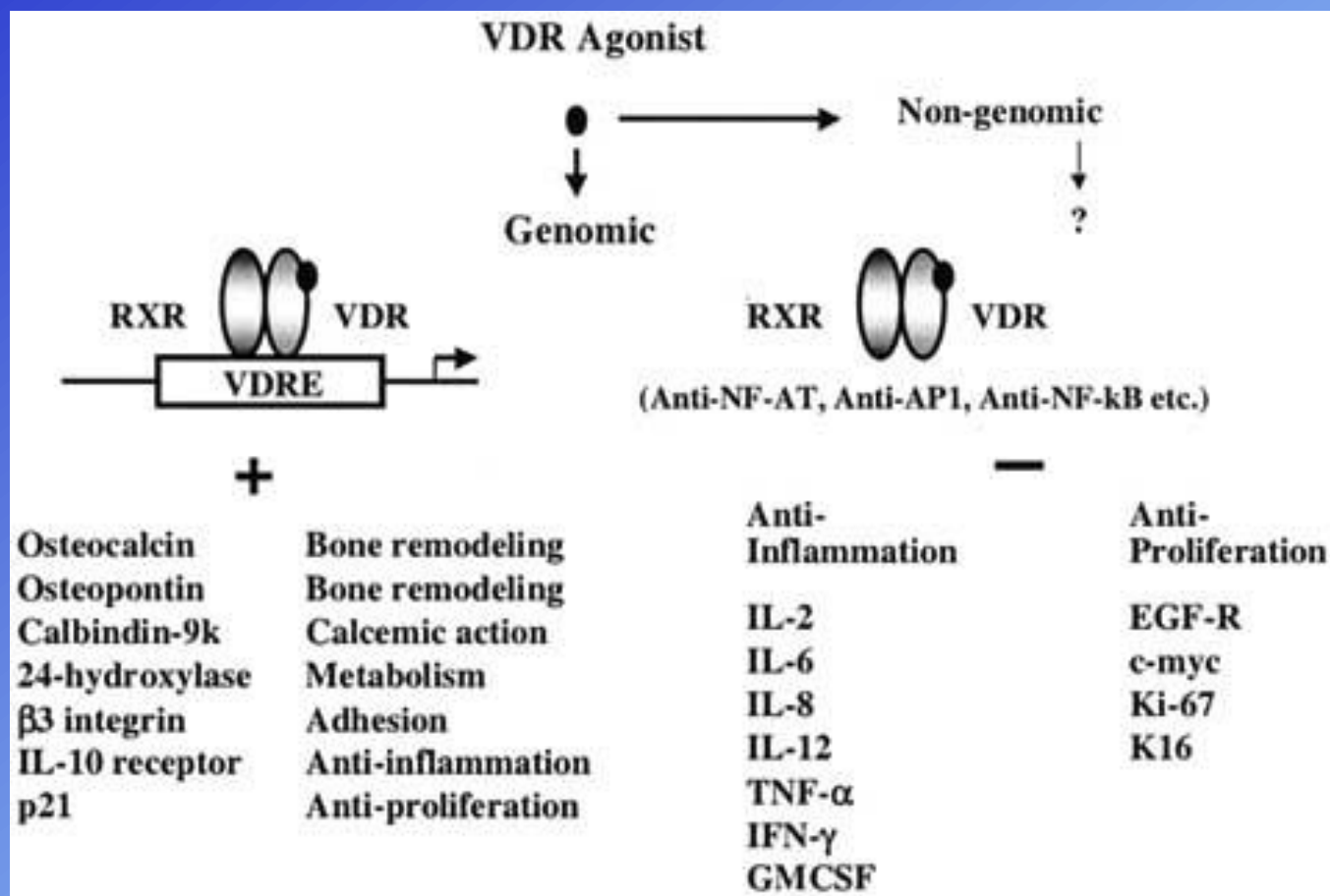
Regulation exprese genů prostřednictvím VDR



RAR a VDR

- vážou se preferenčně s nukleárním faktorem pro 9-cis RA, který se označuje jako RXR –retinoidní X receptor
- RAR-VDR heterodimery.
- Oba typy vstupují do interakce se členy stejných tříd koaktivátorů, korepresorů a kointegrátorů (proteiny). Tyto molekulární mechanismy umožňují interakce RAR a VDR, založené na alosterických interakcích protein-protein.

Regulation exprese genů prostřednictvím VDR

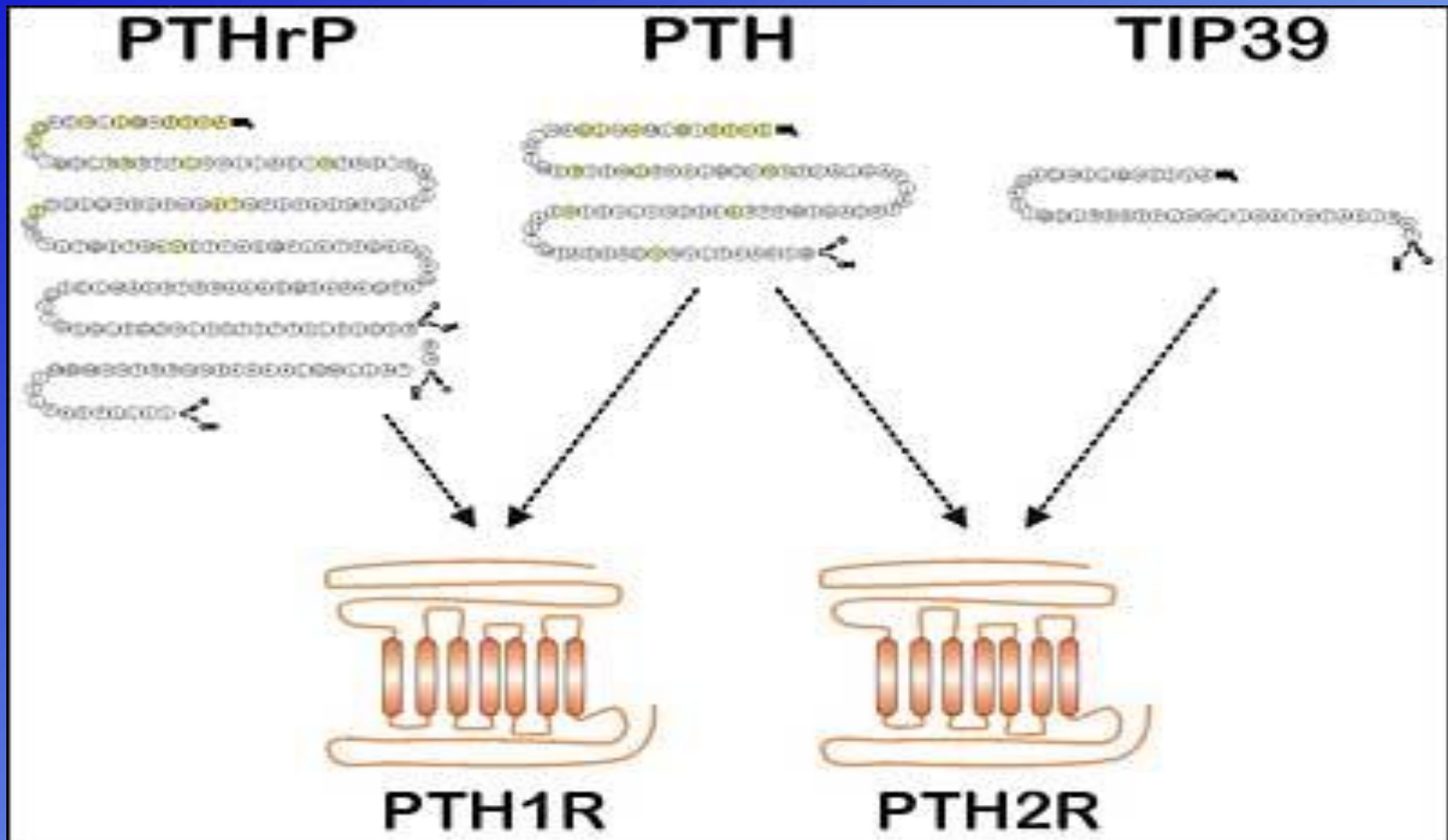


Onkogenní osteomalácie nebo or tumorem indukovaná osteomalácie (TIO)

- Dosud publikováno jen asi 160 případů.
Často poddiagnostikována
- Projevy
- Vážná hypofosfatémie, hyperfosfaturie, velmi nízké hladiny $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$
- Závažná osteomalácie

Parathyroid Hormone Relation Peptide (PTHrP) jako paraneoplastický faktor

- PTHrP byl objeven jako mediátor syndromu "**humoral hypercalcemia of malignancy**" (HHM).
- Při tomto syndromu dochází u různých typů rakovin, obvykle v nepřítomnosti kostních metastáz, k produkci látek podobných PTH, které mohou způsobit biochemické abnormality jako
 - **Hyperkalcémie**
 - **Hypofosfatémie**
 - **Zvýšená exkrece cAMP močí**
- Tyto účinky se podobají účinku PTH, ale objevují se v nepřítomnosti detekovatelných cirkulujících hladin PTH.



Genetické rodiny PTH a PTHrP: PTHrP, PTH and TIP39 jsou zřejmě členy jedné genetické rodiny. Jejich receptory PTH1R a PTH2R jsou 7 transmembránovými G protein-coupled receptory.

Účinky PTHrP

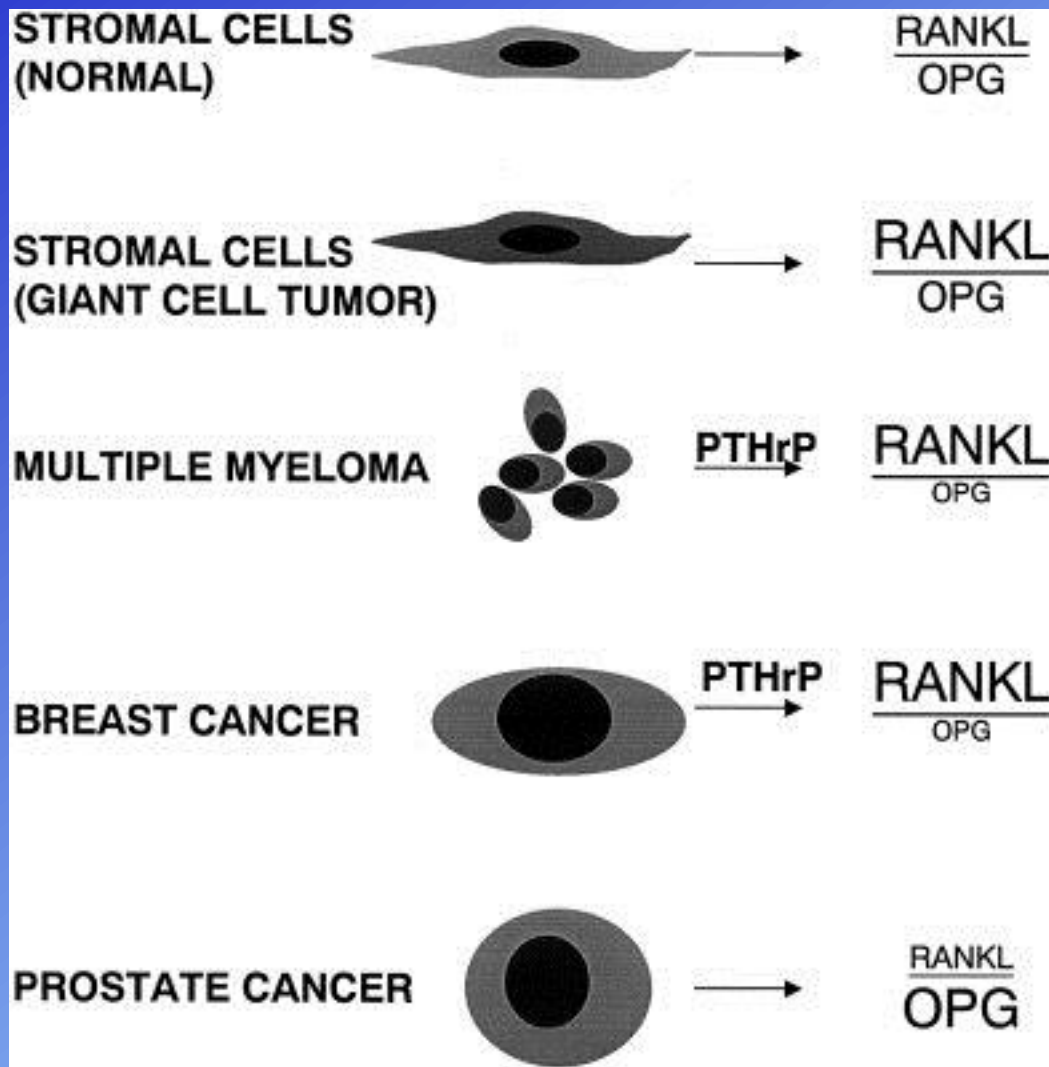
- PTHrP působí na
 - Iontovou homeostázu
 - Relaxaci hladkých svalů
 - Buněčný růst, diferenciaci a apoptózu.
 - Normální kalciovou homeostázu ve fetálním období

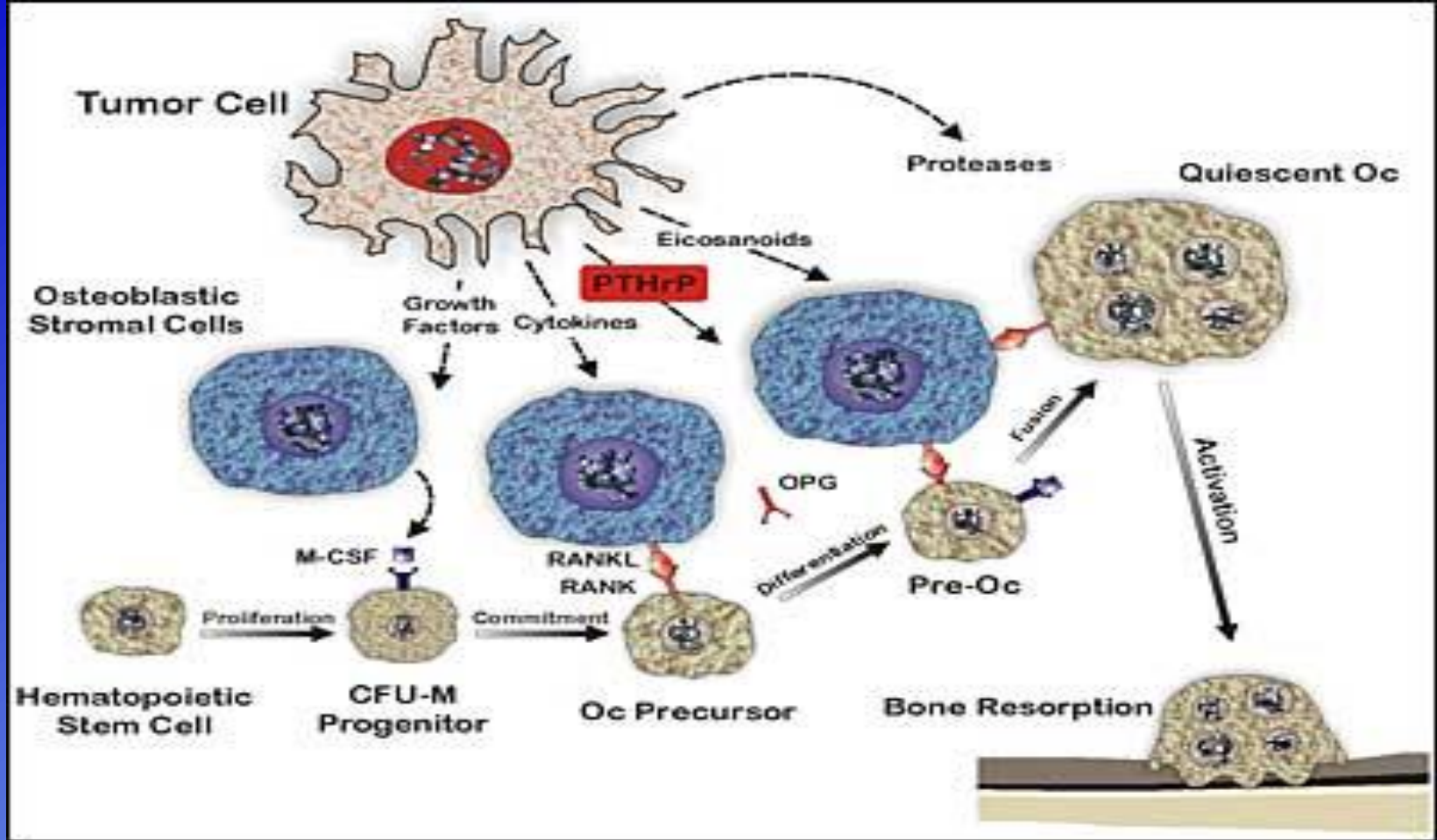
Většina fyziologických efektů se děje způsobem parakrinním/autokrinním.

V dospělosti je homeostáza Ca a P pod vlivem PTH, zatímco hladiny PTHrP jsou u zdravých dospělých velmi nízké až nedetekovatelné. To se mění při vzniku neoplasmát konstitutivně produkujících PTHrP, kdy PTHrP napodobuje účinky PTH na kost a ledviny a rozvíjející se hyperkalcémie inhibuje endogenní sekreci PTH.

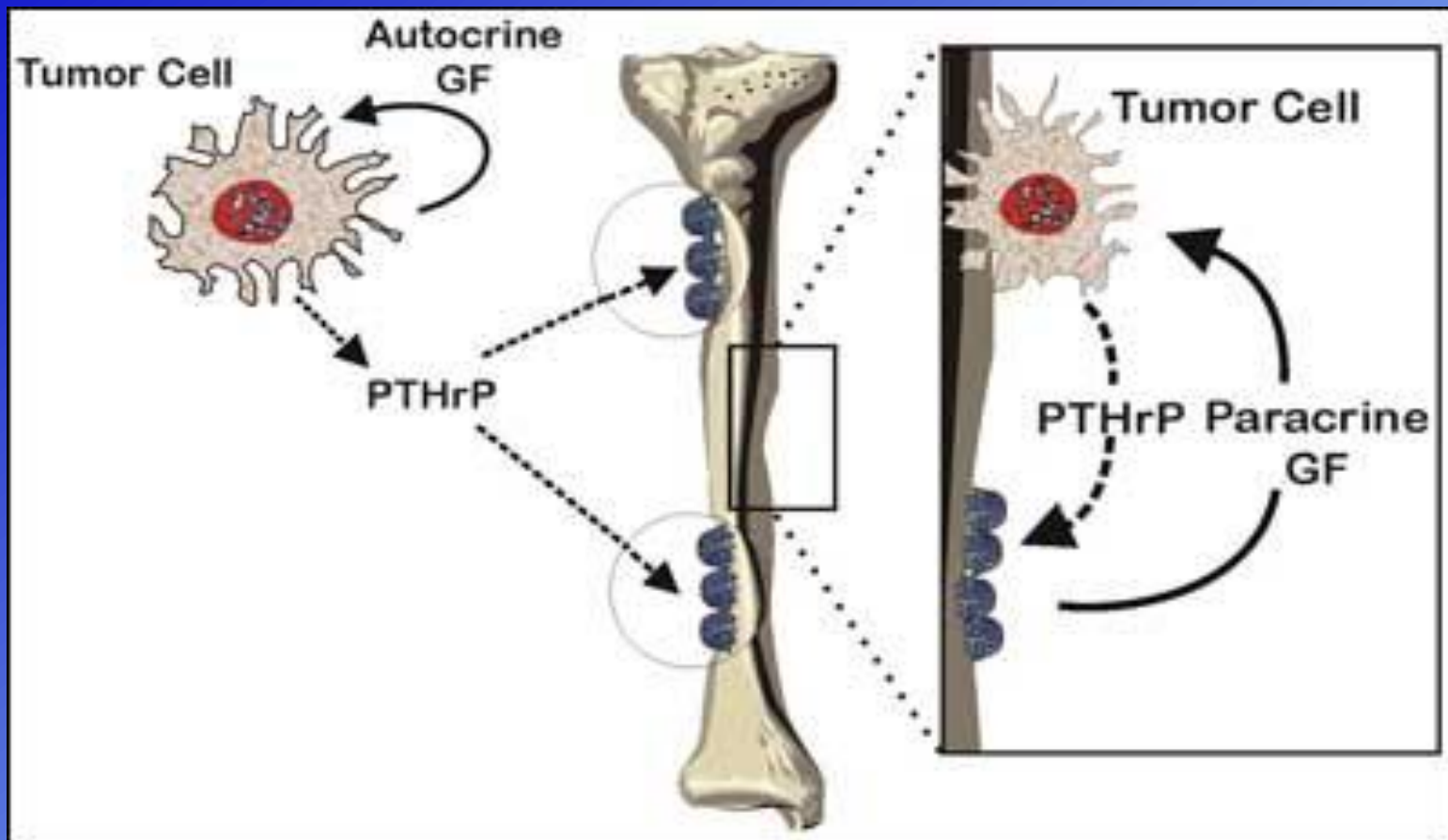
Účinky PTHrP na

- ❑ **Buněčný růst, diferenciaci a apoptózu v mnohých fetálních i dospělých tkáních.** Největší účinky má na kost. Největší změny na chrupavčitých růstových ploténkách, kde v nepřítomnosti PTHrP dochází k redukci proliferace chondrocytů s akcentací diferenciaci a apoptózy chondrocytů
- ❑ **Normální vývoj chrupavčité růstové ploténky.** Ve fetálním období PTH hraje dominantně anabolickou roli ve vývoji trabekulární kosti. PTHrP reguluje vývoj růstové ploténky.
- ❑ Postnatálně PTHrP jako parakrinní/autokrinní regulátor přebírá **anabolickou roli pro homeostázu kosti**, kdežto PTH především udržuje hladinu Ca^{++} v ECT prostřednictvím resorbce kostí.





Produkce látek resorbujících kost nádorem. Nádorové buňky uvolňují proteázy, které mohou podporovat progresi tumoru přes nemineralizovanou matrix. Tyto buňky mohou uvolňovat také PTHrP, cytokiny, eikosanoidy a růstové faktory (EGF), které mohou stimulovat osteoblastické stromální buňky k tvorbě cytokinů jako M-CSF a RANKL. RANKL se může vázat na svůj receptor RANK na osteoklastických buňkách a zvyšovat produkci a aktivaci mnohojaderných osteoklastů, které jsou schopny resorbovat mineralizovanou kost.



Produkce PTHrP regulovaná růstovým faktorem (GF) v tumorózních stavech. Tumorózní buňky jsou schopny být na vzdálenost (mimo kost) stimulovány autokrinními růstovými faktory ke zvýšené produkci PTHrP. Ten se dostává cirkulací do kosti a podporuje resorbci kosti. Metastatické tumorové buňky v kosti jsou schopny sekretovat PTHrP, podporující resorbci kosti a sekreci parakrinních růstových faktorů, které dále udržují produkci PTHrP.

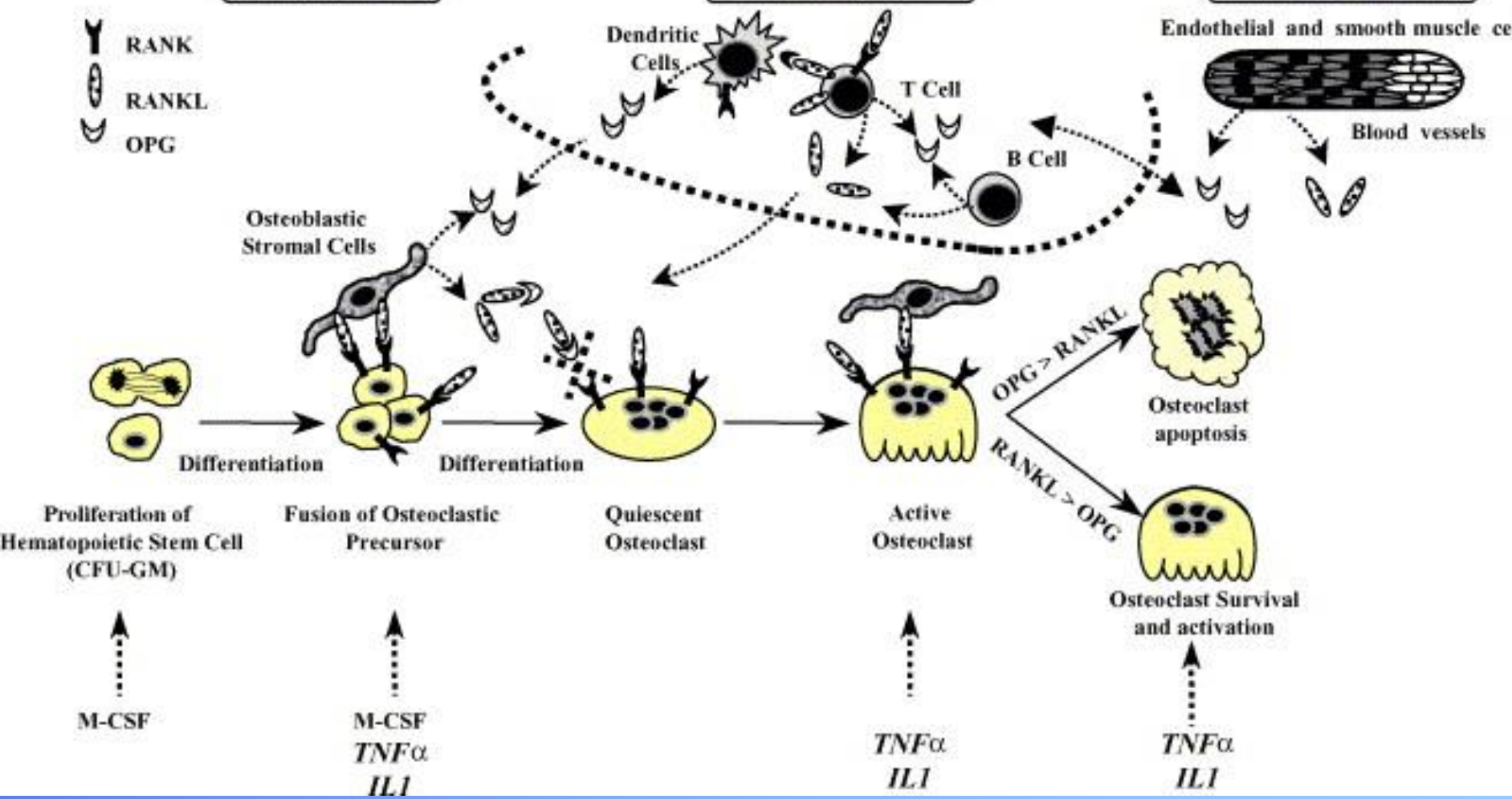
Bone System

Immune System

Vascular System

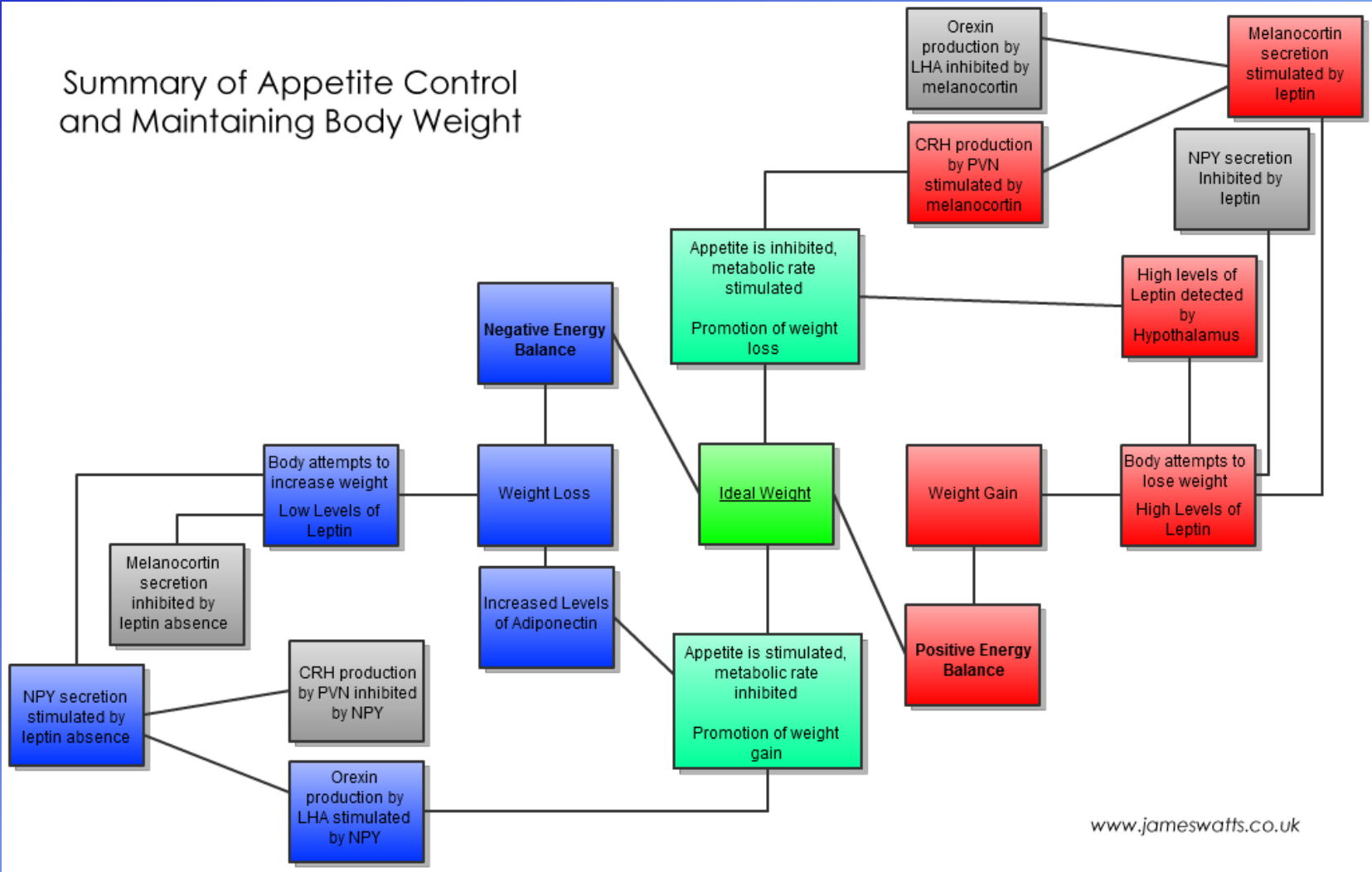
RANK
RANKL
OPG

Endothelial and smooth muscle cells
Blood vessels

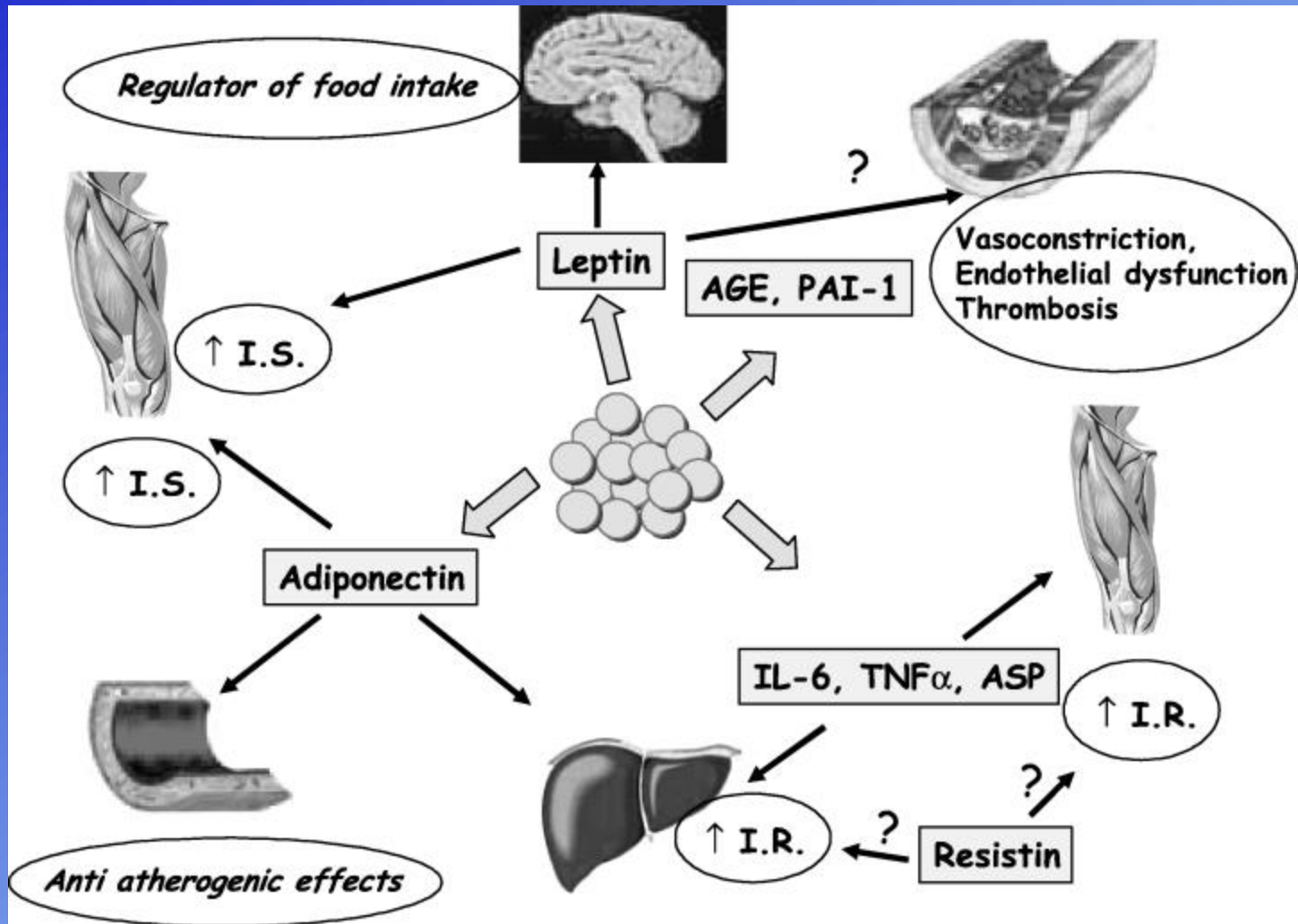


ZPĚTNOVAZEBNÉ OKRUHY UPLATŇUJÍCÍ SE V REGULACI PŘÍJMU POTRAVY

Summary of Appetite Control and Maintaining Body Weight



ADIPOKIN	Metabolický efekt
Adiponektin	Inhibice adheze monocytů na endotelie, inhibice transformace makrofágů do pěnových bb
Leptin	Signalizace sytosti, inhibice lipogeneze, stimulace lipolyzy, zlepšování inzulínové senzitivity, proangiogenní efekty
IL-6	Ovlivňuje apetenci, snižuje množství tukové tkáně aniž by vyvolával ztrátu svalové tkáně, inhibuje glukoneogenezi, zvyšuje hepatální de novo syntézu mastných kyselin a cholesterolu
PAI 1	Inhibitor tkáňového aktivátoru plazminogenu, antitrombogenní efekt
Adipsin	Stimuluje ukládání triglyceridů v tukové tkáni stimulací glukózového transportu, zvyšuje re-esterifikaci mastných kyselin, inhibuje lipolýzu
TNF	Stimuluje uvolňování volných mastných kyselin adipocyty, snižuje syntézu adiponektinu
Resistin	Kontroverzní účinky v rámci regulace glykémie
Angiotensinogen	Působí přes RAAS, moduluje krevní tlak
Aromatáza	Konvertuje androstenedion na estron
11-hydroxysteroid dehydrogenáza	Regeneruje metabolicky aktivní kortizol z kortisonu



PORUCHY PŘÍJMU POTRAVY

- **anorexia nervosa** (mentální anorexie):
(hladovění, excesivní váhový úbytek)
- **bulimia nervosa** (mentální bulimie) (epizody excesivního přejídání s následným kompenzačním chováním)
- „**binge eating**“ (záchvatovité přejídání bez následných kompenzačních rituálů ke snížení váhy)
- **obezita** (není sama o sobě poruchou příjmu potravy, ale často se s anomálním potravním chováním spojuje)



ETIOLOGIE PORUCH PŘÍJMU POTRAVY

Multifaktoriální choroby

- Biologické rizikové faktory
- Individuální psychosociální faktory
- Rodinné rizikové konstelace
- Sociokulturní rizikové faktory
- Genetické vs. environmentální vlivy

GENETICKÉ VLIVY???

- AN je 11x častější u příbuzných probandů než u běžné zdravé

GENETICKÉ VLIVY

-
-

potraviny u příbuzných AN a BN vs.
4% riziko u zdravé populace

Strober et al. Am J Psychiatry 2000; 157:393

ENVIRONMENTÁLNÍ VLIVY?



ENVIRONMENTÁLNÍ VLIVY



HISTORICKÝ PŘEHLED

- William Hammond publikoval v odborné literatuře první článěk o pacientce s mentální anorexií v roce 1879.
- Již ve středověké literatuře se vyskytují zmínky o pacientech trpících poruchou příjmu potravy.
- kulturní posedlost štíhlostí a celkovou image jednotlivce vede k výraznému zvýšení prevalence

PATOFYZIOLOGICKÉ ZMĚNY U MENTÁLNÍ ANOREXIE

- **Sekundární hypothyreoidismus** - suchá kůže, zácpa, hypotermie, bradykardie, zpomalené šlachové reflexy, bradykardie, hypotenze – mech. snížená periferní konverze $T_4 \Rightarrow T_3$ vedoucí k normálním T_4 a velmi nízkým T_3 hladinám
- **Hypogonadotropní hypogonadismus** - Narušená sekrece LHRH vede k \downarrow LH, FSH, a snížené tvorbě estradiolu

OBEZITA

BMI = hmotnost [kg] / výška [m]²

výška

Je obezita genetická?

Height in Feet	18	20	21	23	24	26	27	29	30	32	34	35	37	38
5'8	18	20	21	23	24	26	27	29	30	32	34	35	37	38
5'10	17	19	20	22	23	24	26	27	29	30	32	33	35	36
6'0	16	18	19	20	22	23	24	26	27	28	30	31	33	34
6'2	15	17	18	19	21	22	23	24	26	27	28	30	31	32
6'4	15	16	17	18	20	21	22	23	24	26	27	28	29	30
6'6	14	15	16	17	19	20	21	22	23	24	25	27	28	29
6'8	13	14	15	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	28

■ Healthy Weight ■ Overweight ■ Obese

BMI = 25.0-29.9

Obezita:

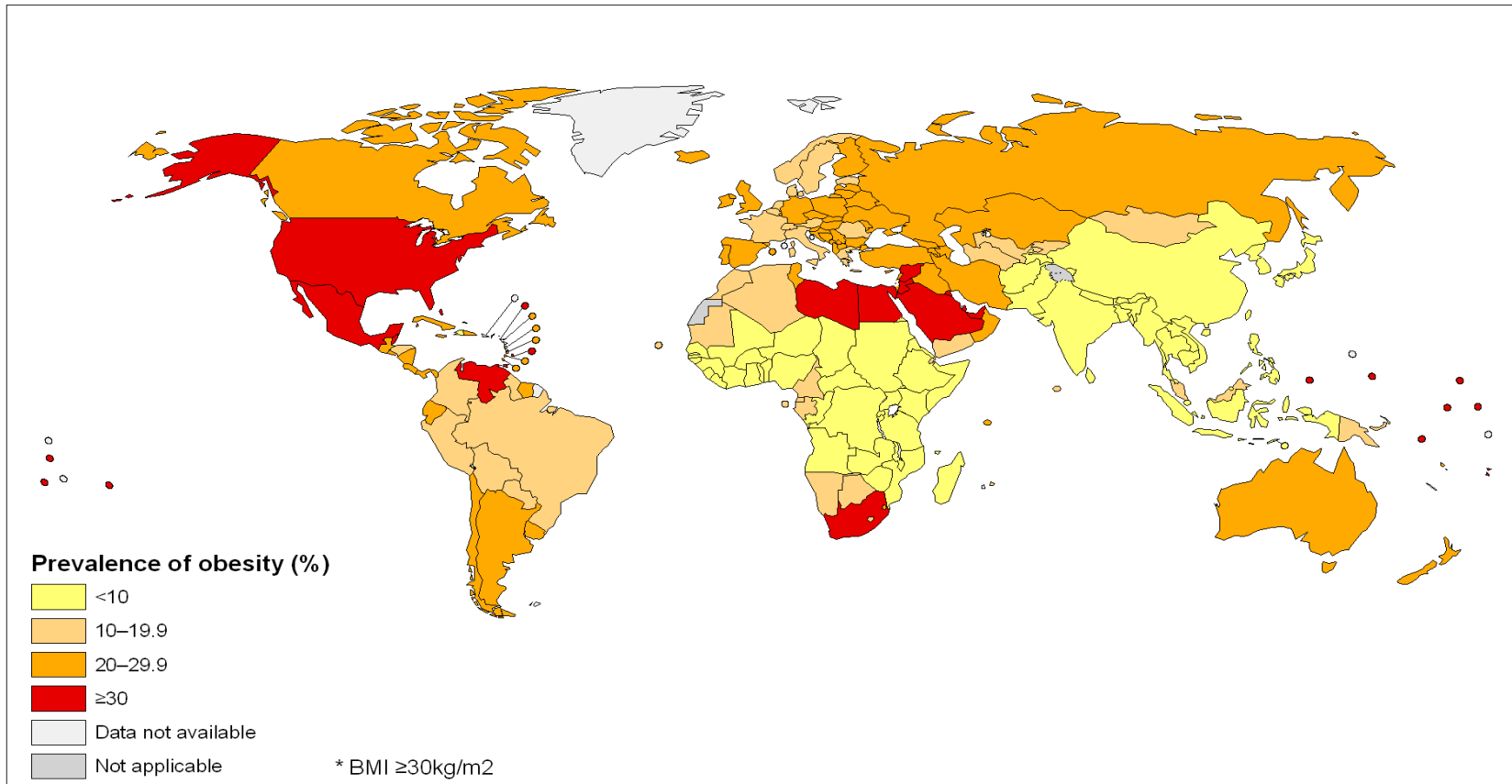
Třída I: BMI = 30-34.9

Třída II: BMI = 35.0-39.9

Třída III: BMI = 40 a více

STANDARDIZOVANÁ PREVALENCE OBEZITY 2008

Prevalence of obesity*, ages 20+, age standardized Both sexes, 2008



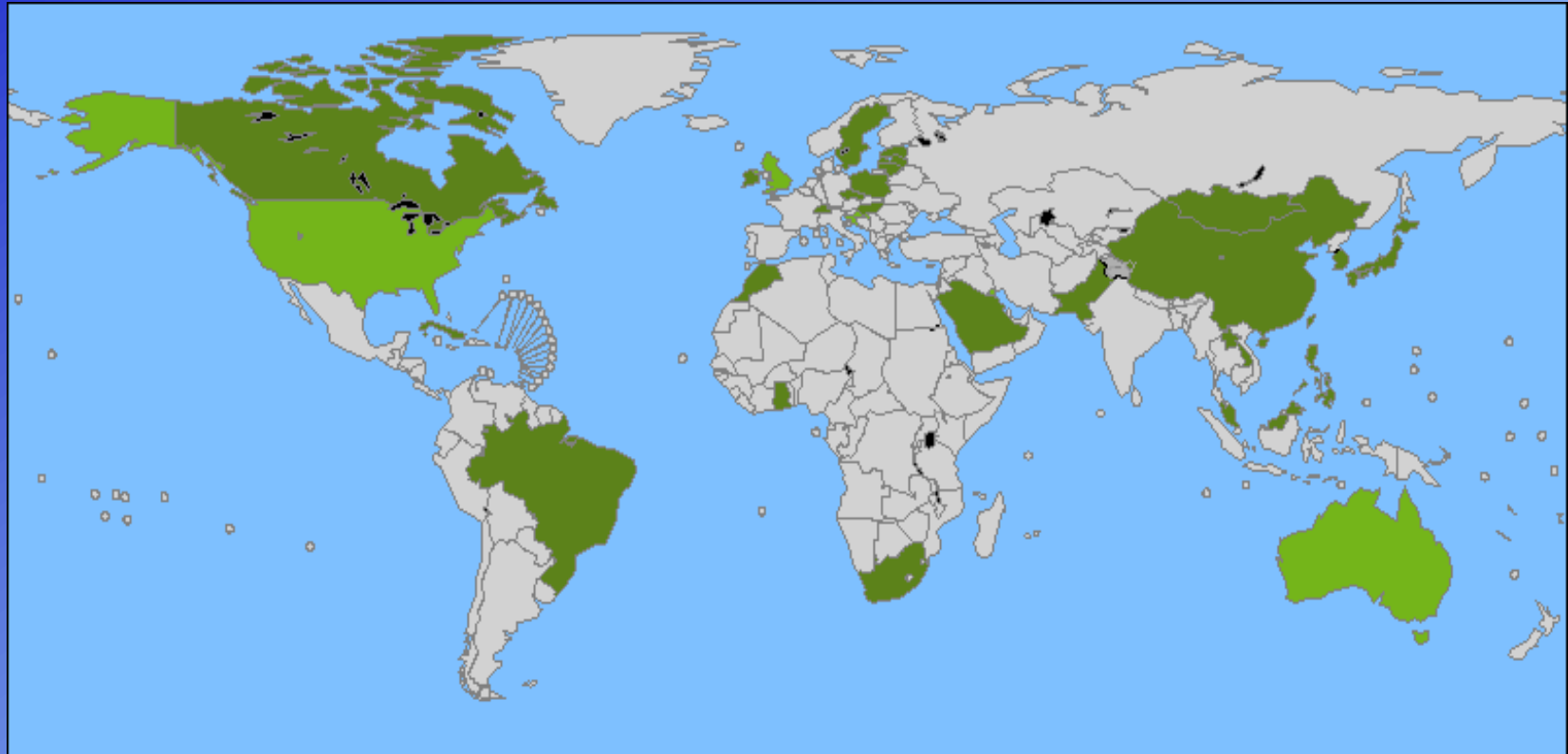
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Public Health Information
and Geographic Information Systems (GIS)
World Health Organization



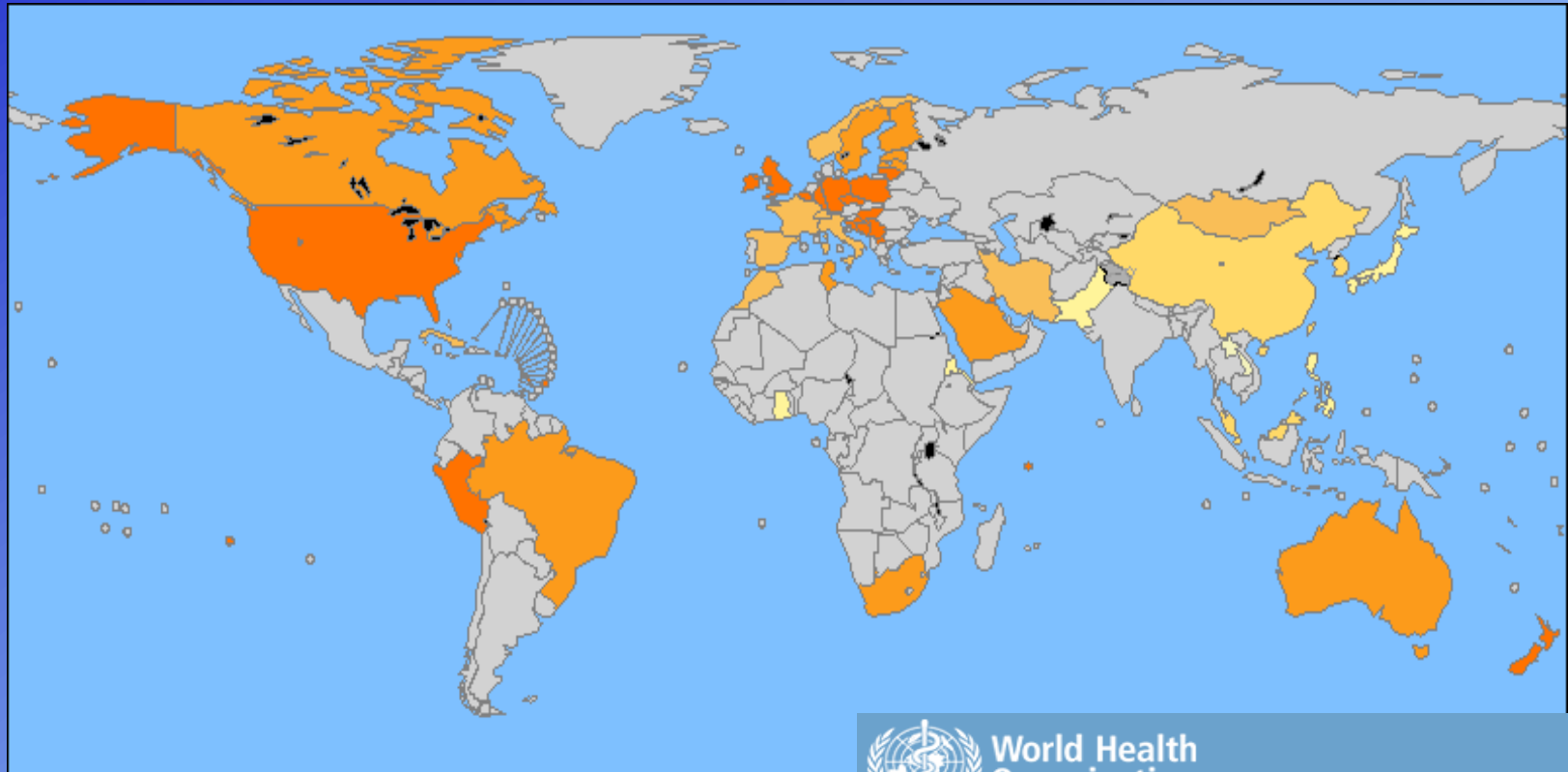
© WHO 2011. All rights reserved.

% JEDINCŮ S NORMÁLNÍM BMI, 2006



World Health
Organization

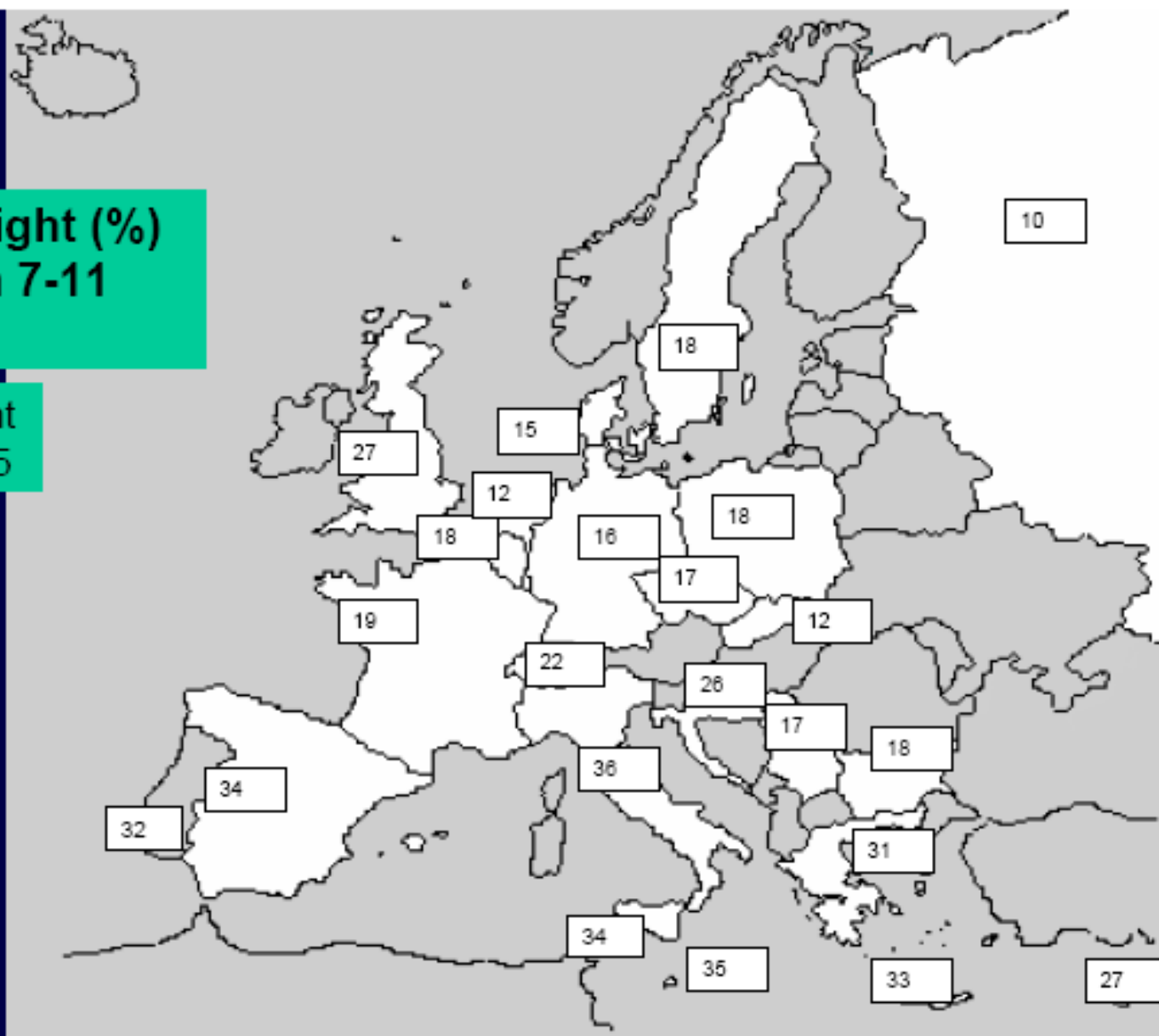
% JEDINCŮ S BMI>30, 2006



Overweight (%) children 7-11 years

Equivalent
to BMI > 25

© IOTF 2004.
IOTF-Cole et al
definition of
overweight



GENETIKA OBEZITY

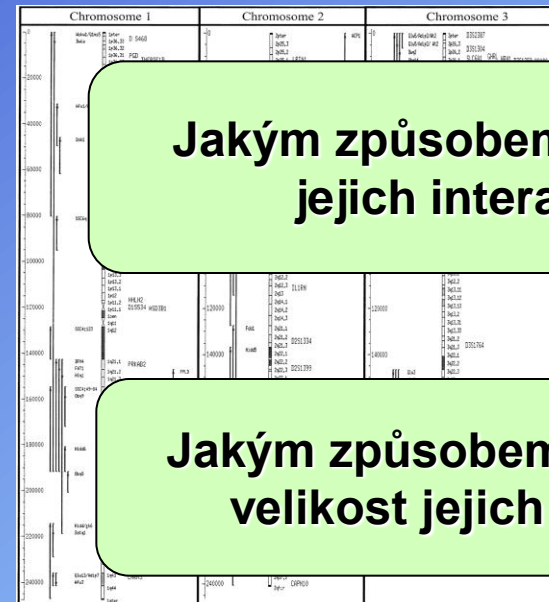
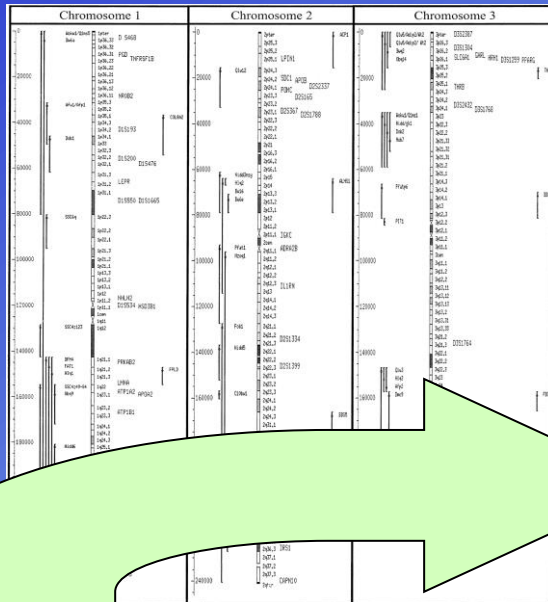
- Argumenty proč ano:
 - Familiární agregace

HERITABILITA OBEZITY

Rodinné studie	30-50%
Adopční studie	10-30%
Studie na dvojčatech	50-90%

- Velké rodinné studie (množství „statistických modelů“ konzistentních s genetickými vlivy)

GENETIKA OBEZITY - ÚSKALÍ



Jakým způsobem hodnotit jejich interakce?

Jakým způsobem srovnávat velikost jejich účinku?

Různé populace?

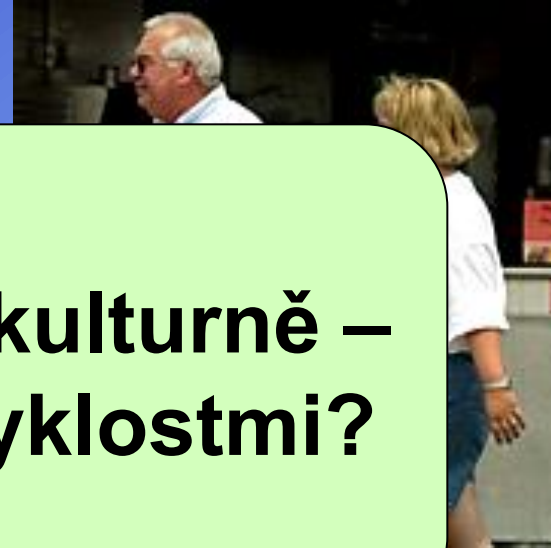
**OBESITY
GENE MAP**

Více než 430 genů už bylo v literatuře asociováno s výskytem obezity.

Snyder EE et al. Obes Res. 12:369, 2004.

Slide: compliments of Diane Finegood, CIHR-INMD

GENETIKA OBEZITY – ARGUMENTY PROČ NE





**Je obezita dána kulturně –
stravovacími zvyklostmi?**



PATOGENEZE OBEZITY

1. „Feeding control“ = biochemické procesy determinující vnímání sytosti a hladu, preference určitých typů potravy, frekvenci příjmu potravy

2. Kontrola energetického výdeje 
termogeneze  uncoupling proteiny

3. Adipogeneze: adipokiny (leptin, leptinový receptor, ghrelin, adiponektin...)

DRÁHY TRANSKRIPČNÍCH FAKTORŮ ÚČASTNÍCÍCH SE NUTRIČNĚ-ZALOŽENÝCH INTERAKCÍ

Nutrient	Compound	Transcription factor
Macronutrients		
Fats	Fatty acids Cholesterol	PPARs, SREBPs, LXR, HNF4, ChREBP SREBPs, LXRs, FXR
Carbohydrates	Glucose	USFs, SREBPs, ChREBP
Proteins	Amino acids	C/EBPs
Micronutrients		
Vitamins	Vitamin A Vitamin D Vitamin E	RAR, RXR VDR PXR
Minerals	Calcium Iron Zinc	Calcineurin/NF-ATs IRP1, IRP2 MTF1
Other food components		
	Flavonoids Xenobiotics	ER, NFκB, AP1 CAR, PXR

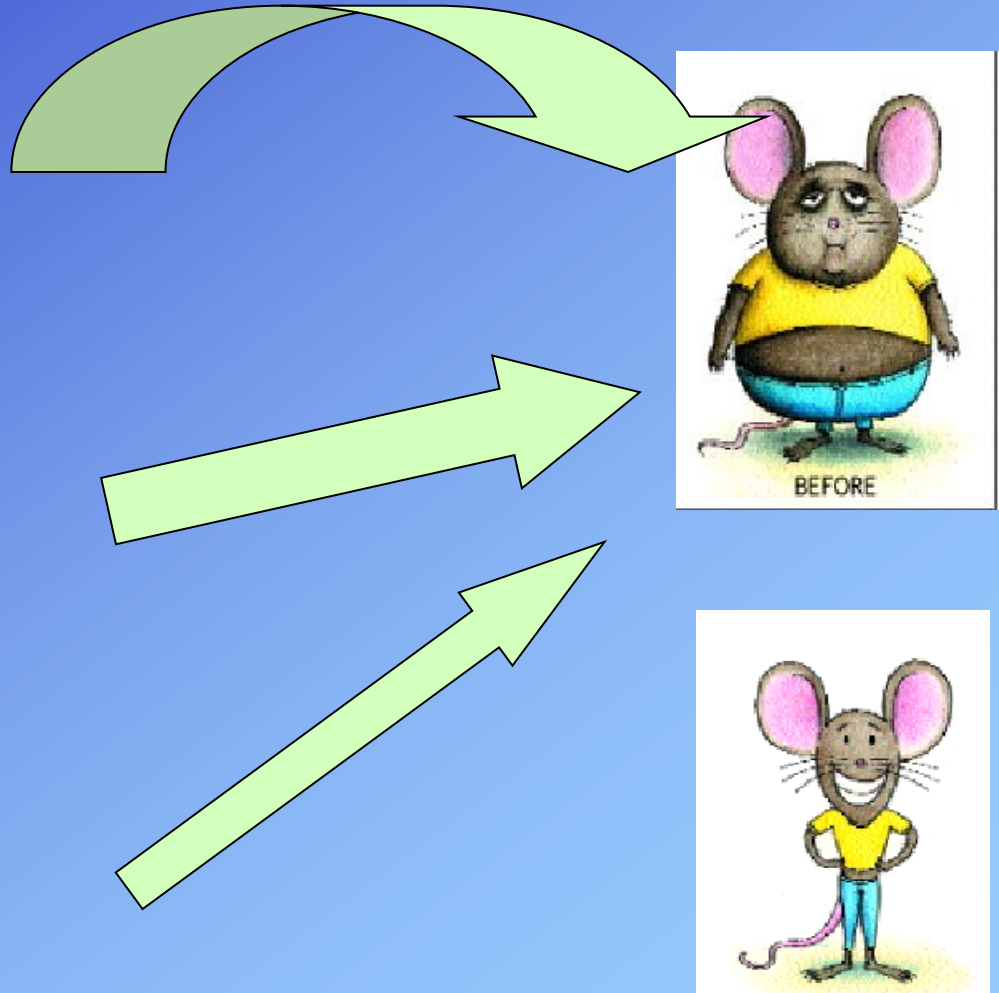


KLASIFIKACE SYNDROMŮ S OBEZITOU

pleiotropní syndromy s obezitou

„monogenní“ syndromy s obezitou

polygenní komplexní syndromy



PLEIOTROPNÍ SYNDROMY S OBEZITOU

- Pleiotropní syndromy: cca 30 syndromů, u nichž obezita představuje konstatní syndromologickou komponentu a jež jsou způsobeny alteracemi známých oblastí



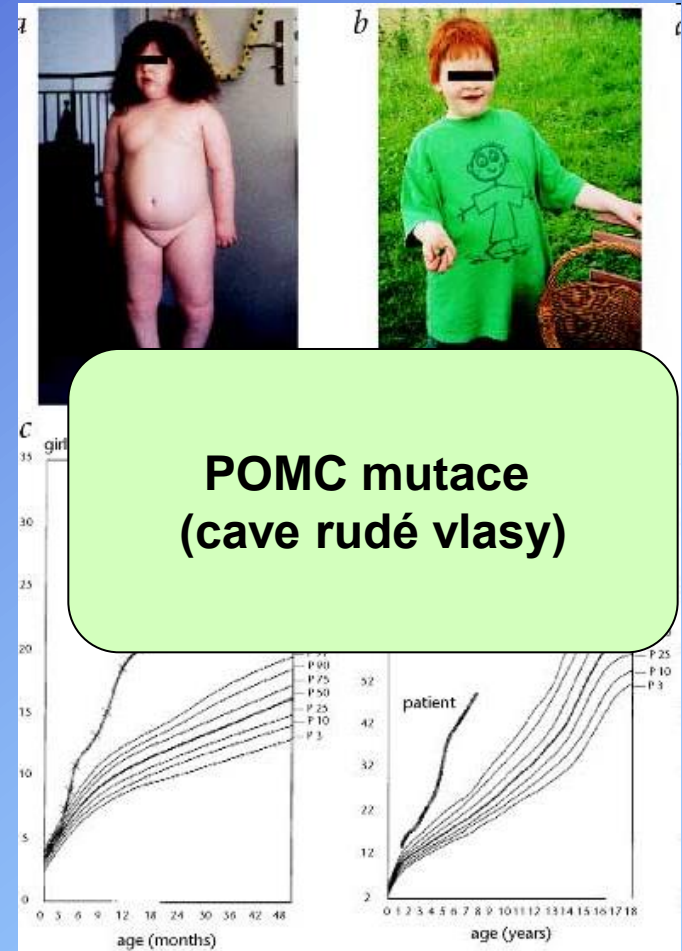
MONOGENNÍ SYNDROMY S OBEZITOU

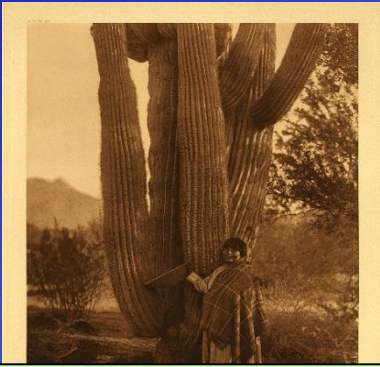
- **leptin a jeho receptor**
(hypogonadotropní hypogonadismus, hyperfágie, hyperinzulinémie, narušená fce T-lymfocytů, časná těžká obezita)
- **proopiomelanocortin (POMC)**
(hypokortizolémie, časná závažná obezita, světlá pleť, červené vlasy)
- **receptor pro melanokortin-4 (MC4R)**
(hyperinzulinémie, hyperfagie zmírňující se s věkem)
- **prohormonkonveráza 1 (PC1)**
(těžká obezita, hypogonadotropní hypogonadismus, těžká hypokortizolémie, hypoinzulinémie a abnormální glukózová tolerance)
- **single-minded homol**



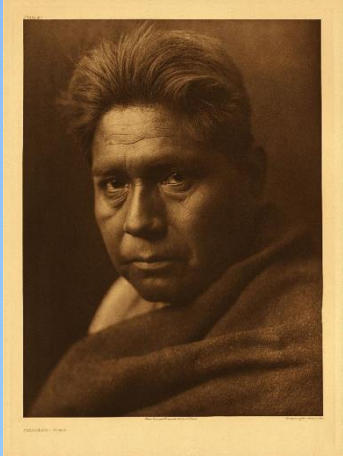
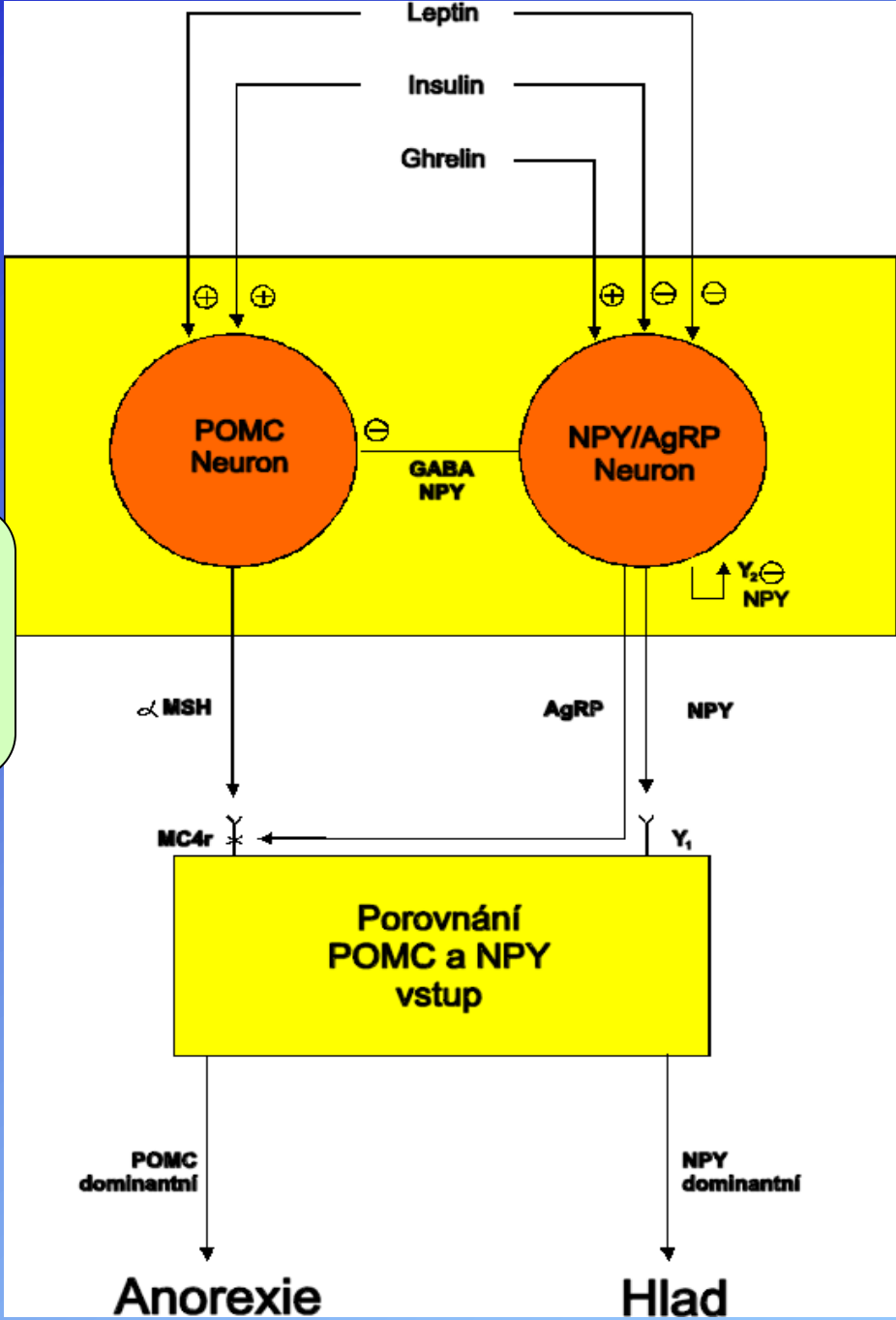
Většinou se jedná o geny kódující proteiny regulující orixigenní-anorexigenní regulace

FENOTYPICKÉ PROJEVY U PACIENTŮ S MONOGENNÍ FORMOU OBEZITY



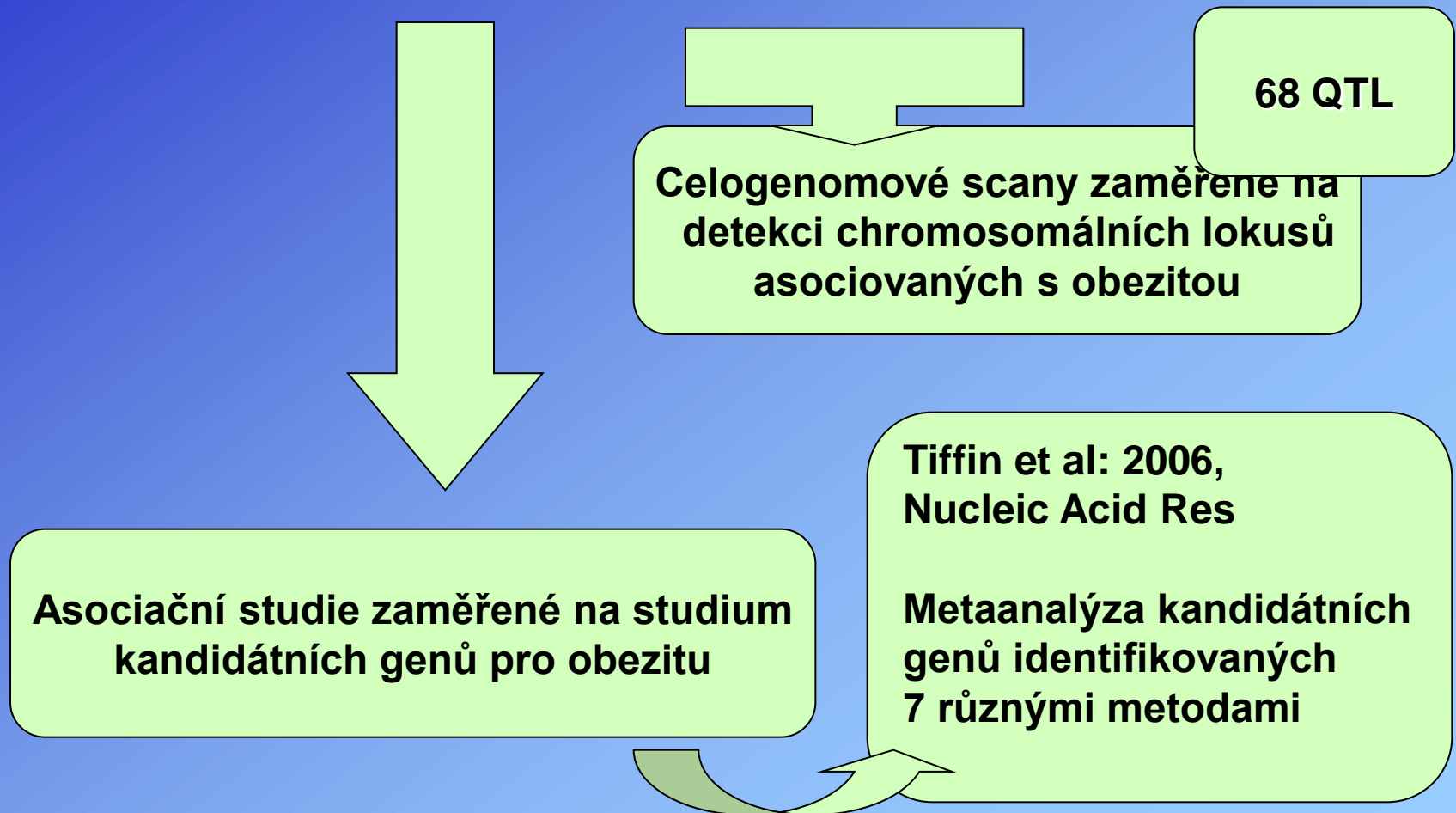


**Indiáni PIMA –
modelová populace
pro OB a DM**



OBEZITA JAKO MULTIFAKTORIÁLNÍ ONEMOCNĚNÍ

- Geny vnímavosti:



HODNOCENÍ STAVU VÝŽIVY

Popis	Ženy	Muži
Esenciální tuk	10-13%	2-5%
Atleti	14-20%	6-13%
Fitness	21-24%	14-17%
Přijatelně	25-31%	18-24%
Obézní	32% a více	≥ 25%

HODNOCENÍ STAVU VÝŽIVY II

- Výpočet % tělesného tuku pomocí BMI
- Dítě = $(1,51 \times \text{BMI}) - (0,70 \times \text{věk}) - (3,6 \times \text{pohlaví}) + 1,4$
- Dospělý = $(1,20 \times \text{BMI}) - (0,23 \times \text{věk}) - (10,8 \times \text{pohlaví}) - 5,4$
- Muž = 1, žena 0

HODNOCENÍ % PODKOŽNÍHO TUKU

- 50-70 % tuku je tuk subkutánní
- Není odrazem zásob viscerálního tuku
- Distribuce tuku může být různá u různých chorob (lipodystrofie)



METODY HODNOCENÍ CELKOVÉ ADIPOZITY

- Počítačová tomografie
- Magnetická rezonance
- Rentgenová denzitometrie

- Bioimpedanční analýza (BIA)
- Spektroskopie blízkého infračerveného pásma

BIOIMPEDANČNÍ ANALÝZA

- Rozdílná elektrická vodivost různých tkání těla
- Nosičem náboje je voda, hojně obsažená v tělesných tkáních
- Tuková tkáň má nižší impedanci
- Střídavé proudy ve výši nA
- Frekvence 0-100 KHz
- Výsledky odrážejí i stupeň hydratace pacienta

BODYSTAT

