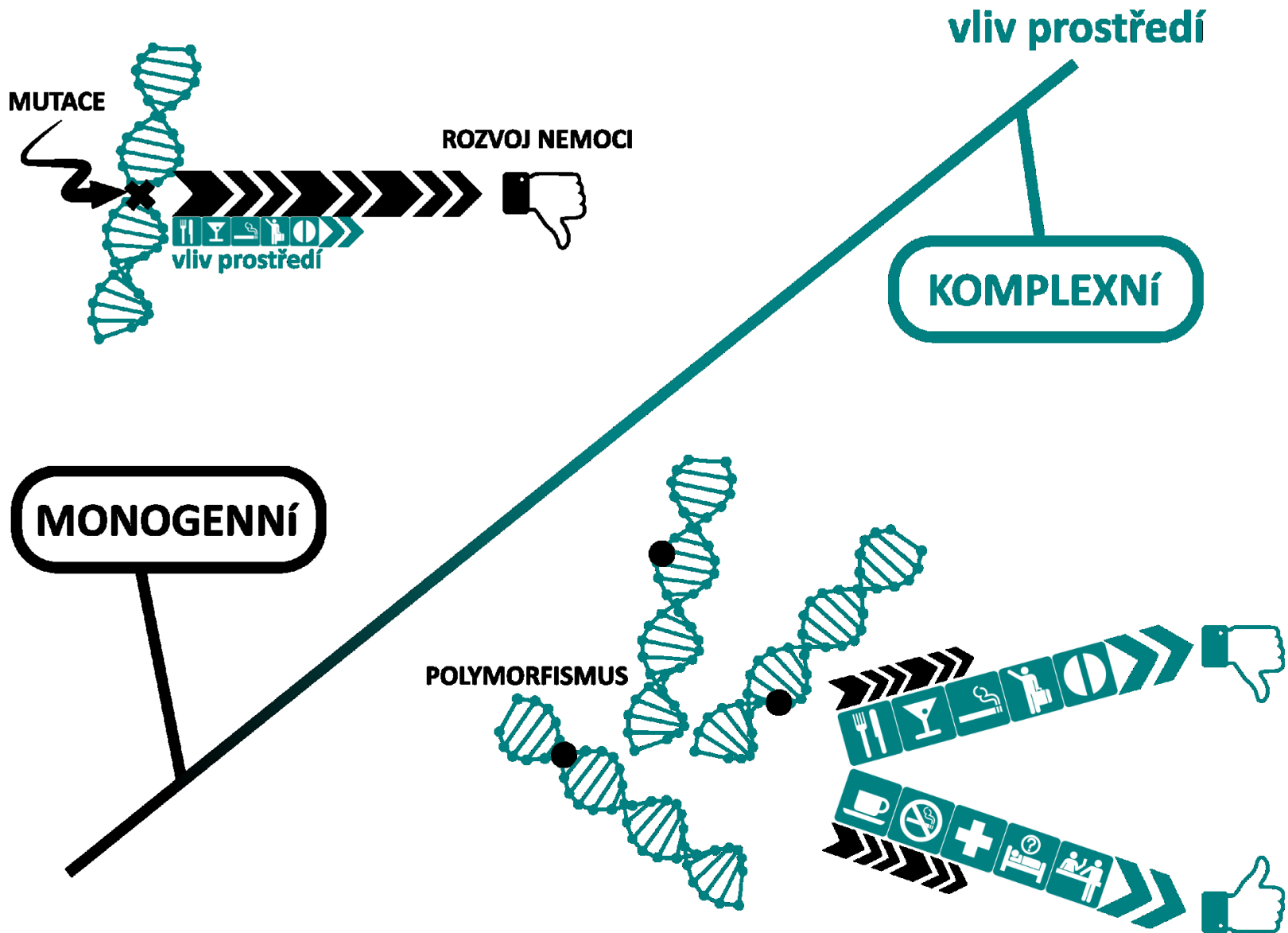
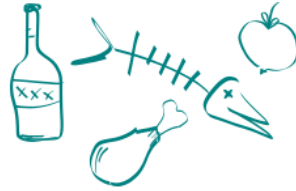


Vztah komplexních chorob a prostředí

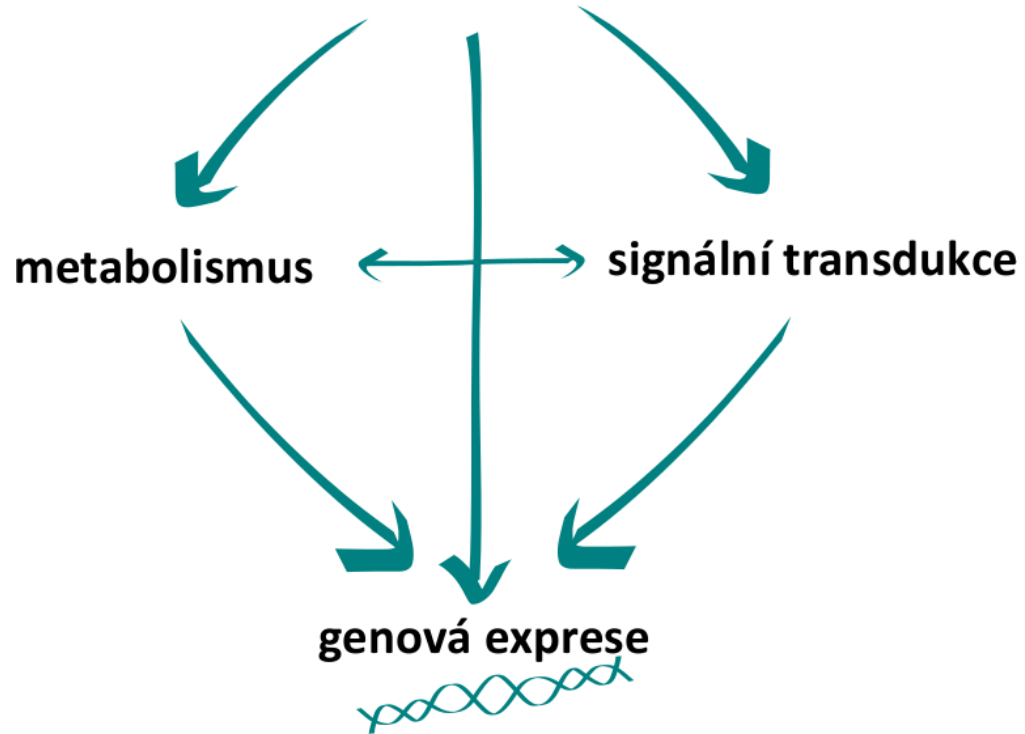


s ohledem na výživu



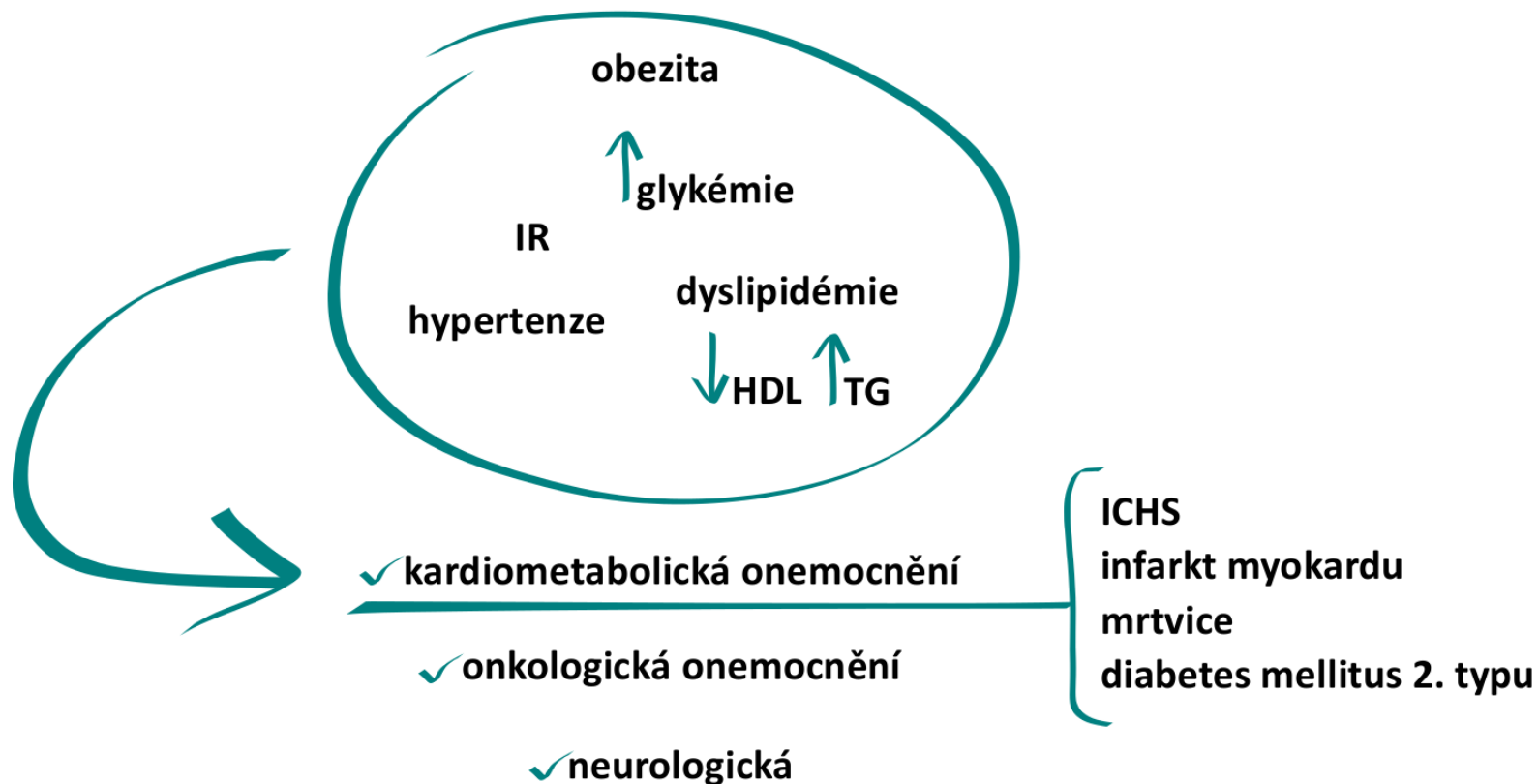


nutrient



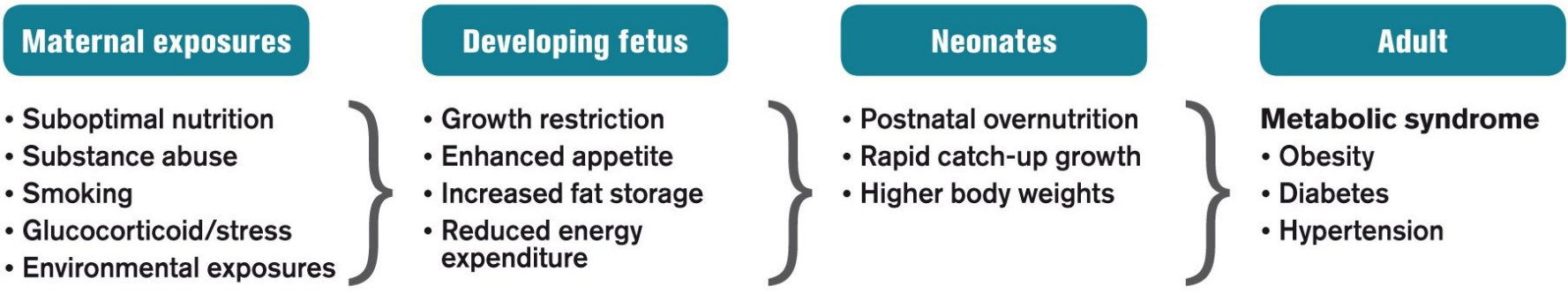
Metabolický syndrom (Syndrom X, Reavenův syndrom)

- ➔ skupina rizikových faktorů
- ➔ klíčová role **INZULINOVÉ REZISTENCE**



obvod pasu > 102 cm u mužů, > 88 cm u žen
TAG > 1,7 mmol/l
HDL < 1 mmol/l u mužů, < 1,3 mmol/l u žen
TK > 130/85 mmHg
Glykémie > 5,6 mmol/l

Metabolický syndrom – vývojově naprogramován?



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455917300025?via%3Dihub>

<http://contemporaryobgyn.modernmedicine.com/contemporary-obgyn/content/tags/fetal-programming/fetal-programming-and-adult-obesity?page=full&trendmd-shared=0>

Maternální expozice v průběhu těhotenství

metabolický syndrom spojen s intrauterinní růstovou retardací a nízkou porodní váhou

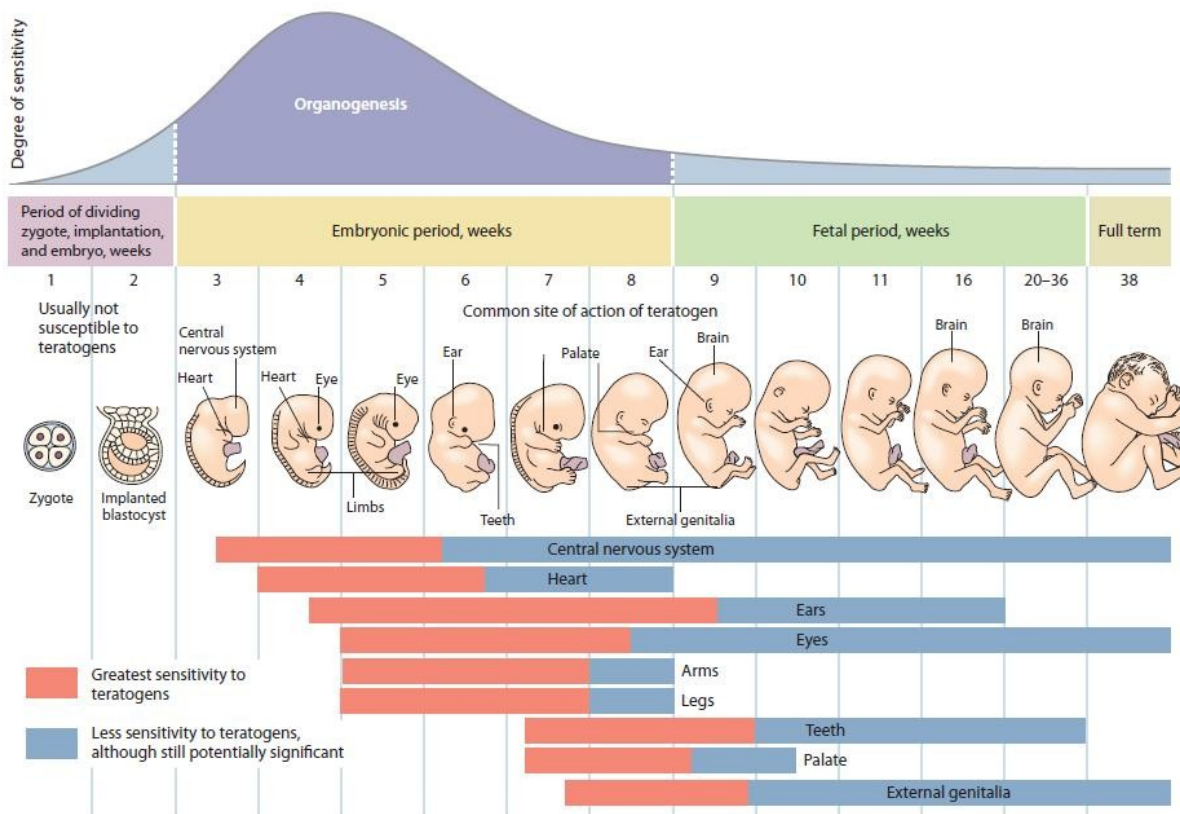
⇒ (thrifty phenotype) hypothesis; „šetřivý fenotyp“

⇒ I vysoká porodní hmotnost zvyšuje riziko obezity důležitá dostupnost potravy v následujícím období, catch-up growth

časová okna působení, závislost na množství a délce expozice, individuální citlivost

deficity vs. vysoké dávky makro i mikronutrientů představují možný problém

teratogeny



Metabolický syndrom – prenatální vlivy?

Hladomor v Holandsku, zima 1944/1945 (Dutch famine, Hongerwinter)

Moderní, rozvinutá země, přesné záznamy, follow-up ➔ jedinečná kohorta

Rozdílné výstupy: **horší pro 1. trimestr**

vyšší prevalence obezity a diabetu II. typu

změny v metabolismu glukózy

změny v lipidovém profilu

defekty neurální trubice

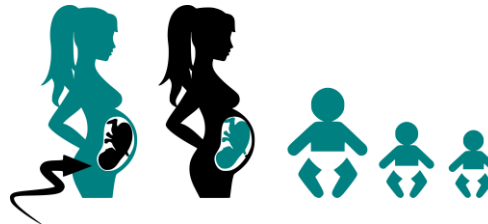
schizofrenie

změny v metylaci IGF2?

prenatální vliv



vícegenerační vliv



stararvace v I. trimestru

vs.



transgenerační vlivy II:

Överkalix (SWE) populační studie (záznamy 1895 – 1920):

vztah mezi dostupností potravy v prarodičovské generaci a efektem u generace vnuků/vnuček
děda před pubertou dobře živený (i krátkodobě) ➡ snížená životnost vnuků, větší diabetická mortalita

Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)

vztah mezi kouřením u otce a obezitou u dětí

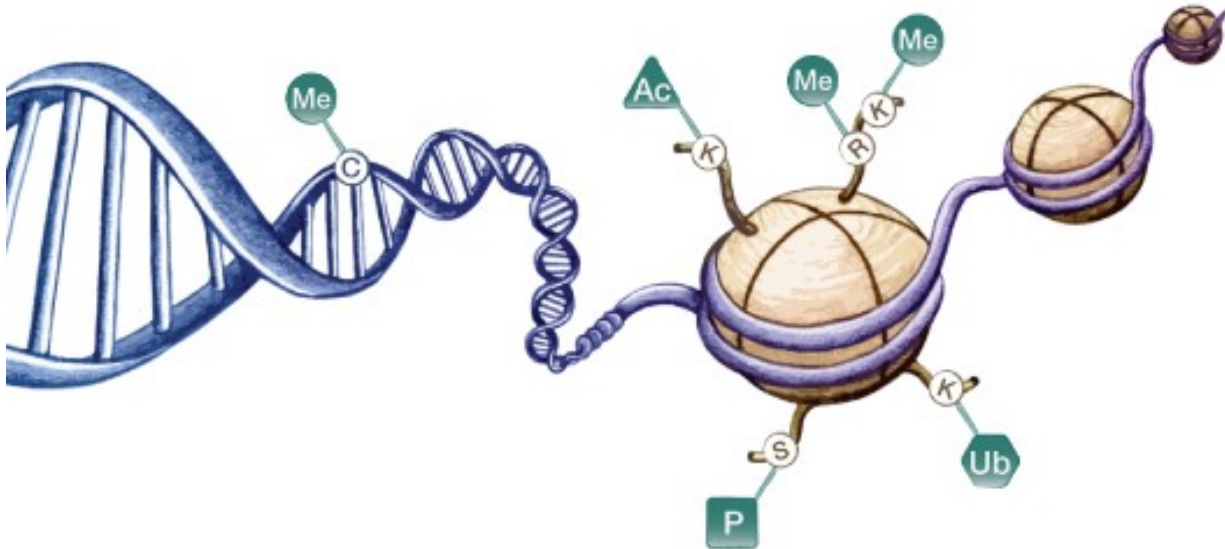
prepubertální otec kouří ➡ syn má větší sklon k obezitě (BMI, obvod pasu); ne tak u dcer

pozorované efekty často závislé na pohlaví

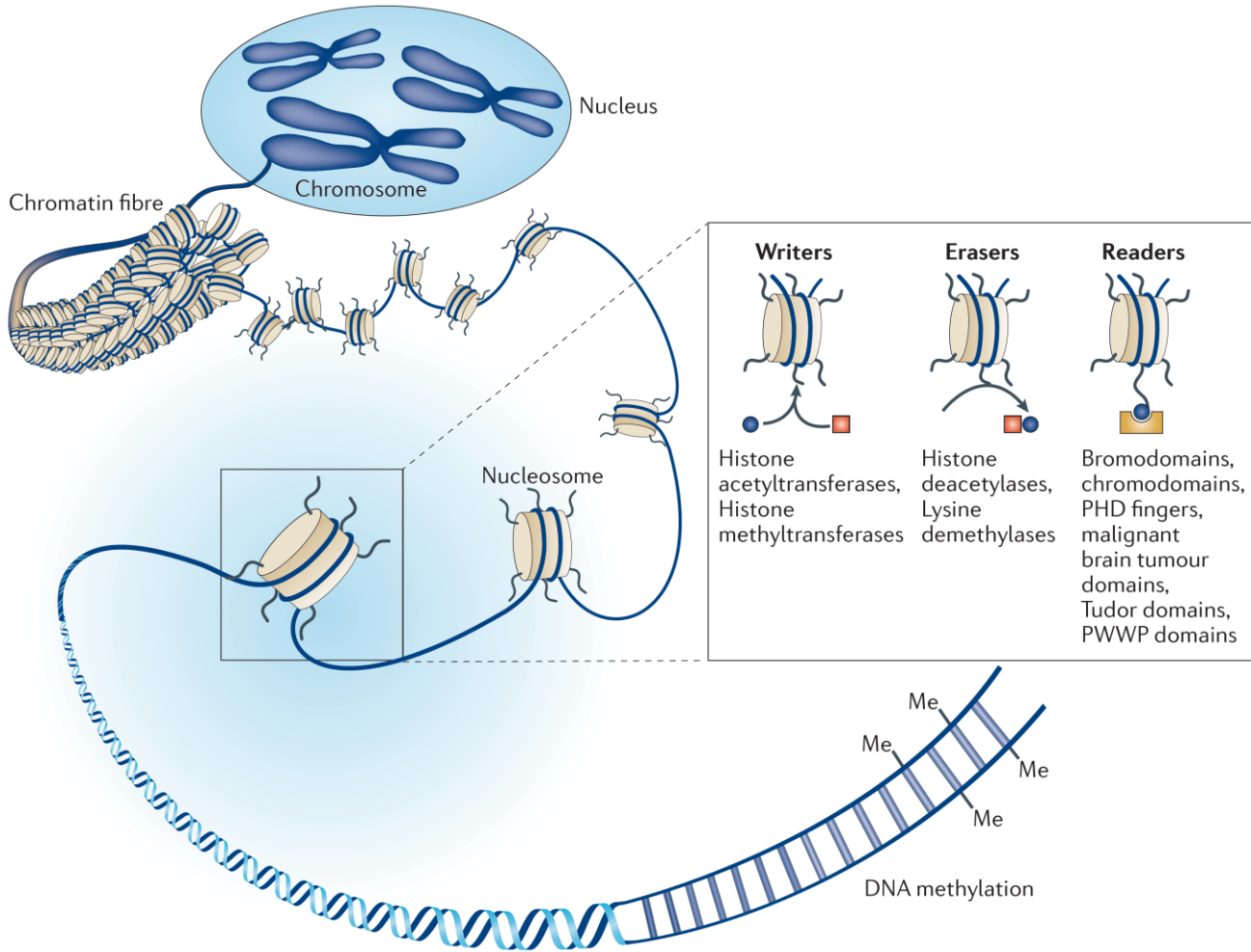
Epigenetika aneb co nad tím vězí?

Epigenetika řeší regulaci funkce genů mimo změny v pořadí nukleotidů

Epigenetické „značky“ jsou ovlivnitelné prostředím, reverzibilní a přenositelné do další generace



Epigenetická regulace genové exprese



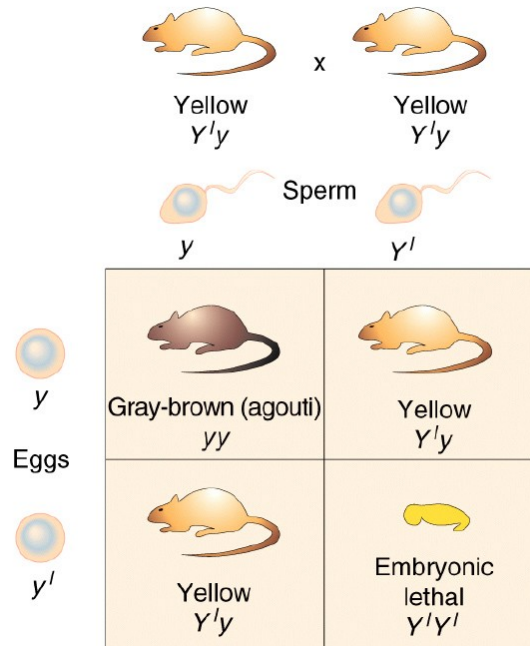
Lekce od myši agouti viable yellow (A^{vy}), recesivně letální alela

vliv maternální diety v těhotenství

gen *agouti*, produktem je signální molekula ovlivňující pigmentaci melanocytů

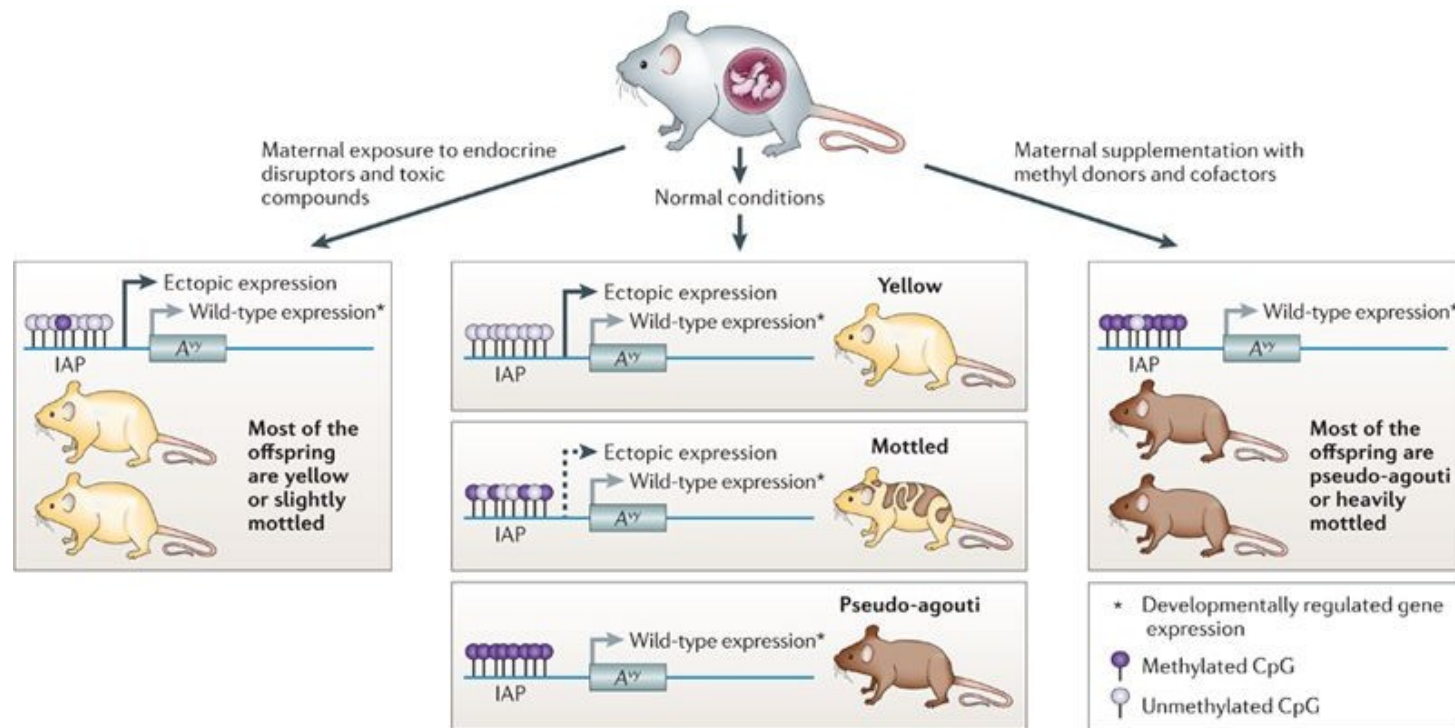
konstitutivní exprese vede (kromě zbarvení srsti) ke **sklonu k obezitě a diabetu** (agouti signální molekula je antagonist α -melanocyt stimulačního hormonu, inhibice melanocortin-4 receptoru, jednoho z klíčových regulátorů potravního chování)

exprese může být umlčena methylací



- význam stravy bohaté na donory methylové skupiny (vitamín B12, methionin, kyselina listová, genistein, alkohol)
- ⇒ více S-adenosylmethioninu (SAM) vede k umlčení konstitutivní exprese **methylocí** alternativního promotoru IAP
- ⇒ efekt patrně i **nezávisle** na SAM (genistein)
- ⇒ účinnost v určitých **časových oknech**

opačný účinek endokrinních disruptorů (např. BPA), lze kompenzovat dietou



These Two Mice are Genetically Identical and the Same Age



While pregnant, both of their mothers were fed Bisphenol A (BPA) but DIFFERENT DIETS:

The mother of this mouse received a **normal mouse diet**

The mother of this mouse received a diet **supplemented** with choline, folic acid, betaine and vitamin B12

Genetically identical littermates

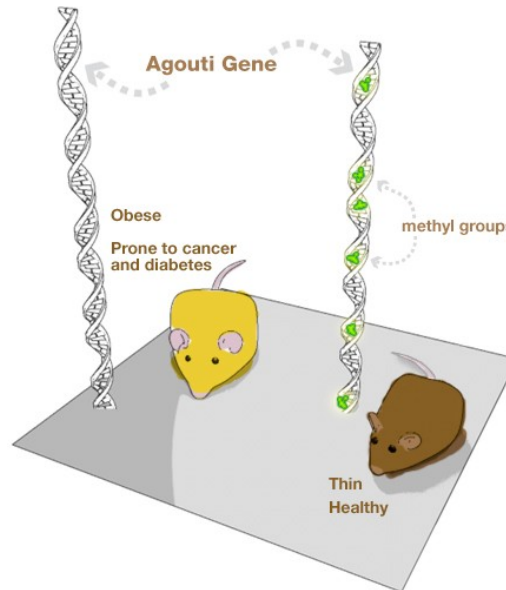
F₀ Mother fed Bisphenol A
 ↓
 F₁ Shift distribution toward yellow
 ↓
 F₂ Distribution shift persists



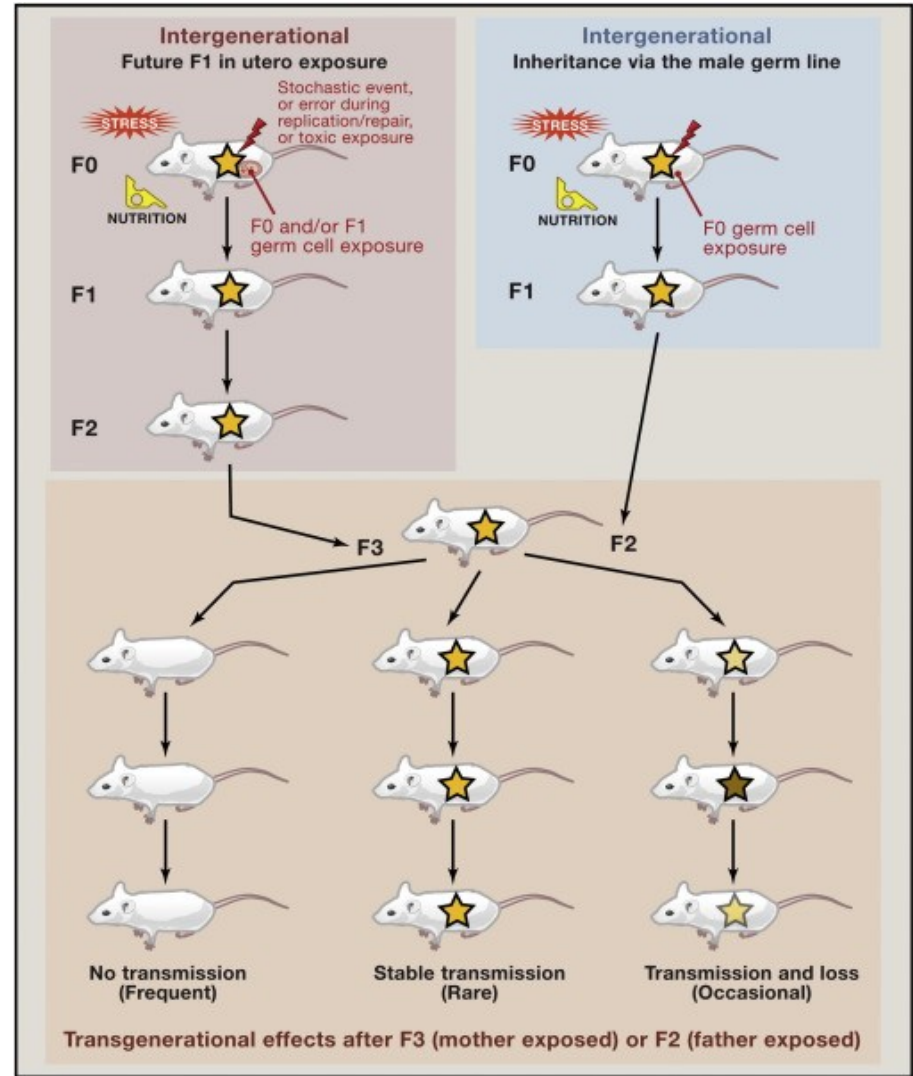
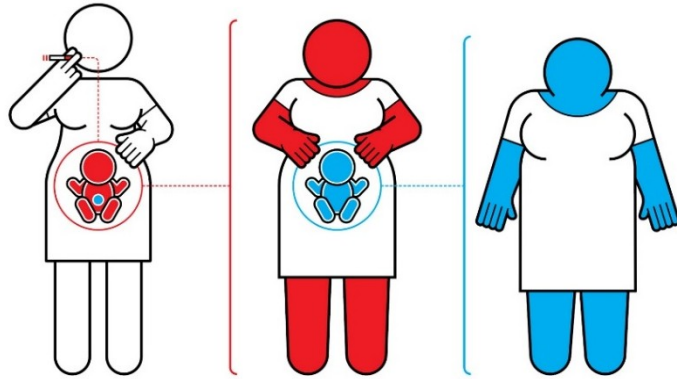
F₀ Mother fed folate (methyl donor)
 ↓
 F₁ Shift distribution toward pseudo-agouti
 ↓
 F₂ Distribution shift persists

Yellow Slightly Mottled Mottled Heavily Mottled Pseudo-agouti

0% —————> 100%
 DNA Methylation of the Agouti locus in offspring



Transgenerační nebo intergenerační efekt?



Lekce od myší II

behaviorální epigenetika aneb licking and grooming matters!

koordinace stresové odpovědi

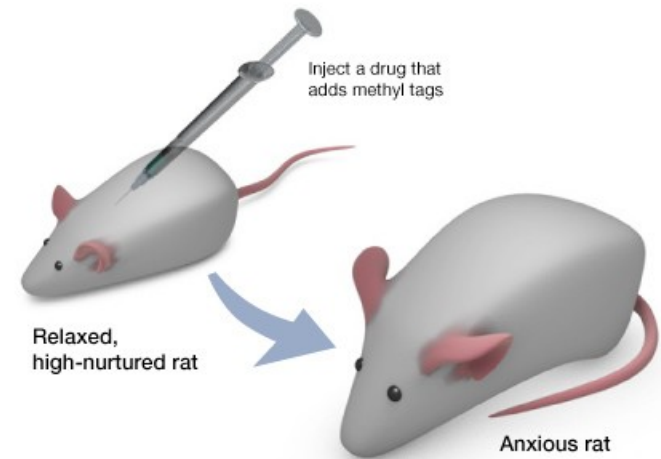
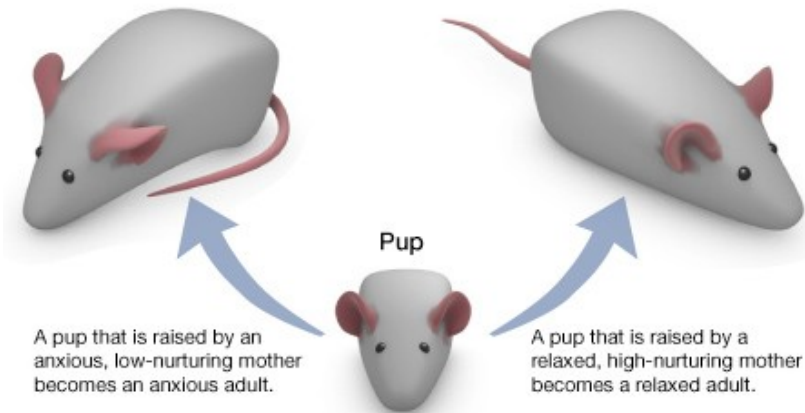
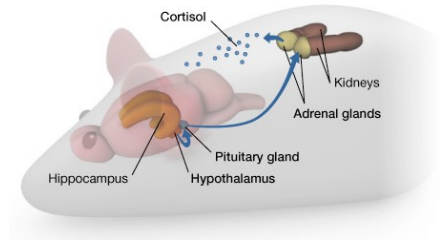
glukokortikoidový receptor (GR) v neuronech hippocampu, koordinace stresové odpovědi

při narození je GR methylovaný - umlčený

⇒ mateřská péče v prvním týdnu vede k **demethylaci** genu pro GR => **více GR, lepší zvládnání stresu**

⇒ málo péče = myš je snadno stresovaná, úzkostlivá (výhoda/nevýhoda v závislosti na prostředí)

⇒ ovlivnění exprese stovky dalších genů



Lekce od myší III

vliv **paternální** prekoncepční expozice na epigenetiku spermií (aneb díky, táto)

alkohol (chronická i akutní expozice) => méně potomstva, menší porodní váha, ADHD-like, menší mozek i další orgány, kognitivní a behaviorální defekty, náchylnost k infekcím

vysokotučná dieta => deregulace β -buněk u samic F(1) generace => vyšší BMI, poruchy metabolismu glukózy, insulinová rezistence, lze upravit cvičením otce

nízkoproteinová dieta => změny v metabolismu lipidů a cholesterolu

kokain => poruchy učení a paměti

stres => behaviorální defekty

častá souvislost se sníženou aktivitou **DNA methyltransferáz**
=> **hypomethylace** a aktivace běžně „vypnutých“ genů

akrylamid, radiace... => přímé poškození DNA ve spermiích

Obezita

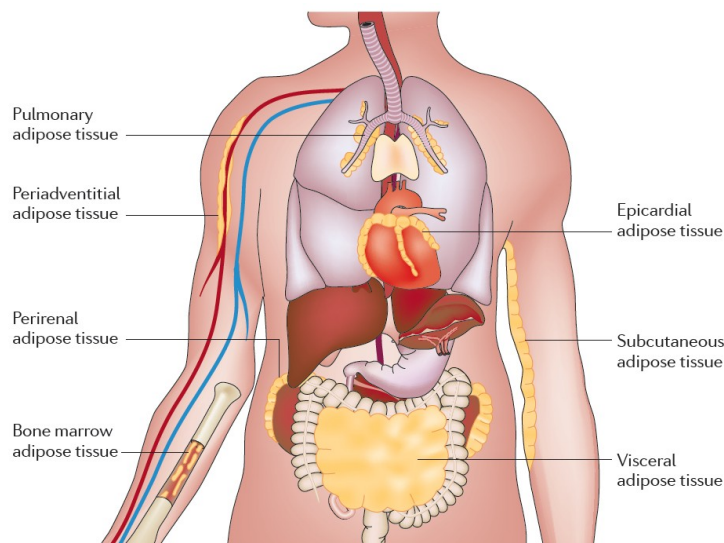
nadměrné nahromadění **tukové tkáně** v množství negativně ovlivňující zdravotní stav, způsobená nerovnováhou mezi příjmem a výdejem energie

⇒ diagnostika je založena na relativní hmotnosti, vyjádřené indexem BMI a obvodem pasu

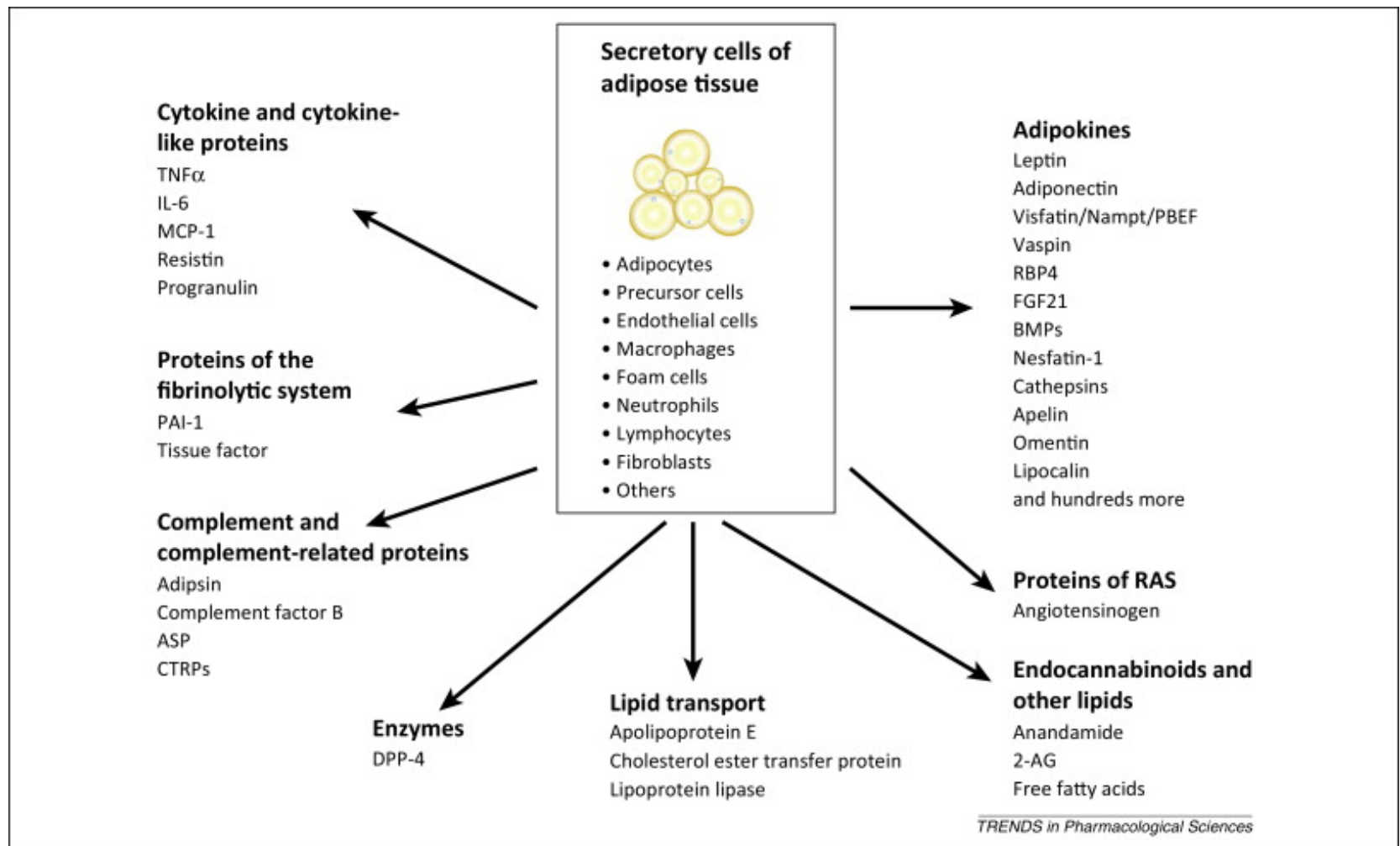
⇒ přesné stanovení je v běžné praxi obtížné (DEXA, CT, MRI)

⇒ metabolicky a sekrečně aktivní tkáň: rozdíly => bílá vs. hnědá tuková tkáň (role v termogenezi), podkožní vs. břišní (SAT vs. VAT)

⇒ protektivní účinky podkožního tuku (riziko liposukce?)



Sekreční role tukové tkáně



Polygenní formy obezity

GWAS - genome wide association studies, geny asociované s obezitou (CNS vs. periferie, často tuková tkáň)

Genotype in obesity	Genes
Adipogenesis (fat storage)	Peroxisome proliferator-activated receptor G (PPARG); vitamin D receptor (VDR); resistin (RETN); interleukin-6 (IL-6); tumor necrosis factor alpha (TNF- α)
Thriftiness (low metabolic rate, inadequate thermogenesis)	β -2-Adrenergic receptor and β -3 (ADRB2; ADRB3), uncoupling proteins (UCPI, UCP2, UCP3)
Hyperphagia (abnormal regulation of hunger and anxiety)	Dopamine receptor D2 (DRD2); 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C (HTR2C); leptin (LEP); leptin receptor (LEPR); melanocortin receptor 4 (MC4R); nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (NR3C1)
Low physical activity	Dopamine receptor D2 (DRD2); melanocortin receptor 4 (MC4R)

Phenotype	Gene	SNP	OR (CI)
BMI	<i>FTO</i>	rs1421085,	1.17 (1.00–1.38)
		rs6499640,	1.01 (0.69–1.47)
		rs9939609	1.565 (1.295–1.892)
	<i>BDNF</i>	rs925946	1.11 (1.05–1.16)
		<i>CADM2</i>	Rs13078807
	<i>FAIM2</i>	rs7138803	1.14 (1.09–1.19)
	<i>MC4R</i>	rs17782313	0.55 (0.38–0.79)
	<i>NRXN3</i>	rs1050332	1.09 (1.05–1.12)
	<i>MAP2K5</i>	rs2241423	1.07 (1.04–1.10)
	<i>TMEM160</i>	rs381091	1.06 (1.03–1.08)
Extreme obesity	<i>FTO</i>	rs9939609	1.31 (1.23–1.39)
	<i>MC4R</i>	rs17782313	
	<i>PCSK1</i>	rs6232	3.01 (1.64–5.53)
WHR	<i>ADAMTS9</i>	rs6795735	1.54 (1.22–1.95)
	<i>NRXN3</i>	rs101146997	
WC	<i>MC4R</i>	rs17782313	1.12 (1.08–1.16)
	<i>TFAP2B</i>	rs987234	1.09 (1.05–1.12)

FTO (Fat mass and obesity-associated protein)

MC4R (Melanocortin 4 receptor)

BDNF (Brain-derived neurotrophic factor)

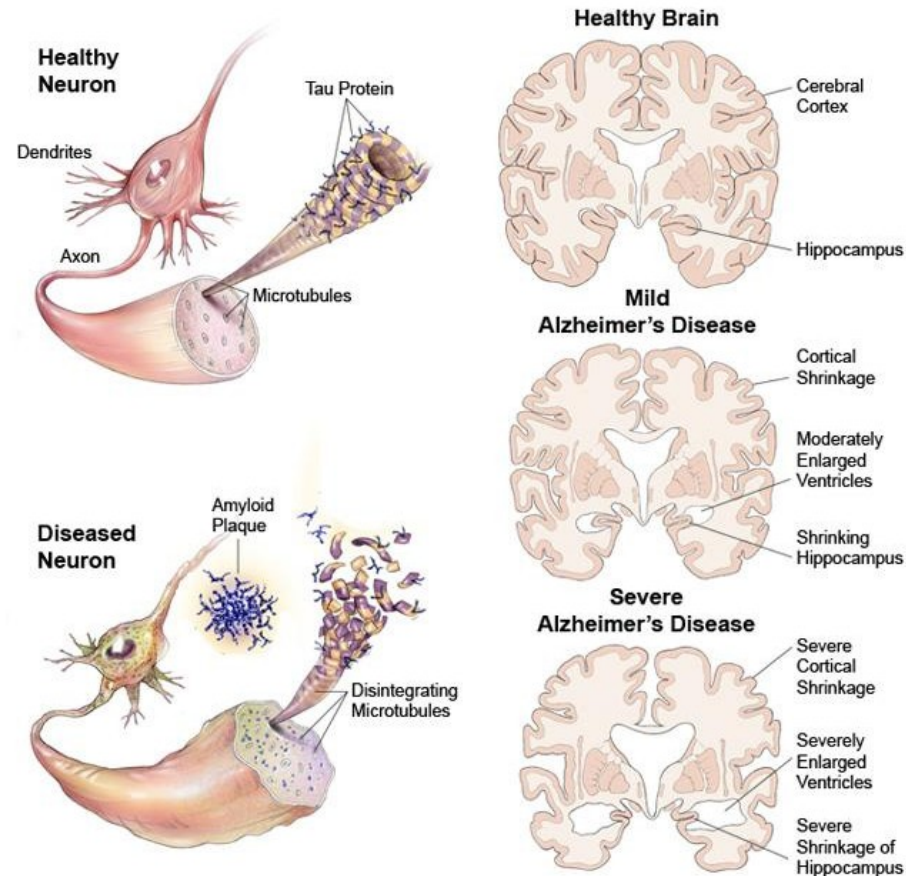
Alzheimerova choroba

neurodegenerativní onemocnění mozku, **nejčastější příčina demence**, 90% případů se vyskytuje sporadicky, role polymorfismu ApoE ϵ 4

u familiární formy mutace např. v PSEN1 a PSEN2 (podjednotky enzymu štěpící **amyloid precursor protein, APP**)

Molekulární mechanismus nejasný: pravděpodobná role produktů metabolismu APP a vznik **amyloidních plaků**, abnormální fosforylace proteinu Tau (**neurofibrilární klubíčka**)

častý výskyt AD u Downova syndromu (trisomie 21. chromosomu => extra kopie APP)



AD a výživa

MIND diet (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay)

Rostliná strava a omezený přísun nasycených tuků a důraz na listovou zeleninu a bobule (+ víno)

➡ nižší incidence AD, zpomalení kognitivních deficitů spojených se stářím (i bez AD)

MIND diet component servings and scoring

	0	0.5	1
Green Leafy Vegetables ^a	≤2 servings/wk	> 2 to <6/wk	≥6 servings/wk
Other Vegetables ^b	<5 serving/wk	5 – <7 wk	≥1 serving/day
Berries ^c	<1 serving/wk	1 /wk	≥2 servings/wk
Nuts	<1/mo	1/mo – <5/wk	≥5 servings/wk
Olive Oil	Not primary oil		Primary oil used
Butter, Margarine	>2 T/d	1–2 /d	<1 T/d
Cheese	7+ servings/wk	1–6 /wk	< 1 serving/wk
Whole Grains	<1 serving/d	1–2 /d	≥3 servings/d
Fish (not fried) ^d	Rarely	1–3 /mo	≥1 meals/wk
Beans ^e	<1 meal/wk	1–3/wk	>3 meals/wk
Poultry (not fried) ^f	<1 meal/wk	1 /wk	≥2 meals/wk
Red Meat and products ^g	7+ meals/wk	4–6 /wk	< 4 meals/wk
Fast Fried Foods ^h	4+ times/wk	1–3 /wk	<1 time/wk
Pastries & Sweets ⁱ	7+ servings/wk	5 –6 /wk	<5 servings/wk
Wine	>1 glass/d or never	1/mo – 6/wk	1 glass/d
TOTAL SCORE			15

AD a výživa II

kurkumin ➡ nízký výskyt AD v Indii, protizánětlivý, antioxidant, studie na zvířecích modelech, double blind, randomized, placebo controlled studie u pacientů = bez signifikantního efektu

vitamíny E, C, A, B12, selen, zinek ➡ double blind, randomized, placebo controlled studie u pacientů = bez efektu

kofein, čokoláda, alkohol ➡ možný pozitivní efekt?

terapeutický program **metabolic enhancement for neurodegeneration (MEND)**

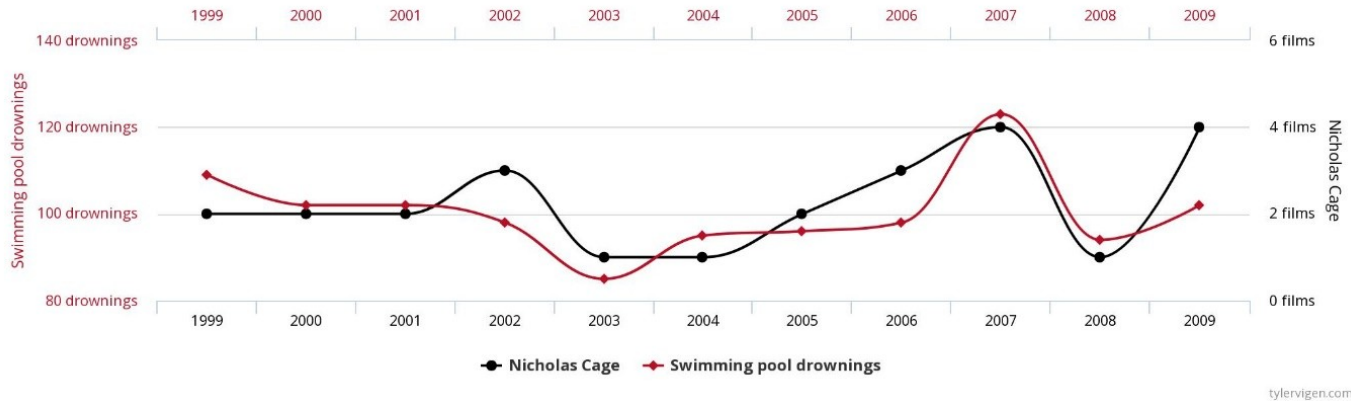
⇒ součástí protokolu je i úprava jídelníčku a suplementace vitamíny

⇒ 10 pacientů s AD, všichni zlepšení

⇒ **kontroverze**

Korelace neimplikuje kauzalitu

Number of people who drowned by falling into a pool correlates with Films Nicolas Cage appeared in



Age of Miss America correlates with Murders by steam, hot vapours and hot objects

