

M U N I
M E D

Poruchy výživy II

Julie Dobrovolná

Reprogramování

Reprogramování

U savců vznikají epigenetické znaky během dvou fází ontogenetického vývoje. Nejdříve po fertilizaci a podruhé ve vyvíjejících se primordiálních zárodečných buňkách, což jsou prekurzory pozdějších gamet. Během fertilizace se spojují mužské a ženské gamety za vzniku zygoty, jejíž genomová konfigurace je odlišná. Epigenetické znaky muže jsou rychle ztráceny, protaminy spojené s mužskou DNA jsou nahrazovány histony z cytoplazmy mateřské buňky, z nichž většina je acetylována. Mužská DNA je poté u řady organismů systematicky demetylována. Měkteré epigenetické znaky, zejména metylace mateřské DNA, ovšem do určité míry tomuto reprogramování unikají.

V primordiálních zárodečných buňkách dochází k intenzivnímu rozpouštění epigenetických informací. Některé oblasti nicméně

Retence a ztráta epigenetického znaku

Buněčné mechanismy umožňují souběžný přenos některých epigenetických znaků. Během replikace pracují DNA polymerázy na vedoucích i vedených vláknech a jsou spojovány faktorem PCNA (proliferating cell nuclear antigen), který je dáván do souvislosti se vznikem imprintingu a interakce mezi vlákny, která je nutná pro správnost epigenetického znaku. Práce týkající se věrnosti kopie znaku daného modifikací histonů naznačují, že nové histony jsou postaveny na základě starých a nové i staré jsou pak rozřazovány mezi dceřinná vlákna DNA. Některé oblasti, jako jsou centromerické satelity, odolávají demetylaci, přičemž mechanismy této rezistence nejsou známy.

Množství mutací na gen o délce 100 bází je odhadováno na 10^{-7} za generaci, zatímco epigeny mohou "mutovat" několikrát za generaci, nebo mohou být naopak po řadu generací stabilní. To vede k otázkám: „mohou změny frekvence epigeny způsobovat evoluci?“ Rychlý ústup epigenetický účinků na fenotyp (trvajících méně než tři generace) může vysvětlit reziduální variace fenotypů po zohlednění genotypu i prostředí. Odlišit tyto krátkodobé účinky od účinků mateřského prostředí v časném ontogenetickém období je ovšem v dané fázi nemožné.

The Effect of High Caloric Feeding on the Growth of Premature Infants

Snyderman SE. *J Pediatr* 1961;58:237-40

Před 50 lety

Snyderman si v únoru 1961 položil otázku, zda kaloricky fortifikovaná enterální výživa zlepšuje lineární růst a váhový přírůstek nezralých novorozenců.

Zvýšením kalorického příjmu o 155-180 kcal/kg/den se zvýšil denní hmotnostní přírůstek o přibližně 20 g/den.

Vědci si povšimli, že ve skupině předčasně narozených dětí byl hmotnostní přírůstek vyšší a že děti měly „neobvykle buclaté tváře“ na takto předčasně narozenou kohortu.

Mezi těmito a kontrolními dětmi ovšem nebyl žádný rozdíl v lineárním růstu, měřeném jako délka fibuly, což naznačuje, že vyšší kalorický příjem u těchto dětí vedl pouze k nárůstu adipozity, ale nikoli k podpoře vlastního růstu.

Snydermanova skupina tedy zpochybnila užitečnost kalorické fortifikace u této skupiny novorozenců.

The Effect of High Caloric Feeding on the Growth of Premature Infants

Před 50 lety

Snyderman SE. *J Pediatr* 1961;58:237-40

Dnes dostávají předčasně narozené děti **kaloricky vysoce denzní stravu** či **fortifikované mateřské mléko**, aby se zlepšil jejich hmotnostní přírůstek.

Optimální rychlost růstu ovšem není známa.

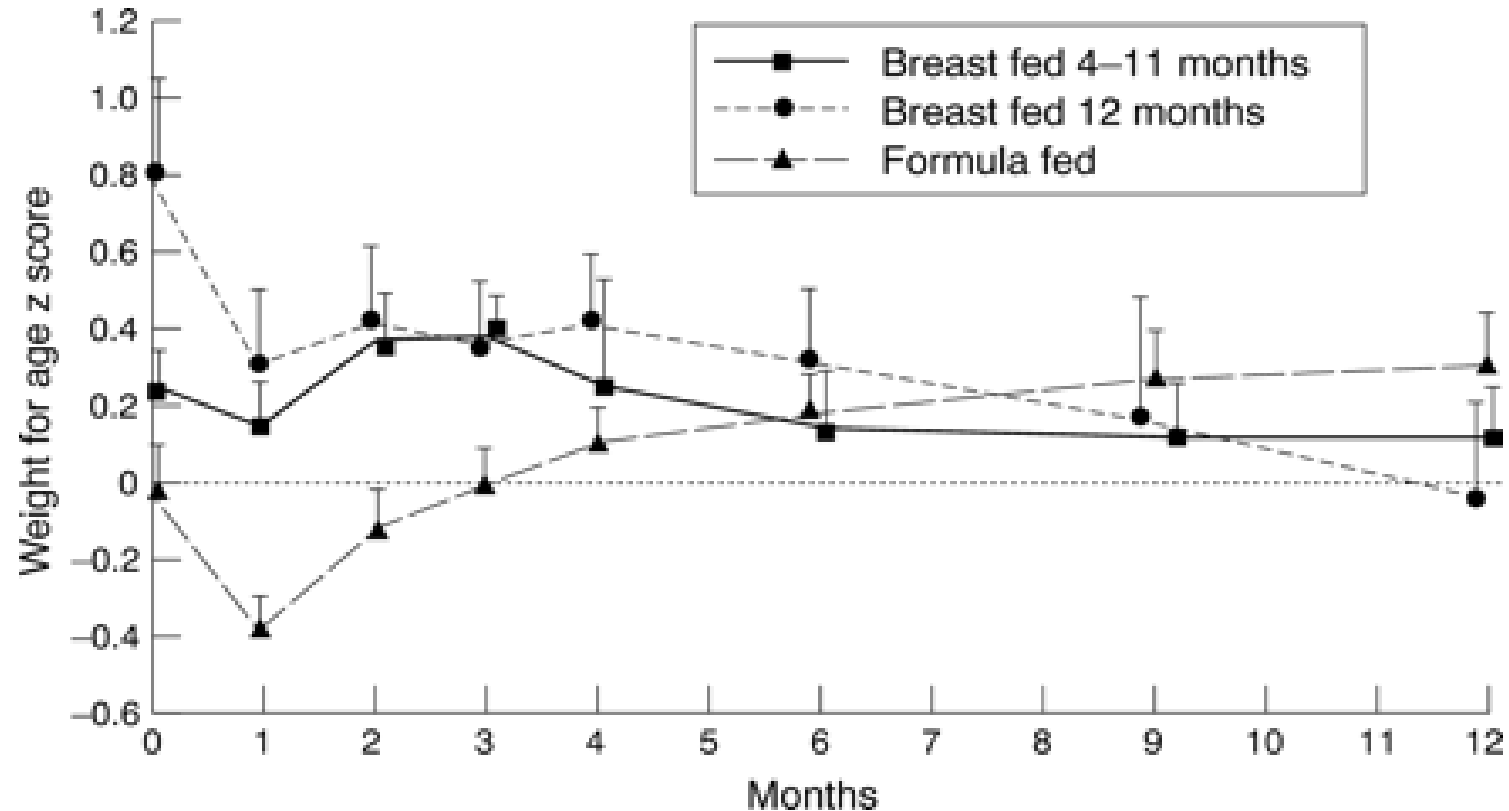
Je velmi pravděpodobné, že přílišný hmotnostní přírůstek vede později ve vývoji k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění, hypertenze a diabetu, zvláště u dětí s intrauterinní či postnatální růstovou restrikcí.

"The question of whether high caloric feedings would be of benefit to premature infants was raised more than 50 years ago, yet today's clinicians still have no clear answers."

Clyde J. Wright *J Pediatrics* 2011;158:271

Růst kojených a nekojených dětí

Epigenetické modelování



Arch Dis Child 1999;81:395-399 doi:10.1136/adc.81.5.395

Growth patterns of breast fed and formula fed infants in the first 12 months of life: an Italian study

C Agostoni, F Grandi, M L Gianni, M Silano, M Torcoletti, M Giovannini, E Riva

Prenatální modelování

Otázky:

Jsme schopni identifikovat epigenetické alterace související s nevýhodným, maladaptivním nutričním programováním?

Jsou tyto maladaptivní epigenetické procesy reverzibilní? Jak? Kdy?

Existují placentární markery maladaptivního nutričního programování již in utero?

Jaká je validita epigenetických markerů jako kauzálních agens při vzniku chronických onemocnění souvisejících s výživou?

Jak uchopit časoprostorovou synchronizaci těchto změn?

Závěry

- Mohlo by se zdát, že tato data provokují pesimismus – např. zjištění, že diabetes je „programován“ během prenatálního života a je méně ovlivnitelný během postnatálního období, může být depresivní
- Studie na zvířatech ukazují, že existují kritická období vývojové plasticity, během kterých mohou nutriční i farmakologické intervence zvrátit abnormální metabolické fungování a snížit riziko onemocnění v dospělosti
- Existuje zde tedy možný prostor pro sofistikovanou terapeutickou intervenci v postnatálním období, zejména u dětí s nízkou porodní hmotností, prostřednictvím prevence akcelerovaného postnatálního růstu a vzniku obezity

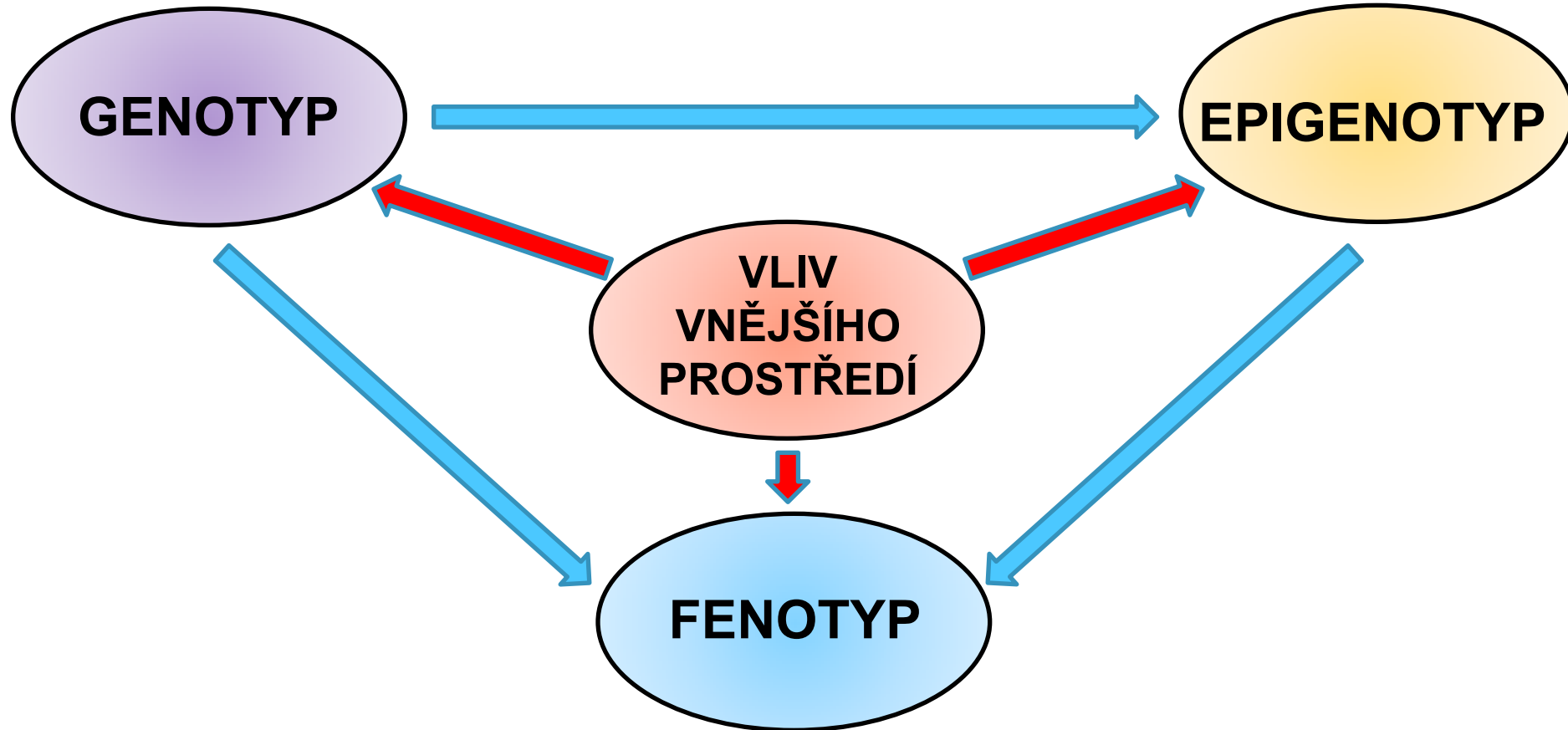
Závěry

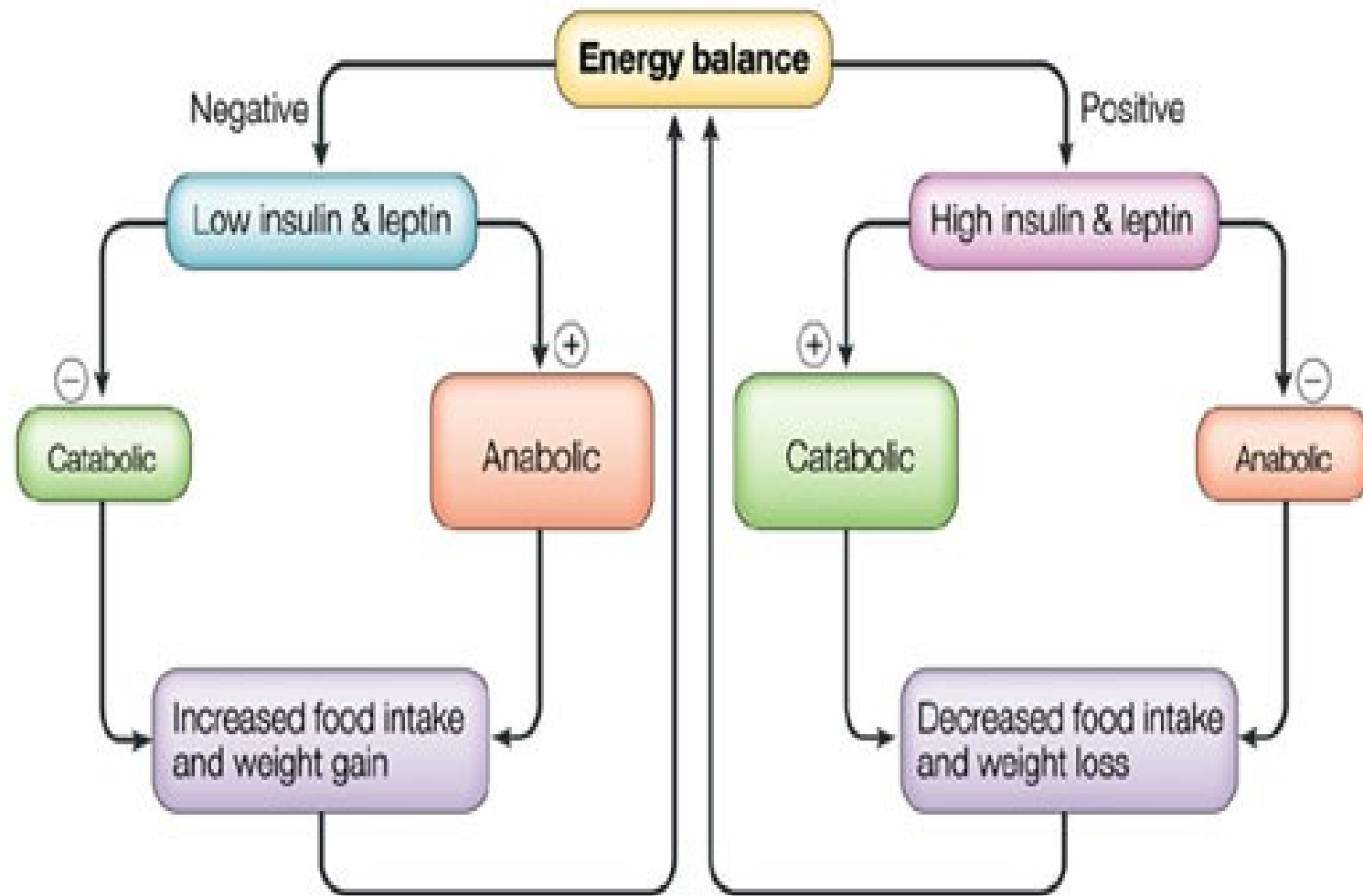
- Fetální období je citlivé období intenzivní proliferace, diferenciaci, maturace, vedoucí ke strukturálním i funkčním změnám v buňkách, tkáních i orgánových systémech
- Tyto změny naopak mohou buď nezávisle, nebo prostřednictvím interakcí s následnými vývojovými procesy i prostředím, krátkodobě i dlouhodobě ovlivnit zdravotní stav a vnímavost vůči onemocnění u daného jedince a v širším slova smyslu i u dané populace
- Tyto koncepty se označují různě, jako fetální programování, fetální či vývojový původ zdraví či onemocnění či jako vývojová plasticita

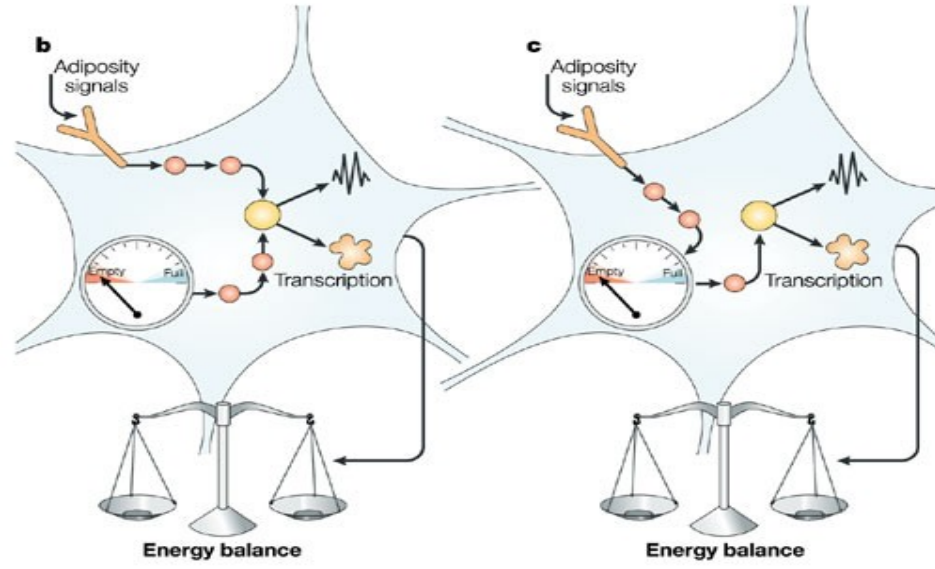
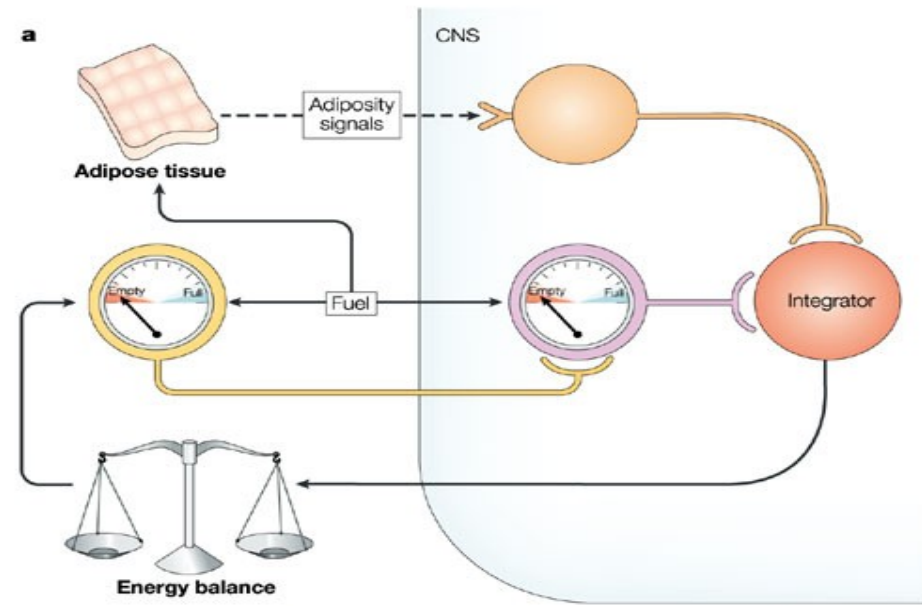
Závěry

- DNA metylace, může být v časném postnatálním období ovlivněna nutričním/metabolickým prostředím, v dospělém věku však metylační vzorce už zůstávají relativně stabilní
- Jak epigenetické modifikace, tak fenotypy související s časnou výživou po porodu mohou být přenášeny do následujících generací a mohou přispívat k „mezigeneračnímu programování“ komplexních chorob, např. obezity či diabetu
- Stresory časného života, jako mateřská podvýživa nebo naopak obezita, terapie kortikosteroidy, uteroplacentární dysfunkce, hypoxie, zvláště pokud je provází akcelerovaný postnatální růst a/nebo pozitivní kalorická bilance, mohou „programovat“ metabolické adaptace, které jsou později v životě maladaptivní z hlediska délky přežití

Transgenerační studie





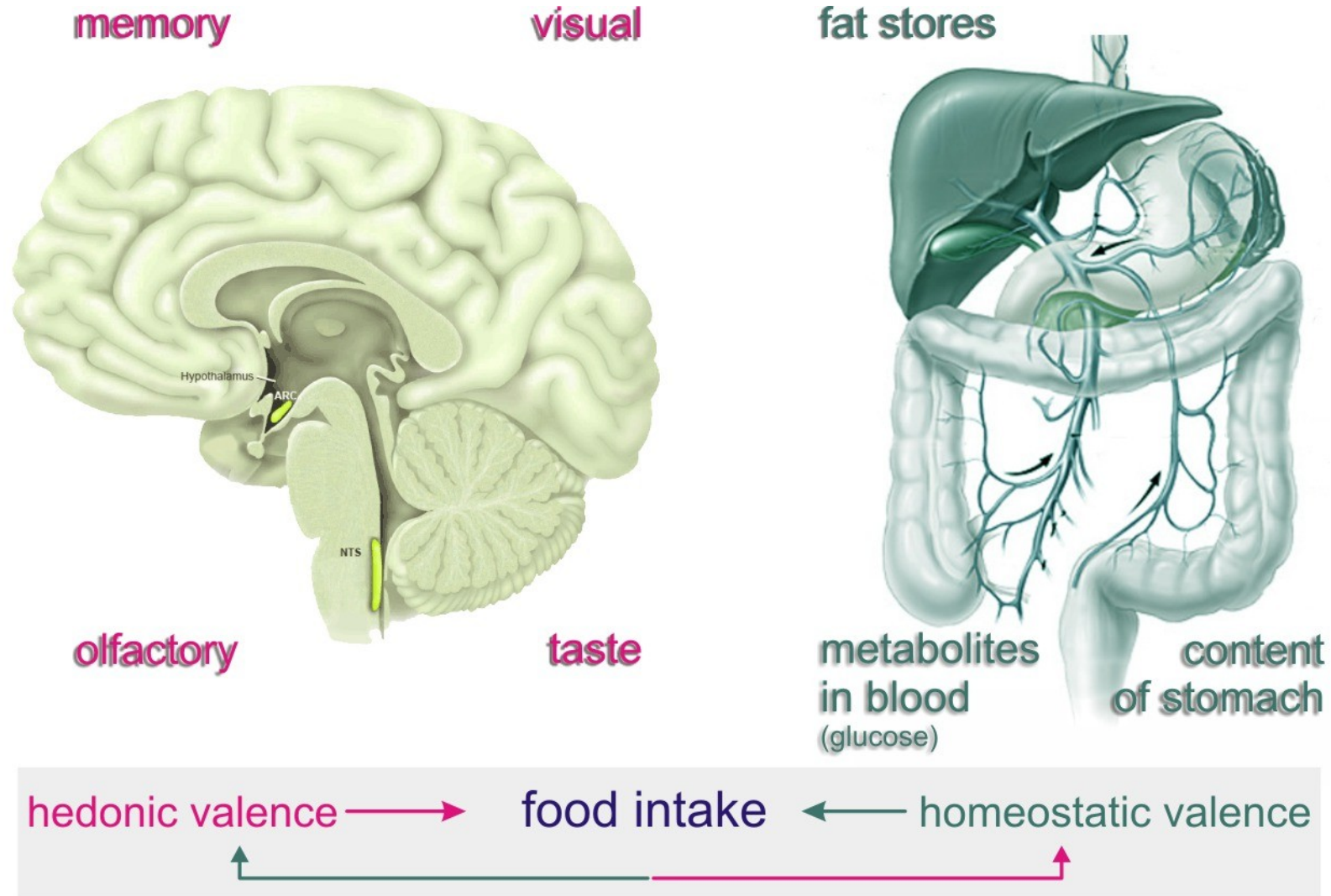


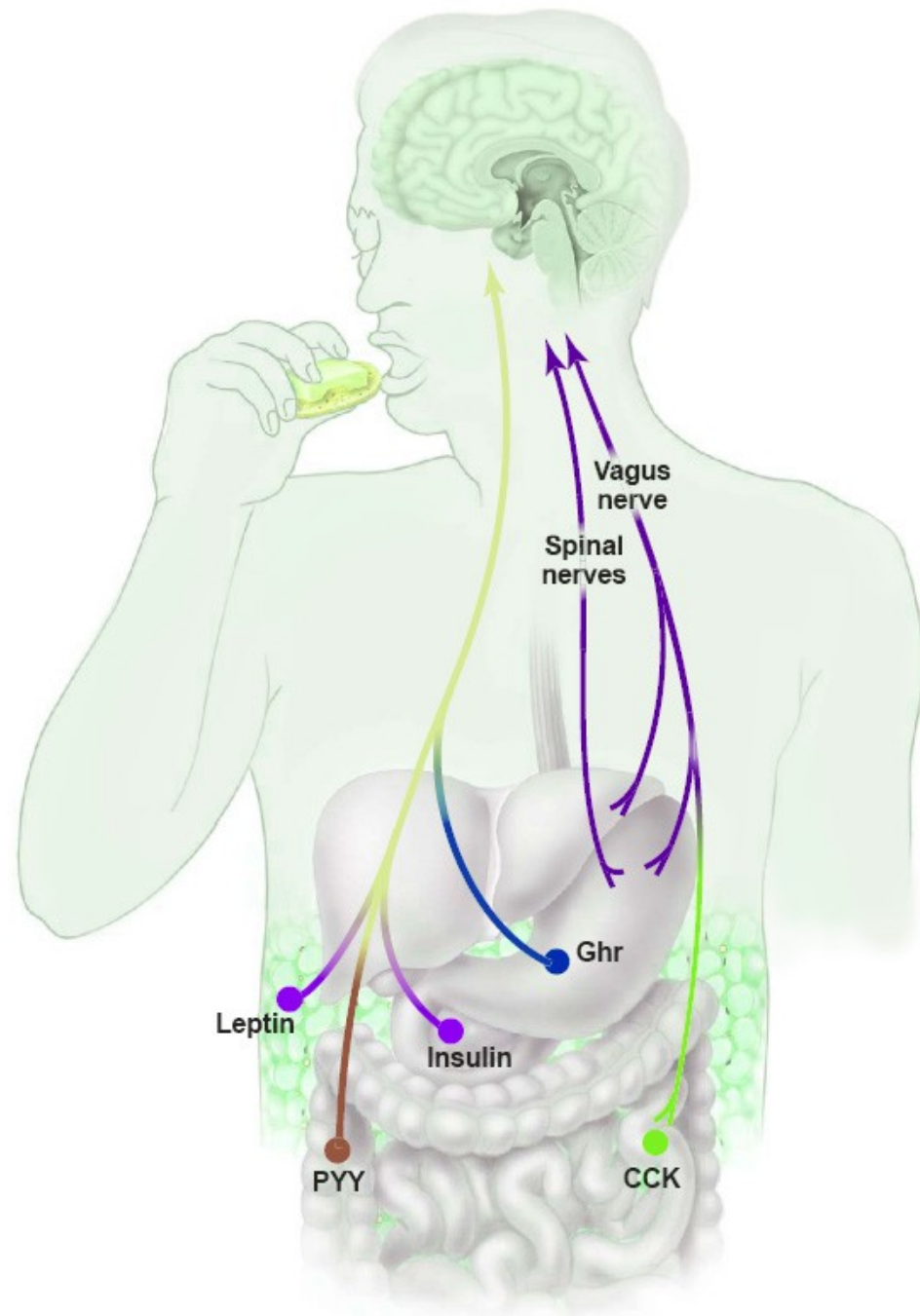
Historický náhled na řízení příjmu potravy

Lipostatická hypotéza (Kennedy 1953) – tuková tkáň produkuje specifický „lipostatický“ faktor

Glukostatická hypotéza (Mayer and Thomas 1967)
– kolísání glykémie vede ke stimulaci/inhibici příjmu potravy (na úrovni mozku a jater)
Kombinace obojího

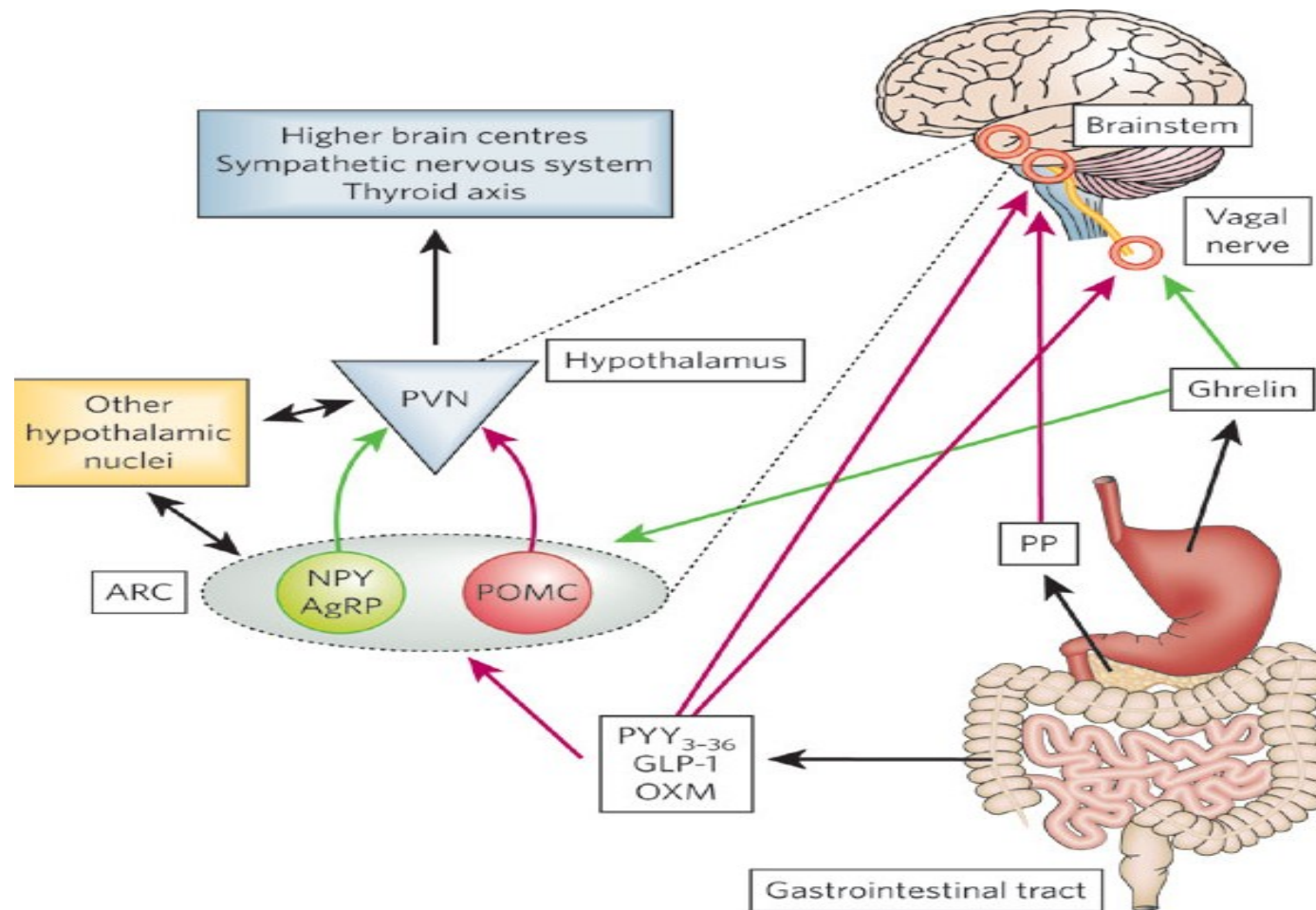
Je nutné rozlišovat mezi obecnými energeticky závislými homeostatickými regulacemi příjmu potravy a regulacemi hedonistickými)



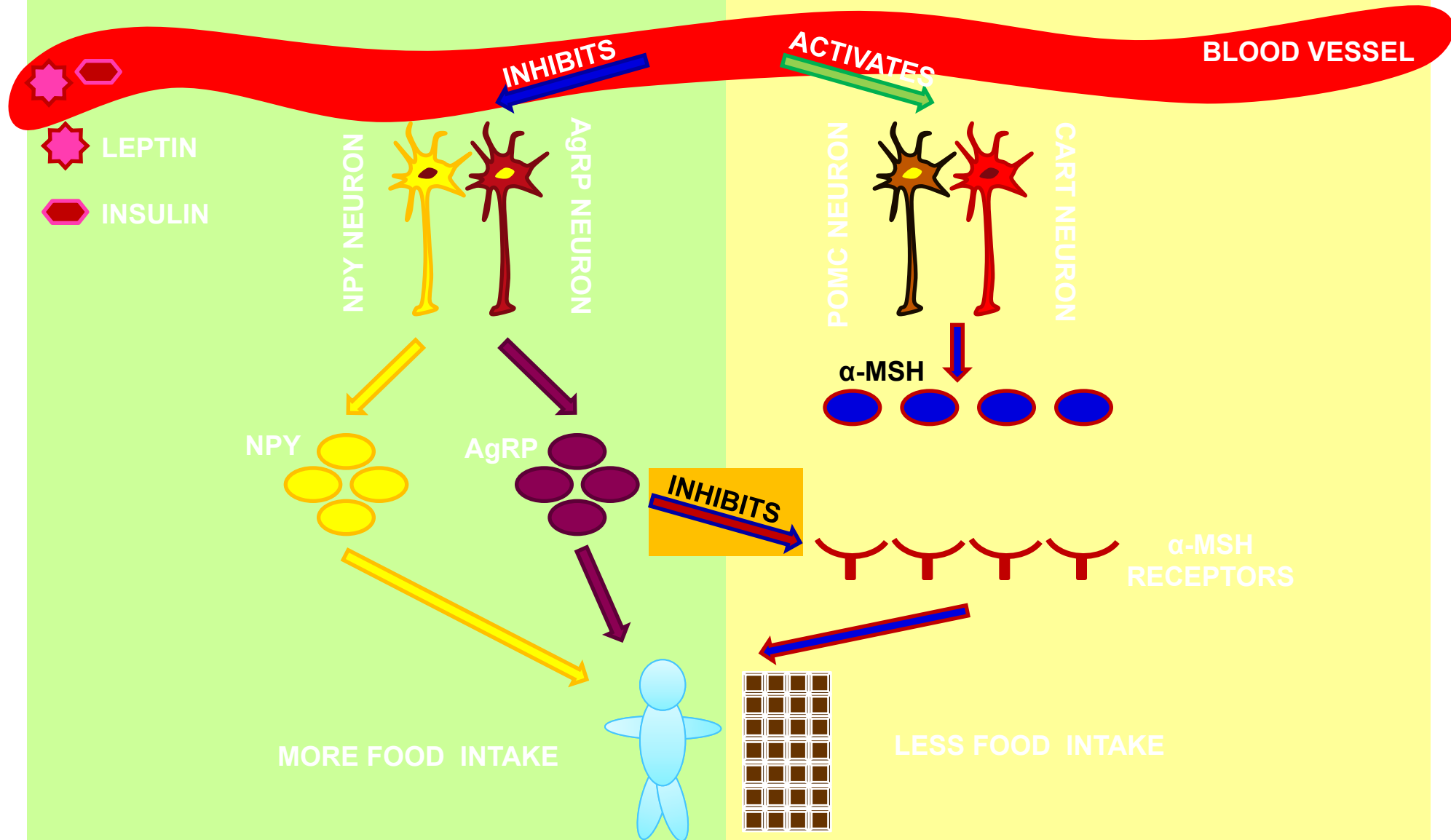


Zjednodušené schéma homeostatických regulací příjmu potravy, zásadní roli hrají signály přicházející ze zažívacího traktu (ghrelin, CCK, PYY), tukové tkáně (leptin) a pankreatu (inzulín)

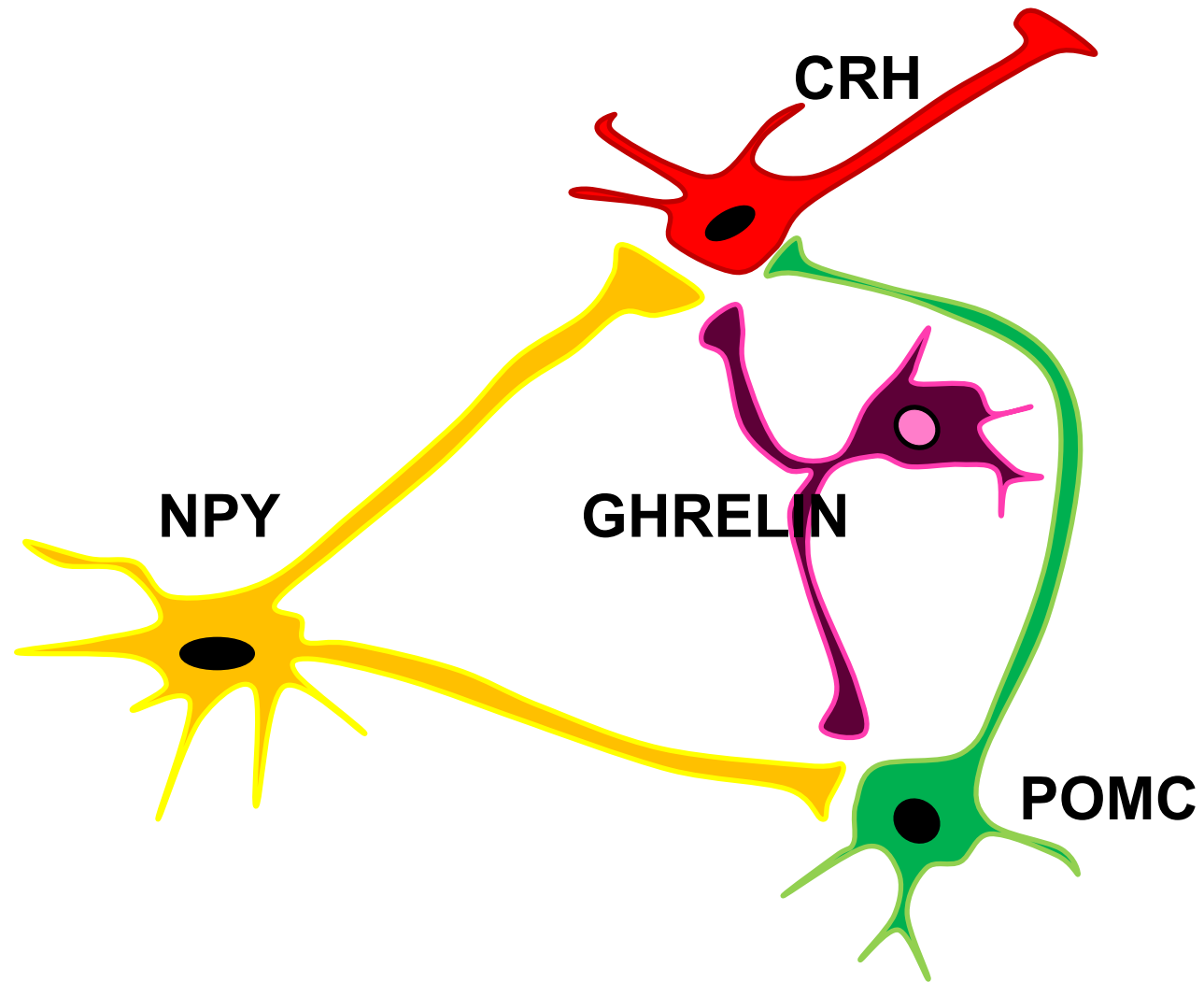
CENTRÁLNÍ I PERIFERNÍ OKRUHY UPLATŇUJÍCÍ SE V REGULACI PŘÍJMU POTRAVY



OREXIGENÍ-ANOREXIGENÍ CESTY



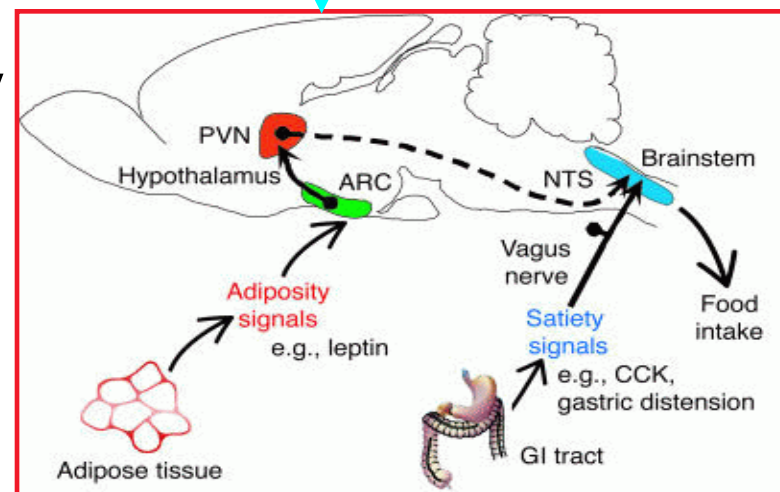
ZÁKLADNÍ KOMUNIKACE MEZI NEURONY



Hypothalamus a mozkový kmen jsou zásadní místa integrace mozkových neurotransmiterů, periferních neurohumorálních signálů, GIT peptidů a signálů z WAT

- ▶ **N. arcuatus (ARC)** – receptory pro neurotransmitery a hormony regulující příjem potravy
- ▶ **N. paraventricularis (PVN)** – integrace signálů z ARC, HPA osy a štítné žlázy
- ▶ **N. vagus** – signály sytosti do mozkového kmene po jídle
- ▶ **N. tractus solitarius + PVN** – spojení mozkového kmene a hypothalamu (serotoninergní neurony)

Modulace neokortexem



Source: Morton et al. 2005

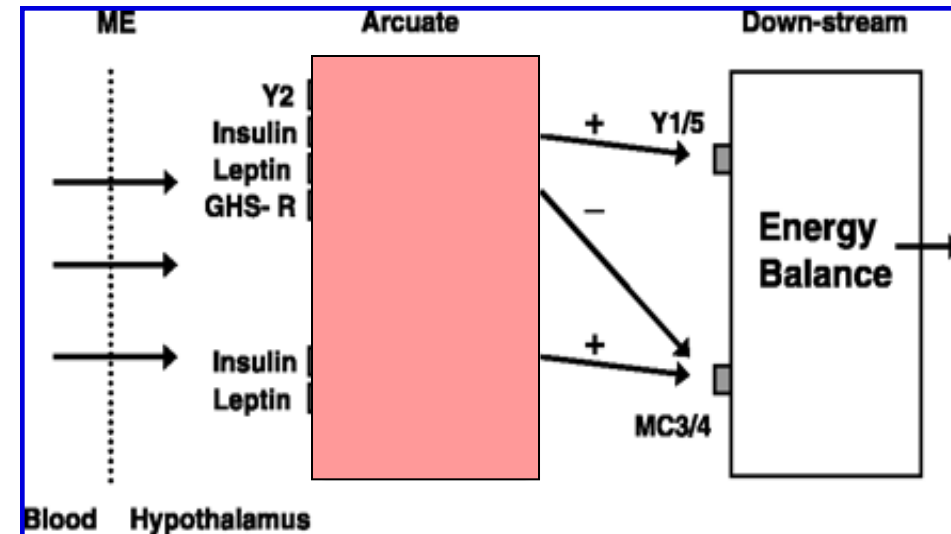
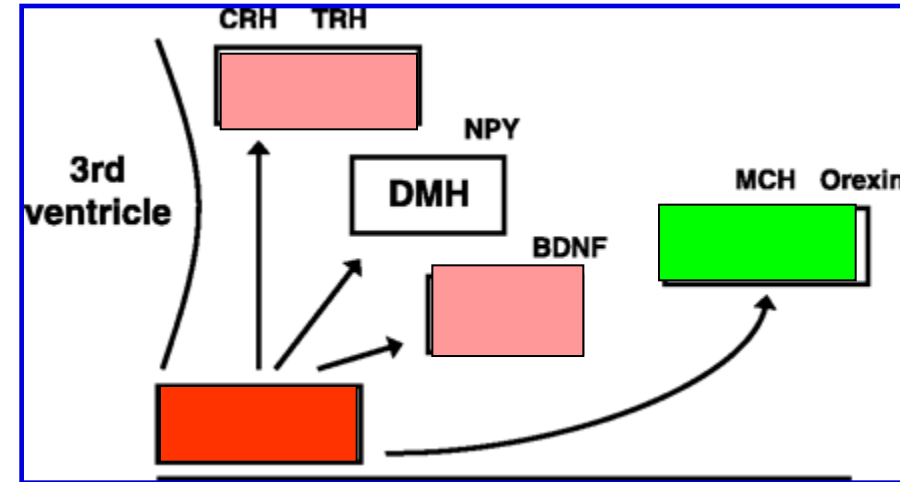
Ventromediální jádra „centrum sytosti“ (léze vedou k hyperfagii)

Laterální jádra „centrum hladu“ (léze vedou k anorexii)

N. arcuatus – zásadní role v integraci signálů ovlivňujících chuť k jídlu

N. suprachiasmaticus – časování jídla (léze u lidí vedou k nočnímu přejídání)

Hypothalamus



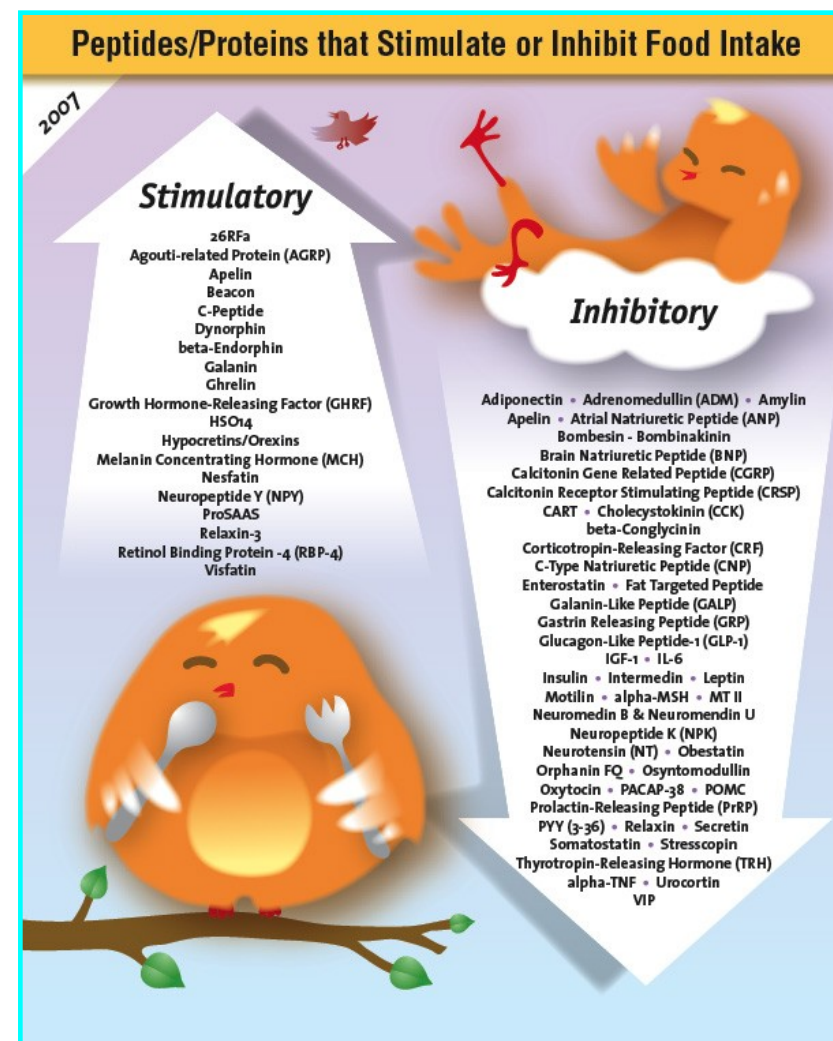
Hypotalamické neuropeptidy

Stimulace příjmu potravy (orexigenní)

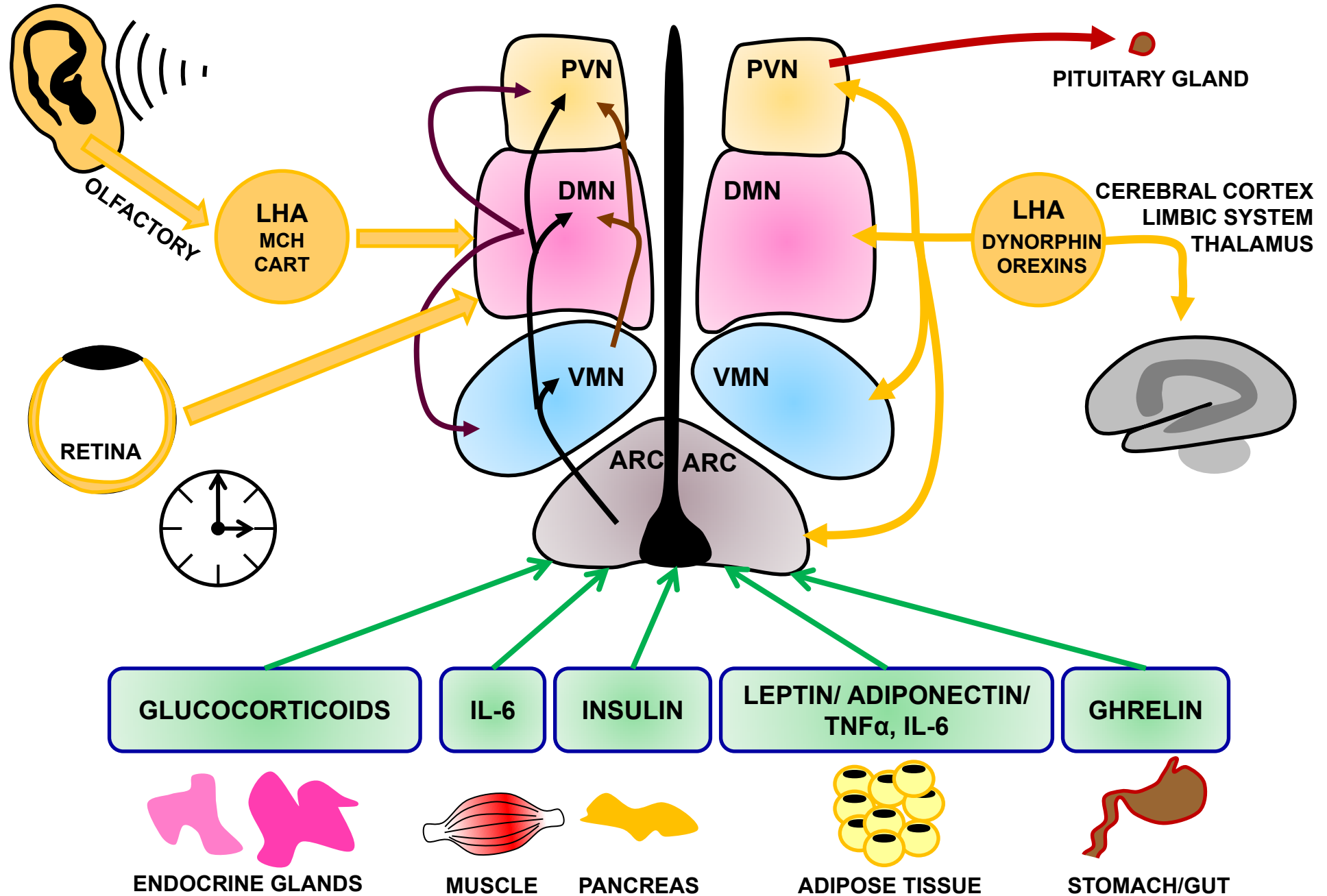
- ▶ Neuropeptid Y/ agouti-related protein (AgRP) na úrovni ARC
- ▶ Orexiny/hypokretiny
- ▶ Endokanabionidní systém
- ▶ Galanin (deprese – GalR2- farmakologická léčba deprese ovlivňuje chuť k jídlu)
- ▶ Světlo

Inhibice (anorexigenní)

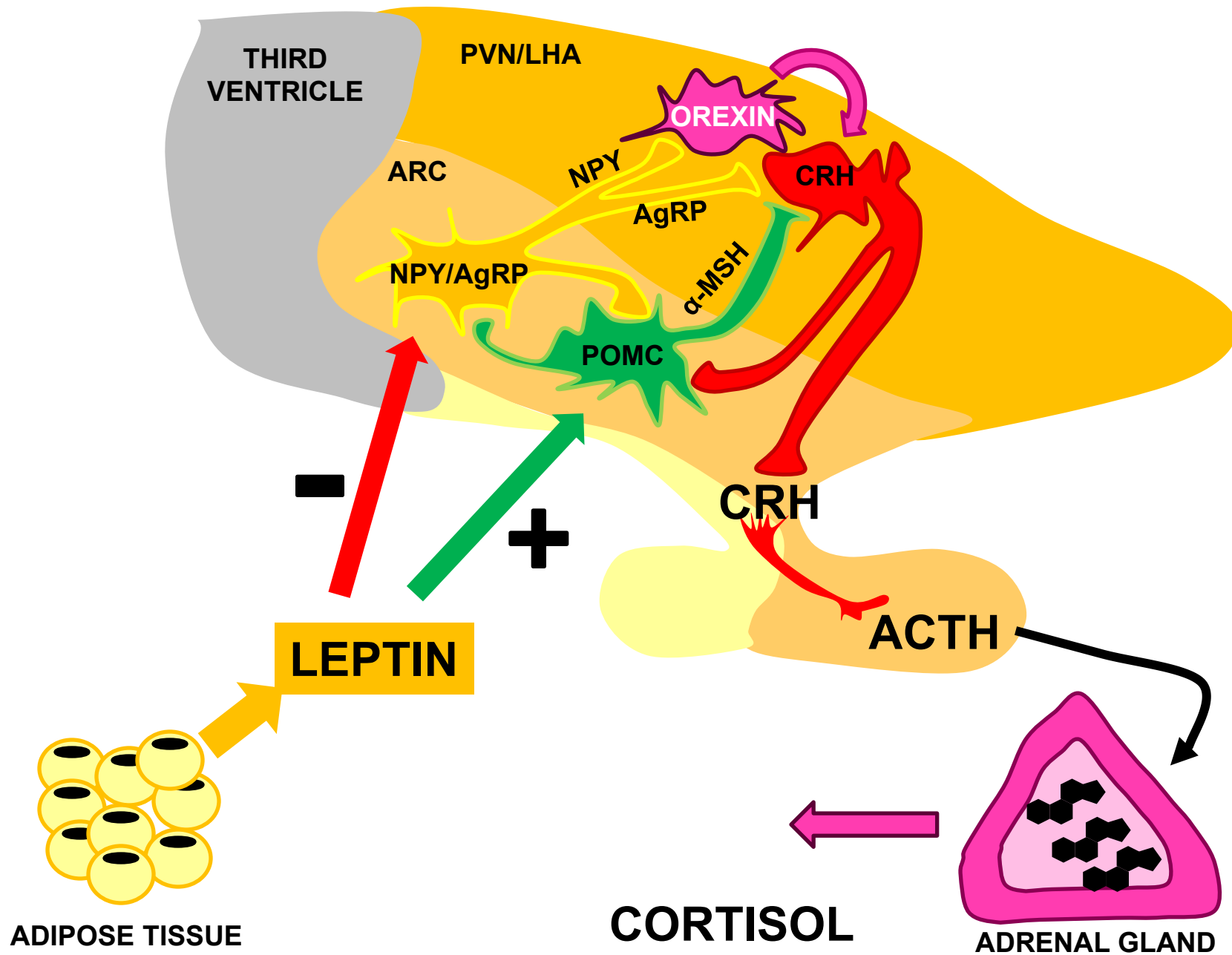
- ▶ POMC/CART
- ▶ α - MSH (štěpeno z POMC) – MC4 receptors
- ▶ Serotonin
- ▶ BDNF
- ▶ CRH
- ▶ TRH
- ▶ Nesfatin-1 (stres, nálada, spánek, jídelní chování, úzkost, strach, regulace výstupního signálu z n. PVN)



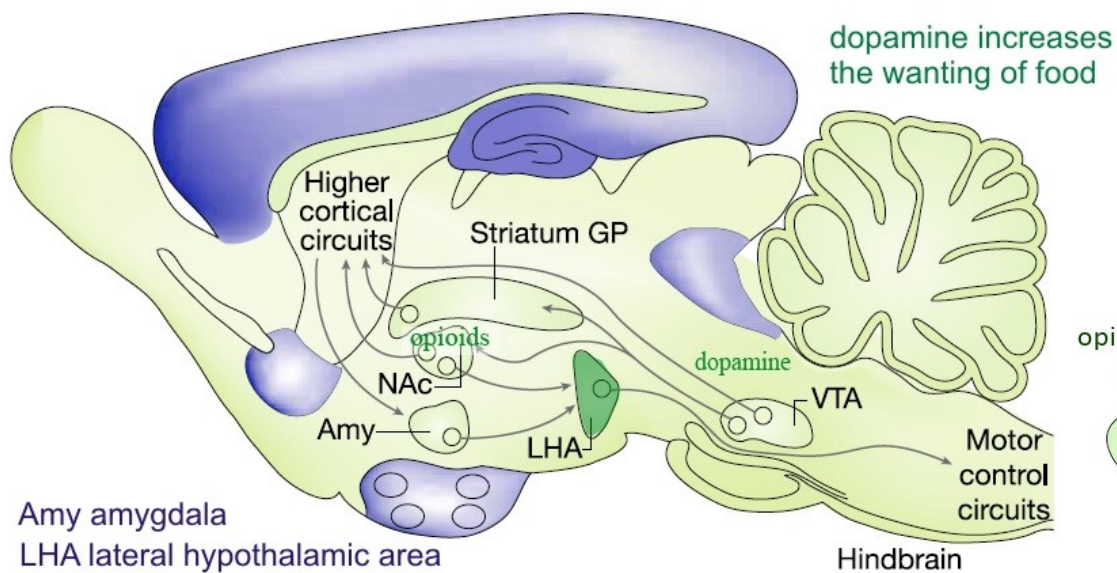
HYPOTHALAMUS



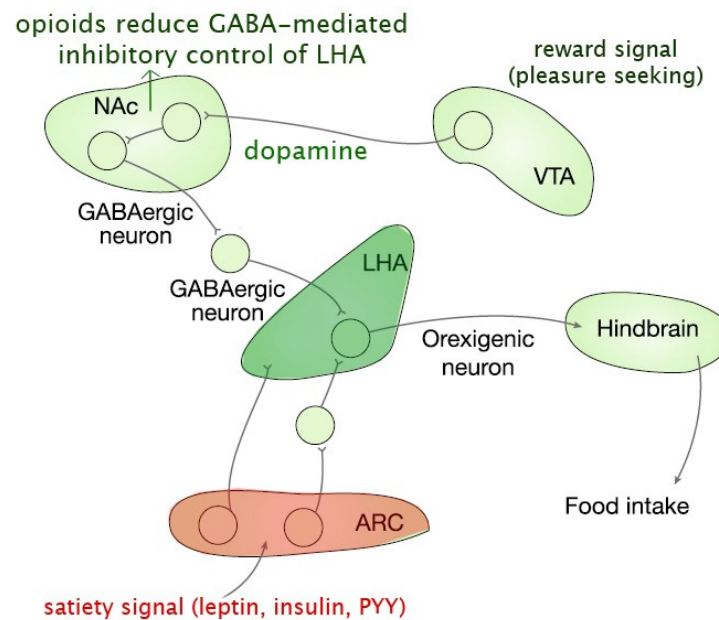
VZTAH KE KORTIKOIDŮM



Neuroanatomie hedonistických regulací příjmu potravy; oblasti zapojené do „reward“ okruhů – orexigenní neurony

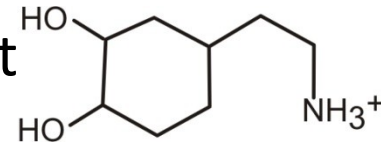


Amy amygdala
 LHA lateral hypothalamic area
 Nac nucleus accumbens
 PVN paraventricular nucleus
 GP globus pallidus
 VTA ventral tegmentum area



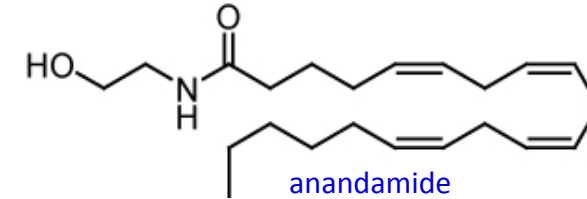
Neurotransmitery účastníci se hedonistických regulací příjmu potravy

Dopamin, neurotransmitter na bázi t



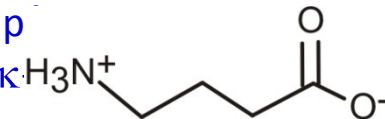
Endokanabinoidy

- anandamid (arachidonoyl ethanolamide, AEA) (znamená "polibek"), váže se na CB1 a CB2
- 2-arachidonoyl glycerol (2-AG)
- 2-arachidonoyl glyceryl éter (noladin ether), váže se na CB1 a CB2
- N-arachidonoyl -dopamin (NADA), váže se na CB1
- Virodhamine (O-arachidonoyl-ethanolamine, OEA), váže se na CB1



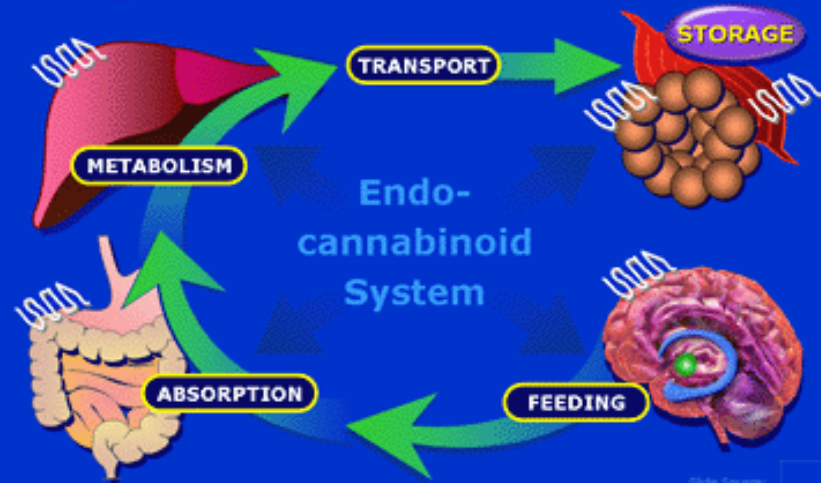
Endogenní opioidy,

- enkefalin - krátký peptid odštěpený z proenkefalinu (působí na μ - a δ -receptorech) např. tyr-gly-gly-phe-leu (leu-enkephalin) či tyr-gly-gly-phe-met (met-enkephalin)
- endorfiny, krátké peptidy odštěpené z proopiomelanokortinu (p
- dynorfin - krátký peptid odštěpený z prodynorfinu (působí na κ



GABA γ aminobutyrát neurotransmitter na bázi AMK

The Endocannabinoid System Integrates Nutrient Intake, Metabolism and Storage, Having a Net Anabolic Effect

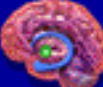
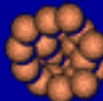
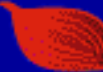




Systemy umístěné v mozku působí v periferních tkáních

Typ a počet receptorů v dané tkáni jsou určující z hlediska výsledného účinku

ENDOKANABINOIDNÍ SYSTÉM

Multisite Impact of CB1 Antagonism on Metabolism

	Site of Action	Mechanism(s)	Enhances
	Hypothalamus/ Nucleus accumbens	↓ Food intake	Weight loss Reduced waist circumference
	Adipose tissue	↑ Adiponectin ↓ Lipogenesis	Reduced visceral fat Improved lipidemia Insulin sensitivity
	Muscle	↑ Glucose uptake ↑ O ₂ consumption	Insulin sensitivity
	Liver	↓ Lipogenesis	Improved lipidemia Insulin sensitivity
	GI tract	↑ Satiety	Weight loss

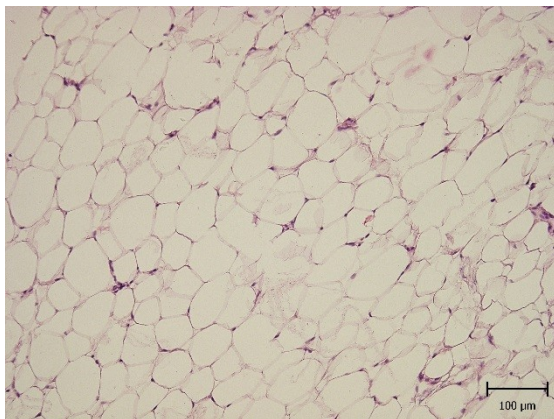
Di Marzo V et al. *Nature* 2001;410:822-825 | Ravinet-Trillou C et al. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R345-R353 | Cota D et al. *J Clin Invest* 2003;112:42-431 | Gomez M et al. *Brain Res Dev Brain Res* 2003;147:201-207 | Pagotto U et al. *Lancet* 2005;365:1363-1364 | Van Gaal LF et al. *Lancet* 2005;365:1399-1397 | Liu YL et al. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005;29:183-187 | Osei-Hyiaman D et al. *J Clin Invest* 2005;115:1298-1305 | Matias I et al. XV ICRS symposium, June 24-27, 2005, Clearwater, Fla.

Slide Source:
Lipids Online, Slide Library
www.lipidsonline.org

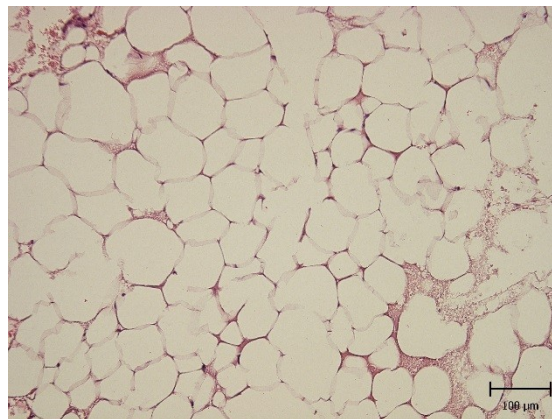
Velikost a endokrinní profil adipocytů odpovídá celkové adipozitě



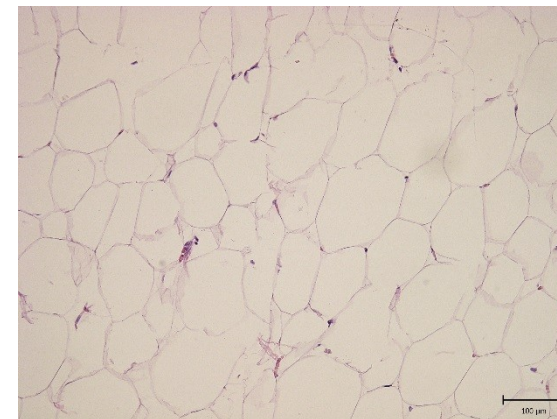
Malnutrice
(Anorexia nervosa)



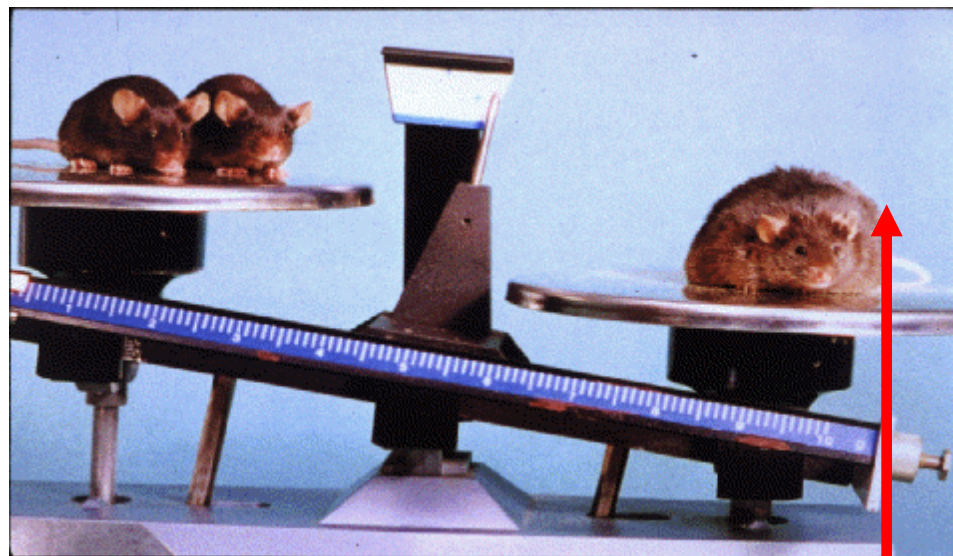
Norma (mírná nadváha)



Obezita



1994 – tuková tkáň je schopna produkovat sama hormony – objev leptinu

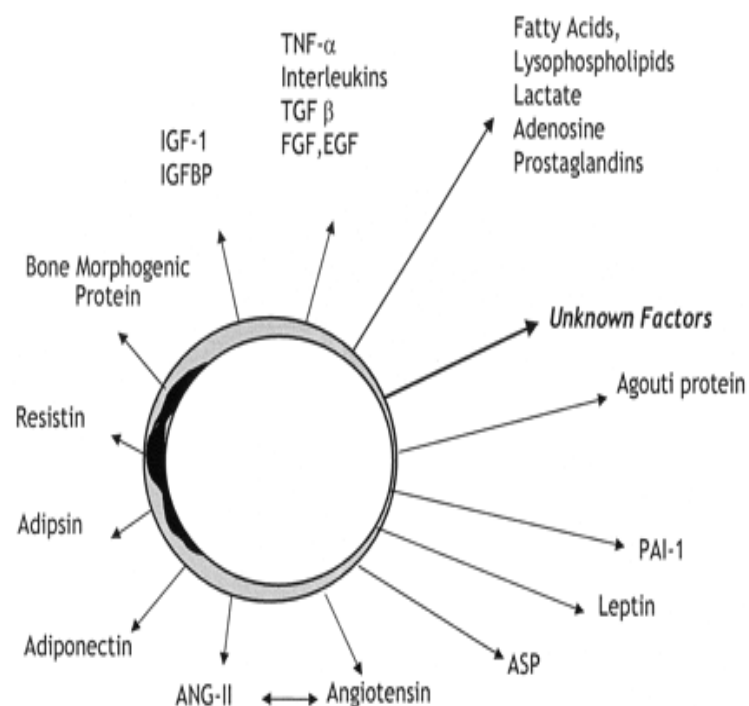


Mutace *ob* gene kódujícího gen produkující leptin u myši vede k významné obezitě

Léčba leptinem u těchto mutantních myši vedla k normalizaci tělesné hmotnosti i fertility

WAT produkuje řadu látek - adipokiny

Tyto faktory jsou produkovány adipocyty, ale i makrofágy, fibroblasty, endoteliálními buňkami i dalšími buňkami přítomnými v tukové tkáni



Hormony odvozené z tukové tkáně:

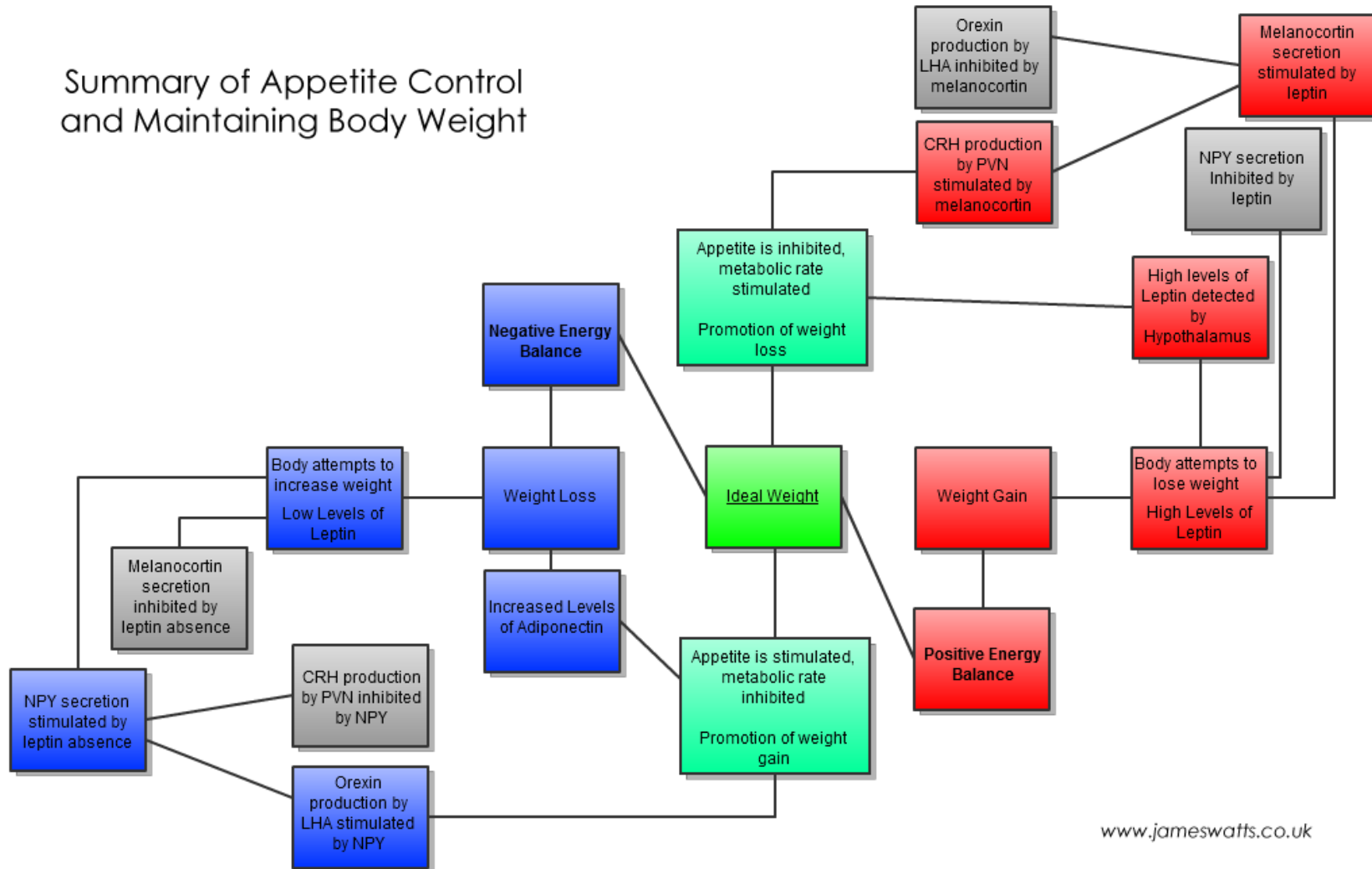
1. Prozánětlivé (TNF- α , IL-6, resistin)

2. Protizánětlivé (adiponektin)

Významný příspěvek k metabolickým regulacím

ZPĚTNOVAZEBNÉ OKRUHY UPLATŇUJÍCÍ SE V REGULACI PŘÍJMU POTRAVY

Summary of Appetite Control and Maintaining Body Weight



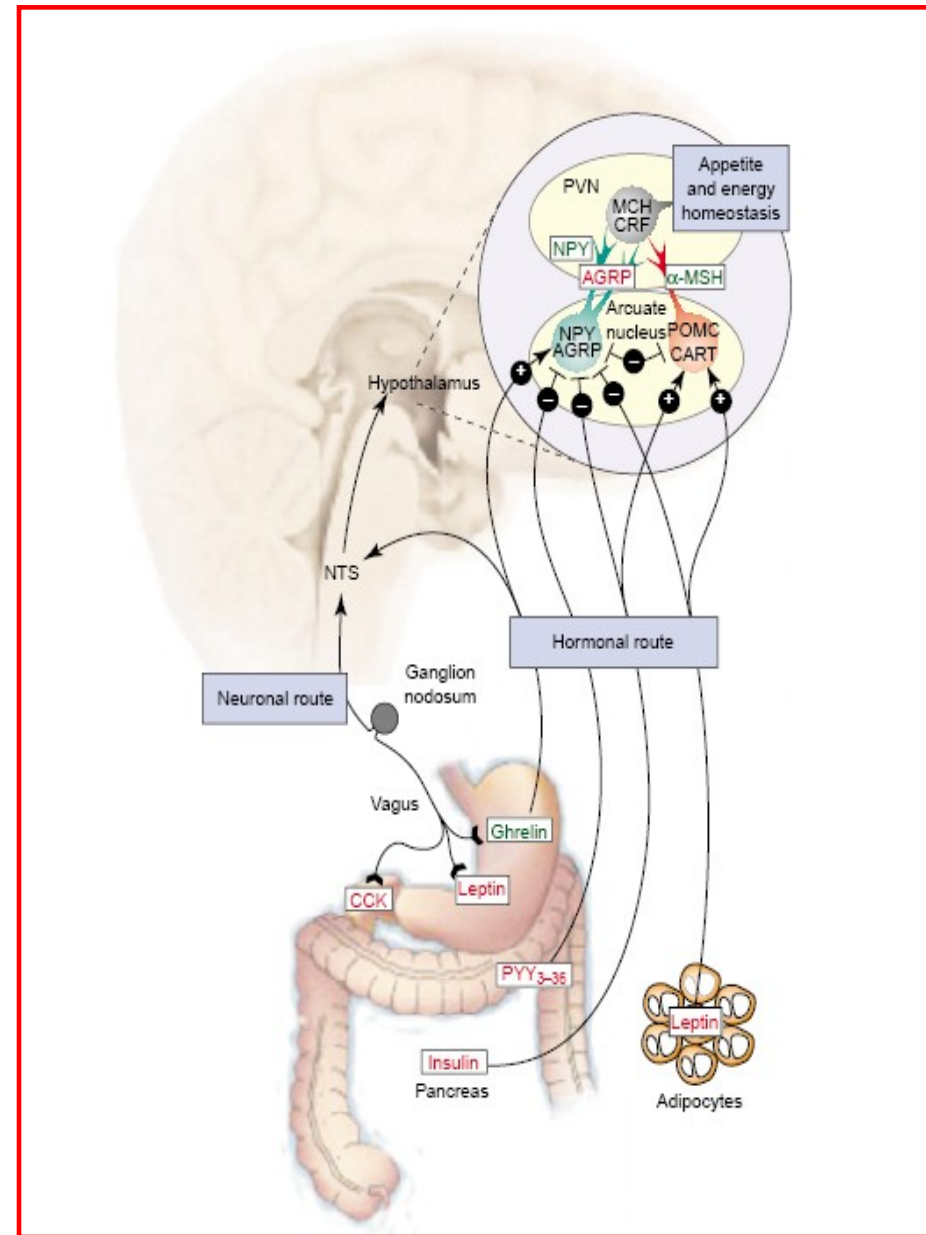
Přímý účinek hormonů tukové tkáně na CNS

Leptin, adiponektin, resistin i další adipokiny jsou přítomny v intersticiální tekutině a mají svoje účinky i na úrovni CNS

Bylo zjištěno, že všechny tyto hormony mají vliv na příjem potravy

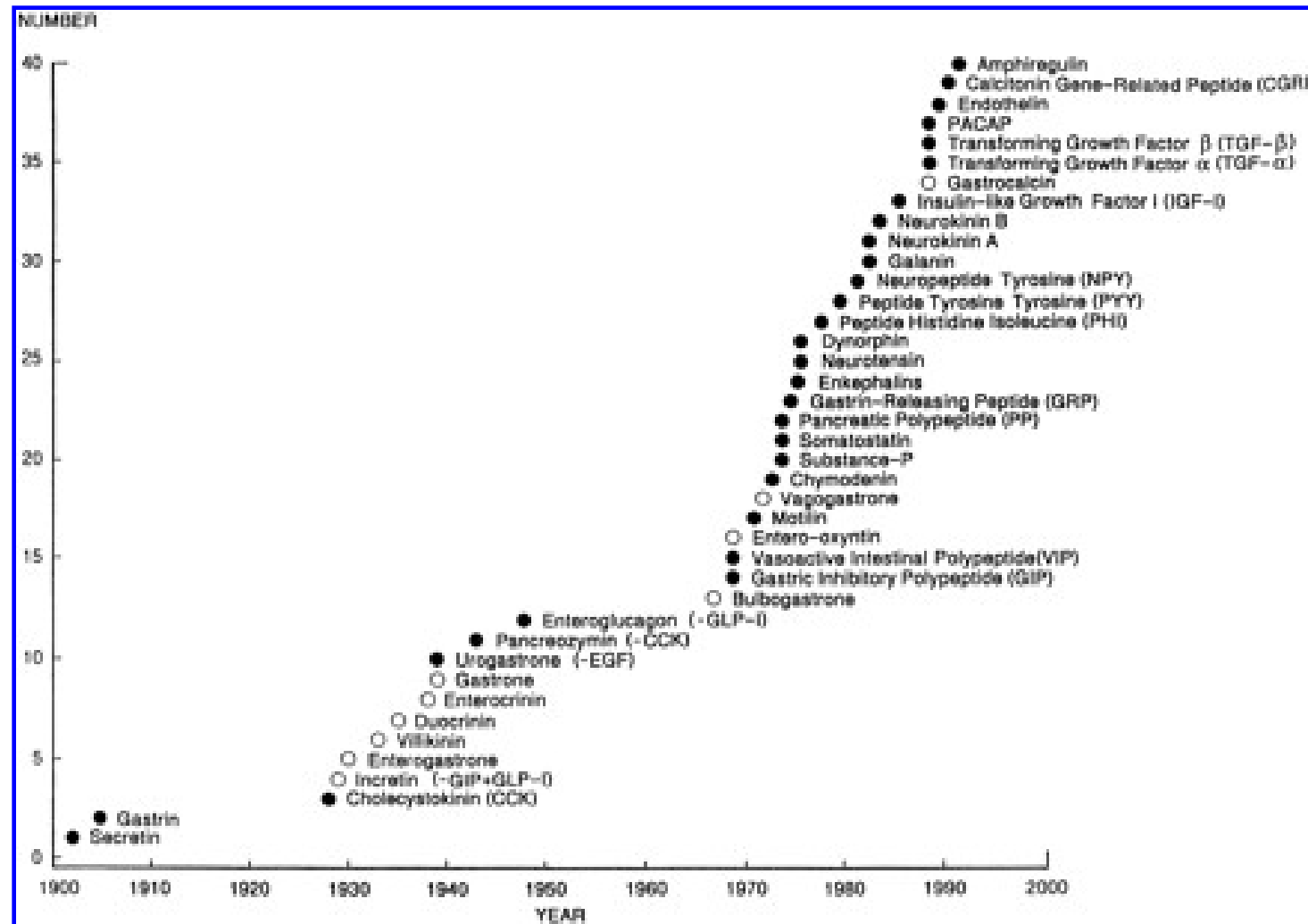
Další částí regulace příjmu potravy je vazba na gastrointestinální systém...

V regulaci příjmu potravy a zejména postprandiální suprese apetitu hrají významnou úlohu působky produkované v gastrointestinálním traktu.



Holst B, Schwartz TW. 2004

Dosud objeveno více než 40 gastrointestinálních peptidů a hormonů



GI a pankreatické peptidy působí jako anorexigeny, jediným orexigenním faktorem je ghrelin

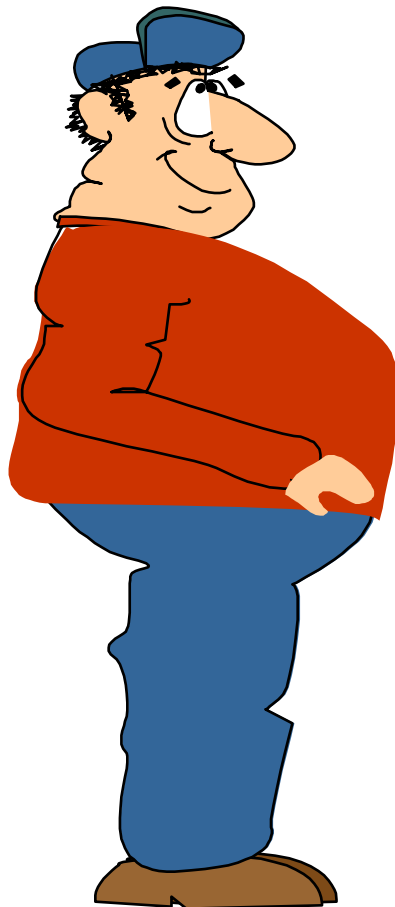
Table 1

Selected GI and pancreatic peptides that regulate food intake

Peptide	Main site of synthesis	Receptors mediating feeding effects	Sites of action of peripheral peptides germane to feeding			Effect on food intake ^a
			Hypothalamus	Hindbrain	Vagus nerve	
CCK	Proximal intestinal I cells	CCK1R	X	X	X	↓
GLP1	Distal-intestinal L cells	GLP1R	X?	X?	X	↓
Oxyntomodulin	Distal-intestinal L cells	GLP1R and other	X			↓
PYY ₃₋₃₆	Distal-intestinal L cells	Y2R	X		X	↓
Enterostatin	Exocrine pancreas	F1-ATPase β subunit			X	↓
APO AIV	Intestinal epithelial cells	Unknown	X		X	↓
PP	Pancreatic F cells	Y4R, Y5R		X	X	↓
Amylin	Pancreatic β cells	CTRs, RAMPs	X	X		↓
GRP and NMB	Gastric myenteric neurons	GRPR		X	X	↓
Gastric leptin	Gastric chief and P cells	Leptin receptor	?	?	X	↓
Ghrelin	Gastric X/A-like cells	Ghrelin receptor	X	X	X	↑

CTRs, calcitonin receptors; RAMPs, receptor activity-modifying proteins; GRP, gastrin-releasing peptide; NMB, neuromedin B; GRPR, GRP receptor. X? indicates that it is unclear whether physiologically relevant quantities of GLP1 from the gut evade DPP4-mediated degradation in blood to activate GLP1 receptors in the brain, although these receptors might interact with CNS GLP1 to regulate food intake. ? indicates that it seems very unlikely that gastric leptin interacts in a physiologically meaningful way with leptin receptors in the hypothalamus or hindbrain, which are important targets of leptin secreted from adipocytes. ^aEffect of peripheral peptides on food intake. In some cases, central administration yields opposite results.

Diagnostická kritéria obezity (BMI)



$$\text{BMI} = \frac{\text{Hmotnost (kg)}}{\text{Výška (m}^2\text{)}}$$

Klasifikace	BMI (kg/m ²)	metabolic rate
Normální hmotnost	18.5–24.9	průměr
Nadváha	25–29.9	zvýšená
Obezita I	30.0–34.9	střední
Obezita II	35.0–39.9	vyšoká
Obezita III	≥40.0	velmi vysoká

WHO, 1998

Nejlepším indikátorem množství viscerální tuku je překvapivě obvod pasu

Ženy

>88 cm = vysoce zvýšené riziko¹
>80 cm = zvýšené riziko¹



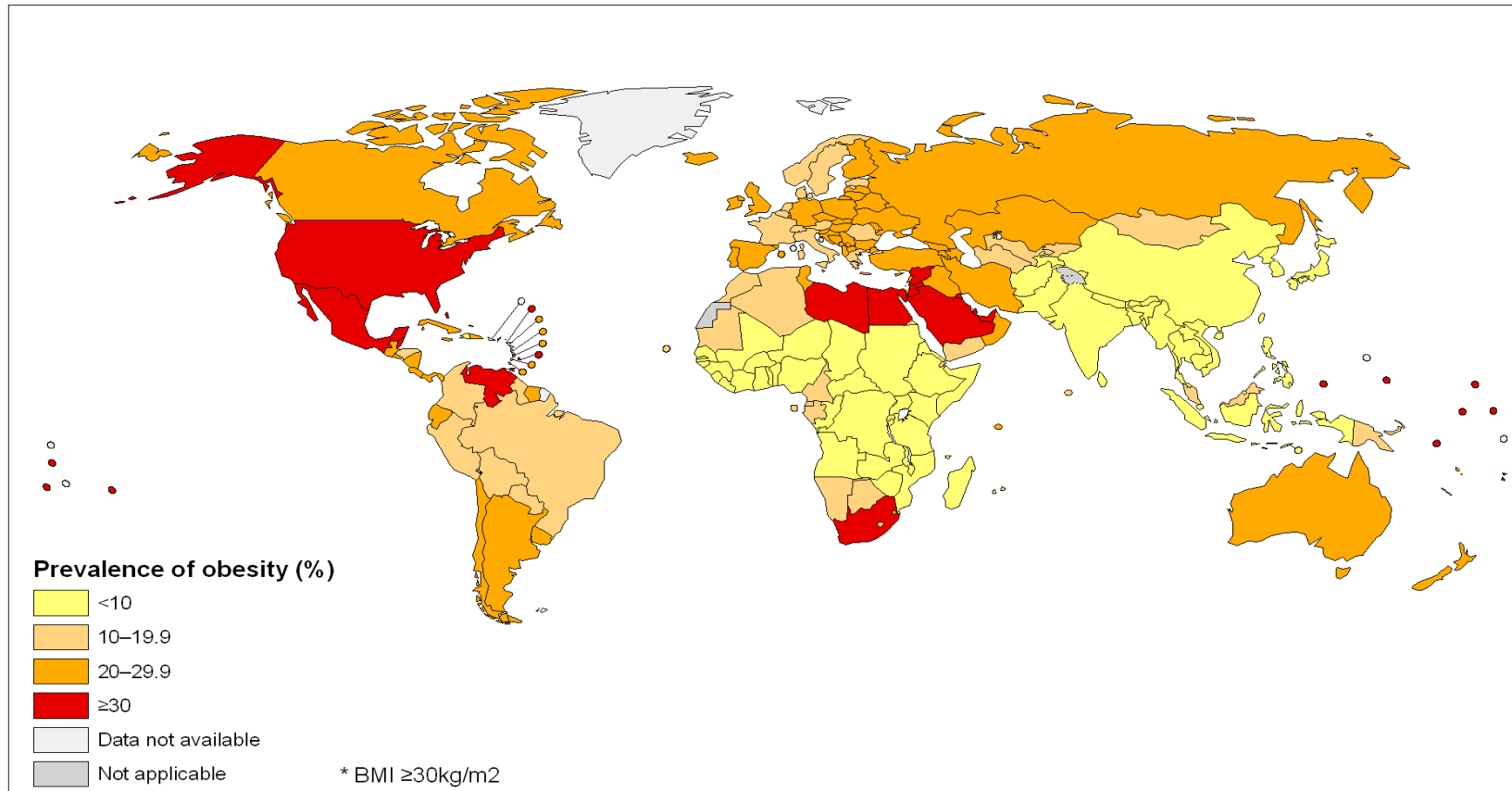
Muži

>102 cm = vysoce zvýšené riziko¹
>94 cm = zvýšené riziko¹

¹Lean MEJ, et al. Lancet;1998;351:853–6

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.

OBEZITA

Je obezita genetická?

Height in Feet	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

GENETIKA OBEZITY

Argumenty proč ano:

Familiární agregace

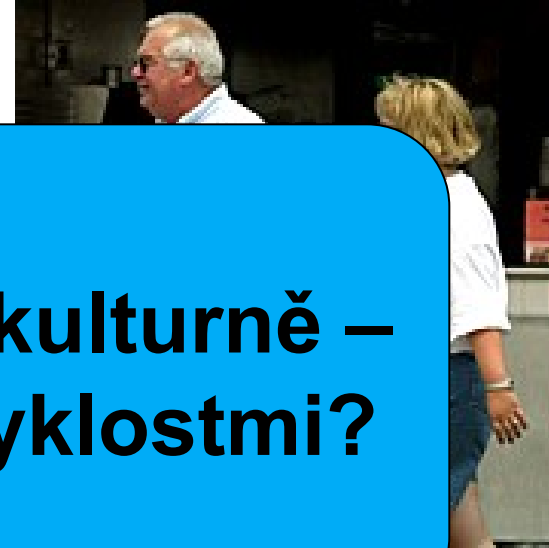
Studie na dvojčatech (větší korelace výskytu obezity u MZ dvojčat než u DZ)

Velká rodinná studie („množství statistických modelů“ konzistentních s

HERITABILITA OBEZITY

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

GENETIKA OBEZITY – ARGUMENTY PROČ NE



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



KLASIFIKACE SYNDROMŮ S OBEZITOU



PLEIOTROPNÍ SYNDROMY S OBEZITOU

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



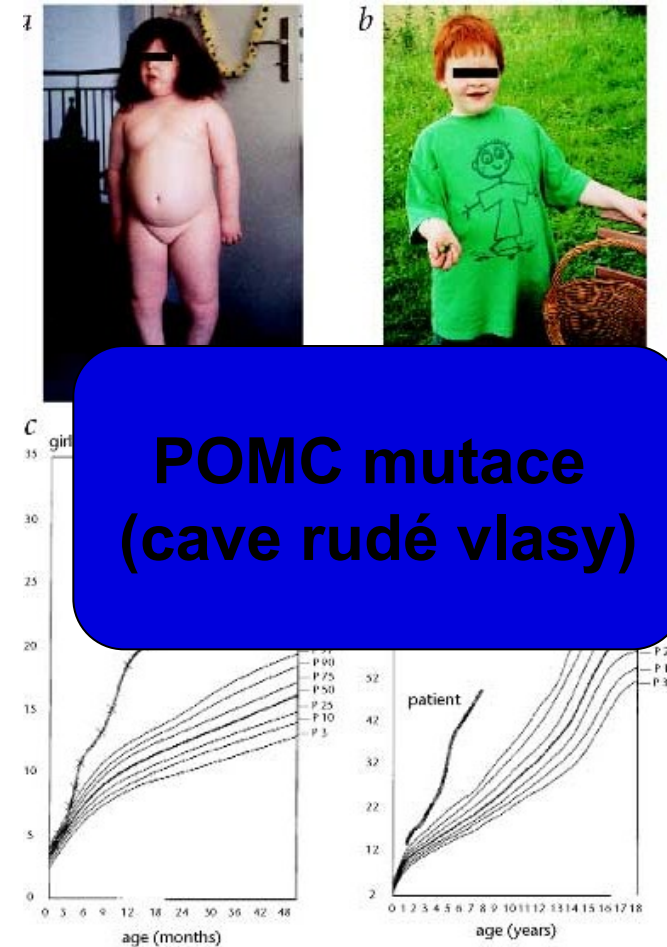
MONOGENNÍ SYNDROMY S OBEZITOU

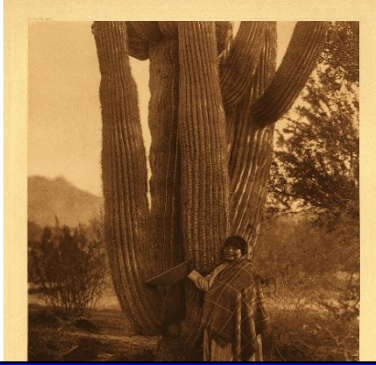
- ▶ **leptin a jeho receptor**
(hypogonadotropní hypogonadismus, hyperfágie, hyperinzulinémie, narušená fce T-lymfocytů, časná těžká obezita)
- ▶ **proopiomelanocortin (POMC)**
(hypokortizolémie, časná závažná obezita, světlá pleť, červené vlasy)
- ▶ **receptor pro melanokortin-4 (MC4R)**
(hyperinzulinémie, hyperfagie zmírňující se s věkem)
- ▶ **prohormonkonveráza 1 (PC1)** (těžká obezita, hypogonadotropní hypogonadismus, těžká hypokortizolémie, hypoinzulinémie a abnormální glukózová tolerance)
- ▶ **single-minded homolog 1 (SIM1)**



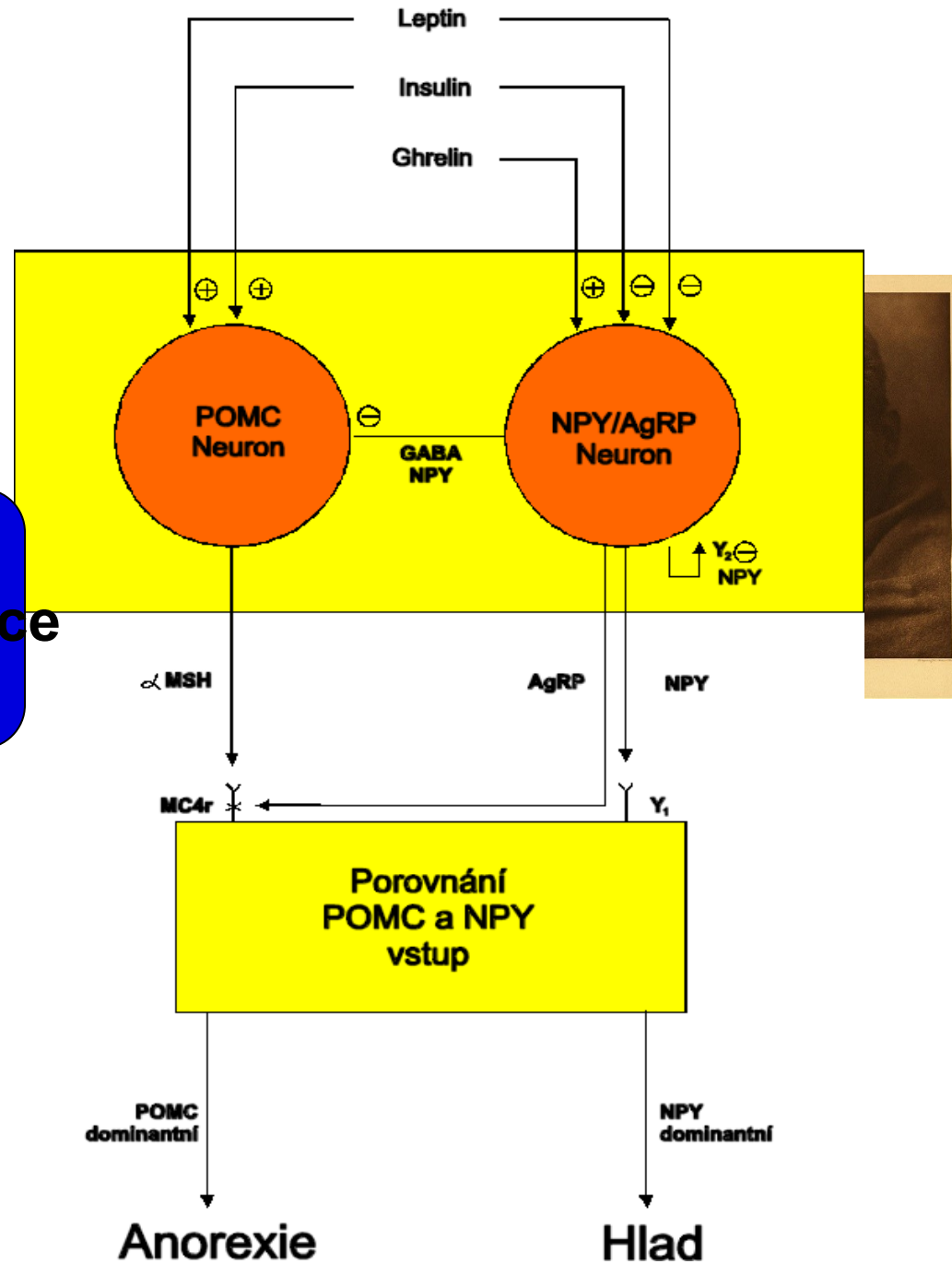
Většinou se jedná o geny kódující proteiny regulující orixigenní-anorexigenní regulace

FENOTYPICKÉ PROJEVY U PACIENTŮ S MONOGENNÍ FORMOU OBEZITY

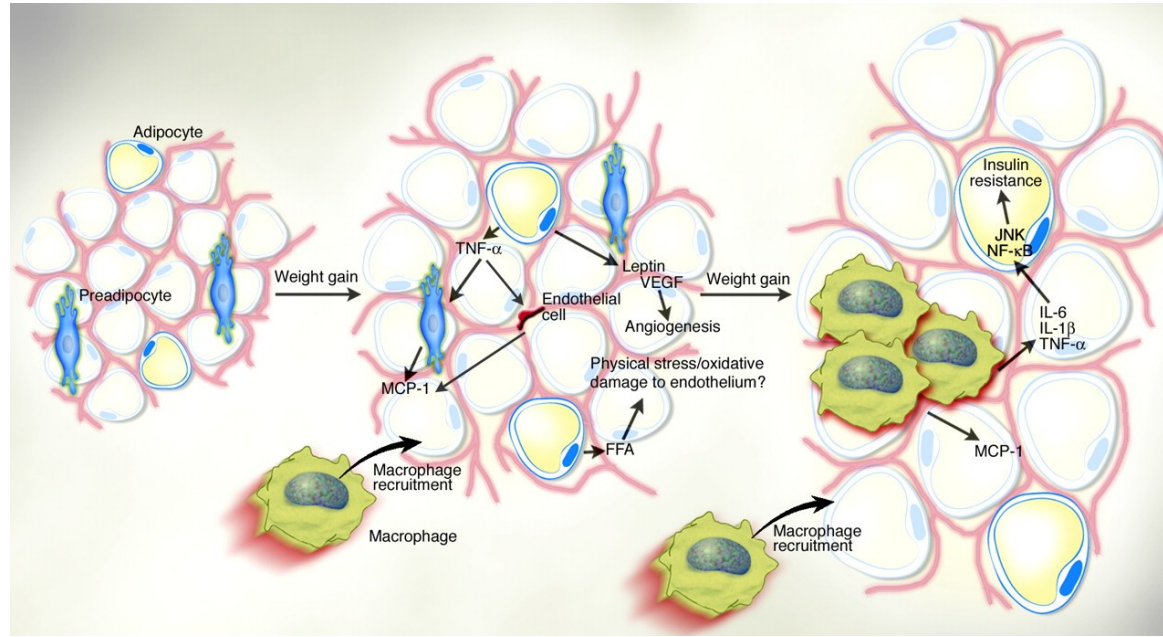




**Indiáni PIMA –
modelová populace
pro OB a DM**



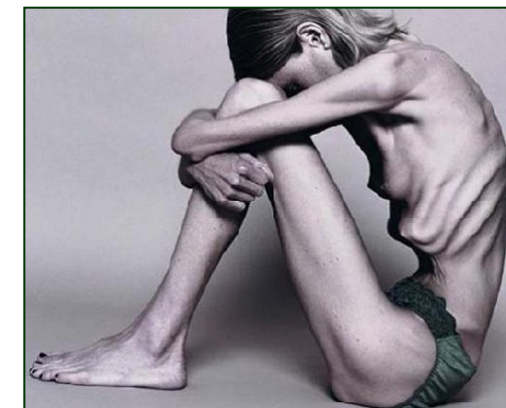
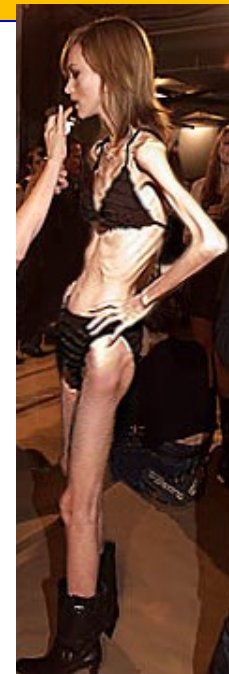
Obezita je doprovázena lokálně zánětlivou odpovědí ve WAT



- ▶ Snížené vnímání sytosti významný rizikový faktor obezity (Degado-Aros 2004)
- ▶ Změna humorální odpovědi na příjem potravy (Schwartz and Morton 2002)
- ▶ GIT hormony – vynikající kandidáti na faktory regulující chuť k jídlu a sytost u obézních pacientů

Mentální anorexie (AN)

- ▶ Závažné psychiatrické onemocnění nejasné etiologie s vysokou morbiditou a mortalitou (Hsu 1996)
- ▶ Prevalence 0.3% u mladých dívek, mortalita 6%/ za jedno desetiletí (Dardeness 2007)
- ▶ Irracionální strach ze zvýšené tělesné hmotnosti, i přes objektivní podváhu
- ▶ Fobická odpověď na příjem potravy, nenormální stravovací chování, poruchy spánku, úzkost, řada metabolických poruch
- ▶ Kombinace psychologických a biologických, sociokulturních charakteristik



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.

Nemoc postihovala často dívky s lepším sociokulturním statutem „blednička“ – dívka z „lepší“ společnosti v 18. a 19. století kulturní posedlost štíhlostí a celkovou image jednotlivce vede k výraznému zvýšení prevalence

Hormonální a metabolické změny u AN

↓ LH (↓ odpověď na GnRH)
↓ FSH↑/ = **GH**
↓ **IGF-1**
= **TSH** (opožděná odpověď na TRH)
= **ACTH**
↓ reakce na CRH
↓/ = **PRL**
↓ reakce na TRH
↓ T4; ↓ T3; ↑/ = **rT3**; = **ft4**; ↓ **ft3**
↑/ = **sérový kortizol** (↓ útlum v dexametazonovém testu)
↓ **Estradiol** ; ↓ **Estron**; ↓ **progesteron**
↓ **Serotonin**
↓ **Insulin**; = **glukóza**: = **C-peptid**↓
↓ **Plazmatický leptin**; ↑ **plazmatický ghrelin**; ↓ **plazmatický resistin**; ↑ **plazmatický adiponectin**

Source: Nedvidkova et al. 2003; Dostalova et al. 2005; Dostalova et al. (unpublished results); Hoster D.W.: Eating Disorders: Obesity, anorexia nervosa, and bulimia nervosa. In: Williams Textbook of Endocrinology. Ed. Wilson JD, Foster DW, W.B.Saunders Co., 1992.

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 ↓ LH, FSH, a snížené tvorbě estradiolu

Ztráta tukové tkáně hlavní faktor přispívající ke ztrátě tělesné hmotnosti

	NW (n = 50)	AN (n = 30)
weight (kg)	62.2 ± 1.54	45.8 ± 1.89*
Lean mass (kg)	39.1 ± 0.76	37.8 ± 1.01
BMI (kg/m ²)	21.2 ± 0.42	15.7 ± 0.47*
Body fat content (%)	24.3 ± 0.79	7.1 ± 0.88*
Total fat skinfold (mm)	120.5 ± 12.17	42.1 ± 4.78*
Abdominal skinfold (mm)	12.5 ± 2.13	4.8 ± 1.59*
Insulin (pmol/l)	28.3 ± 4.53	14.2 ± 3.67*
Glucose (mmol/l)	4.7 ± 0.08	4.1 ± 0.11
HOMA-IR	2.8 ± 0.38	0.8 ± 0.31*
Menstruation	Yes - regular cycle	Secondary amenorrhea

Means SEM

Tuková tkáň u mentální anorexie

Restriktivní podtyp poruch příjmu potravy spojen s anomálním metabolismem tukové tkáně

Většina těchto poruch je pravděpodobně sekundárního charakteru (nejedná se o kauzální faktory)

Množství tuku u pacientek s anorexií je obvykle stále dost velké na to, aby se předešlo syndromu ektopického ukládání tuku

Komplikace AN jsou následkem závažné a dlouhodobé podvýživy

Strava (food): -

- **Vše, co se sní, vypije nebo absorbuje pro udržení života, růst a opravu tkání (Nizel 1989)**

Výživa: -

Věda o jídle a jeho vztahu ke zdraví. Zabývá se především úlohou, kterou hrají živiny při růstu, vývoji a udržování těla. (WHO1971)

Strava - dieta

Je to celkový příjem látek, které tělu dodávají výživu a kalorie (P.M Randelph 1981)

Úloha stravy u zubního kazu

Vliv stravy na zubní kaz je zvažován ve dvou kategoriích

a) Systémový účinek

b) lokální účinek

Nutriční účinky jsou zprostředkovány systémově, dietní účinky jsou zprostředkovány lokálně v dutině ústní. Systémové účinky vyplývají ze vstřebávání a cirkulace živin do všech buněk a tkání a mohou být zprostředkovány prostřednictvím vlivů na vývoj zubů, kvality a množství sekrece slin, zlepšené odolnosti hostitele a zlepšené funkce.

Složky stravy uplatňují své lokální účinky ovlivněním metabolismu ústní flóry a úpravou průtoku slin a nepřímo i kvalitativního aspektu sekrece slin.1

Hlavní faktory v patogenezi zubního kazu

- Faktory, u kterých se v průřezových studiích prokázalo, že jsou významně spojeny se zvýšenou prevalencí konkrétního onemocnění – Rizikové indikátory (RI)
- Faktory, které v dobře kontrolovaných prospektivních studiích prokázaly, že významně zvyšují riziko vzniku nebo progresu konkrétního onemocnění – rizikové faktory (RF) a prognostické rizikové faktory (PRF)

Hlavní modifikující faktory

- Mezi externí modifikující RI, RF a PRF pro zubní kaz patří...
- Fermentovatelné sacharidy
- Špatná socioekonomická situace
- Systémové onemocnění
- Léky omezující slinění
- Nepravidelná zubní hygiena

Hlavní faktory

Zvýšená náchylnost

Fermentovatelné sacharidy

Cukry

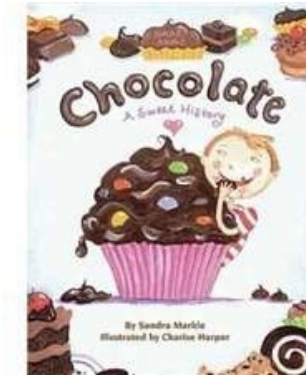
Kombinace cukr/škrob

Snížená náchylnost

Proteiny

Tuky: sýr, ořechy

Potraviny s cukrovým
alkoholem



Fermentovatelné sacharidy jsou sacharidy (cukry a škrob), které začínají trávení v ústní dutině prostřednictvím slinné amylázy.

Intervenční studie

1) Vipeholm study, Lund (Sweden) 1946- 1951

- Studie byla provedena ve Švédsku po dobu 5 let
- Účel - zjistit vliv frekvence a množství příjmu cukru na tvorbu zubního kazu.
- Institucionalizovaní pacienti (436-32 let) byli rozděleni do 6 experimentálních a 1 kontrolní skupiny

Studie byla rozdělena do 3 fází

- 1945-1947: přípravné a vitamínové období, všechny subjekty dostávaly stravu s nízkým obsahem cukru
- 1947-1949: Studium sacharidů 1-2 roky, dvojnásobek normálního množství cukru, ale pouze v jídle
- 1949-1951: studie sacharidů 2 – další 2 roky, normální množství cukru některé v jídle a jiné jak při jídle, tak mezi jídly

Sedm skupin



1. Kontrolní skupina - nízkosacharidová dieta pouze při jídle
2. Sacharózová skupina - dieta s vysokým obsahem cukrů (300 g) většinou v nápojích k jídlům
3. Skupina chleba - slazený chléb při jídle (cukr - ½ nebo stejný jako normální)
4. Karamelová skupina- 22 lepivých bonbónů
5. 2 porce při jídle (sacharidová studie I)
6. 4 porce mezi jídly (sacharidová studie II)
7. 8- skupina karamelů
8. Skupina 24 karamelů - po celý den, celkem dvakrát normálně
9. příjem cukru
10. Čokoládová skupina - mléčná čokoláda - 4 porce jídel (CSII)

Výsledky

Malý účinek-

sladké nápoje k jídlům

chléb

cukr v nelepivém stavu

Mírný nárůst zubního kazu –

čokoláda (4krát) mezi jídly

Dramatické zvýšení - 22 karamel / 24 karamel mezi jídly nebo po jídle

Výsledky

- Konzumace cukru, a to i ve velkém množství, je spojena pouze s malým zvýšením výskytu zubního kazu, když je požívání omezeno na dobu jídla
- U jedinců se špatnou ústní hygienou je konzumace cukru jak mezi jídly, tak při jídle spojena s výrazným zvýšením výskytu zubního kazu.
- Za jedinečných experimentálních podmínek se nárůst výskytu zubního kazu velmi liší od člověka k člověku

- Aktivita zubního kazu ustoupí, jakmile jsou z jídelníčku vyřazeny potraviny bohaté na cukr
- U subjektů se špatnou ústní hygienou se objevují kariézní léze navzdory vyhýbání se cukru
- Kvůli špatné ústní hygieně měli někteří velké množství plaku, takže subjekty nebyly reprezentativní pro běžnou populaci.

Hopewood studie v Bowralu, Austrálie

- 1942, 80 dětí, 7-14 let (období 10 let)
- Vegetariánská strava – převážně syrová
- Absence masa a přísné omezení rafinovaných sacharidů
- Zubní kaz redukován na minimální úroveň pouze dietou
- i přes nepříznivou hygienu a hladinu fluoru
- Prevalence zubního kazu u malých dětí v primárním chrupu téměř zanedbatelná a cca. 1/10, která je vidět ve stálých zubech australského dítěte

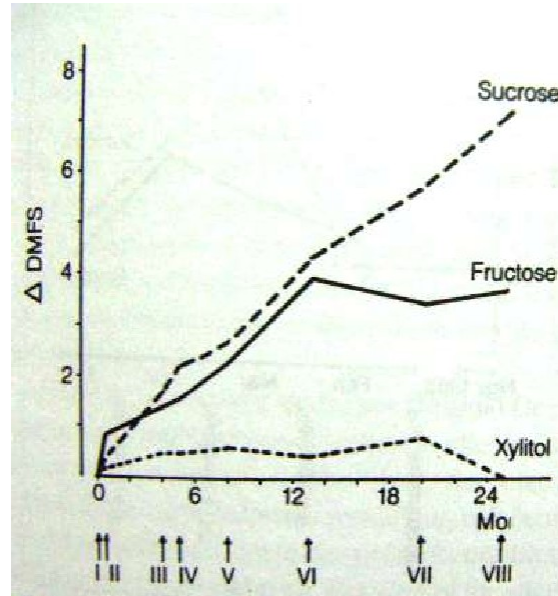
Když byly děti dost velké na to, aby si vydělávaly v rámci běžné ekonomiky, odchýlily se od původní stravy.

Prudký nárůst zkažených, chybějících a plněných zubů (DMFT) po 11 letech naznačuje, že zuby nezískaly žádnou trvalou odolnost vůči kazu

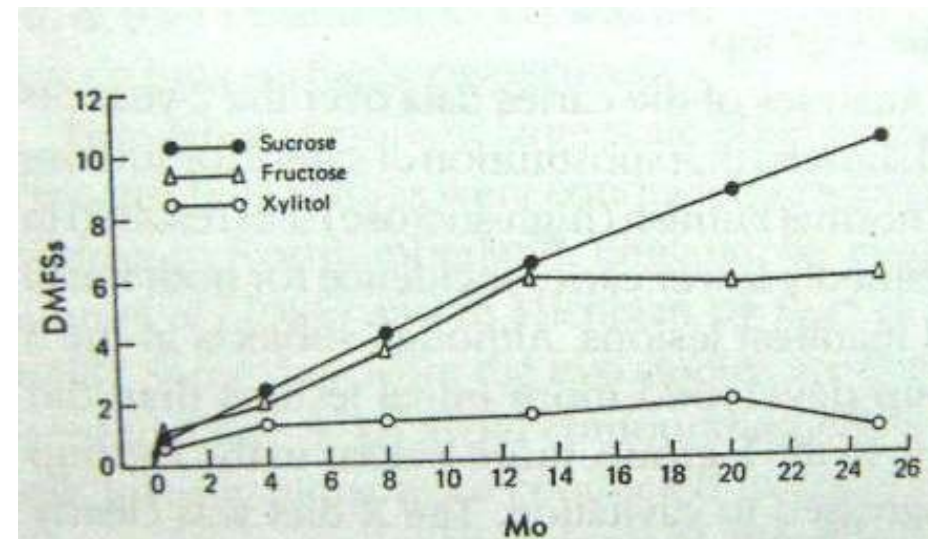
Turku studie, Finsko (Scheinen, Makinen, 1975)

- CÍL - Porovnat kariogenitu sacharózy, fruktózy a xylitolu. (1972-1974)
- ZÁKLAD - Xylitol je sladká látka, která není metabolizována organismy tvořícími plak.
- 125 subjektů (115), 27,6 let (15-45 let) po dobu 24 měsíců 3 skupiny – sacharóza (S), fruktóza (F) a xylitol (X)
- Vyšetření- kavitovaná a prekavitovaná léze
- Primární a sekundární kaz

Development of primary and secondary caries (24 mon)



	<u>Primary</u>	<u>secondary</u>
S-	7.2	10.5
F-	3.8	6.1
X-	0.0	0.9



Závěry

- Náhrada xylitolu za sacharózu v normální finské stravě vedla k nízkému výskytu zubního kazu.
- Snížil se počet většiny mikroorganismů

Experimentální studie zubního kazu

- Vonder et al 1970, po dobu 23 dnů, studenti zubního lékařství, kteří si devětkrát denně proplachovali 10 ml 50% roztoku sacharózy, vyvinuli vyšší index kazu a časnější léze než kontrolní skupina.
- Obě skupiny se zdržely ústní hygieny.
- Po 30 dnech ústní hygieny a každodenních fluoridových výplachů se index zubního kazu vrátil na úroveň před experimentem

- Následně byl po dobu 3 týdnů opakován experiment oplachování sacharózou. Tentokrát subjekty použily chemickou kontrolu plaku oplachováním dvakrát denně 0,2% roztokem chlorhexidinu, ale nepoužívaly žádný fluor, nevytvářel se žádný kaz.

Tyto dvě krátkodobé studie ukázaly, že:

Cukr není etiologickým faktorem pro vznik zubního kazu, ale je modifikujícím rizikovým faktorem

Zubní plak je etiologickým faktorem pro vznik zubního kazu

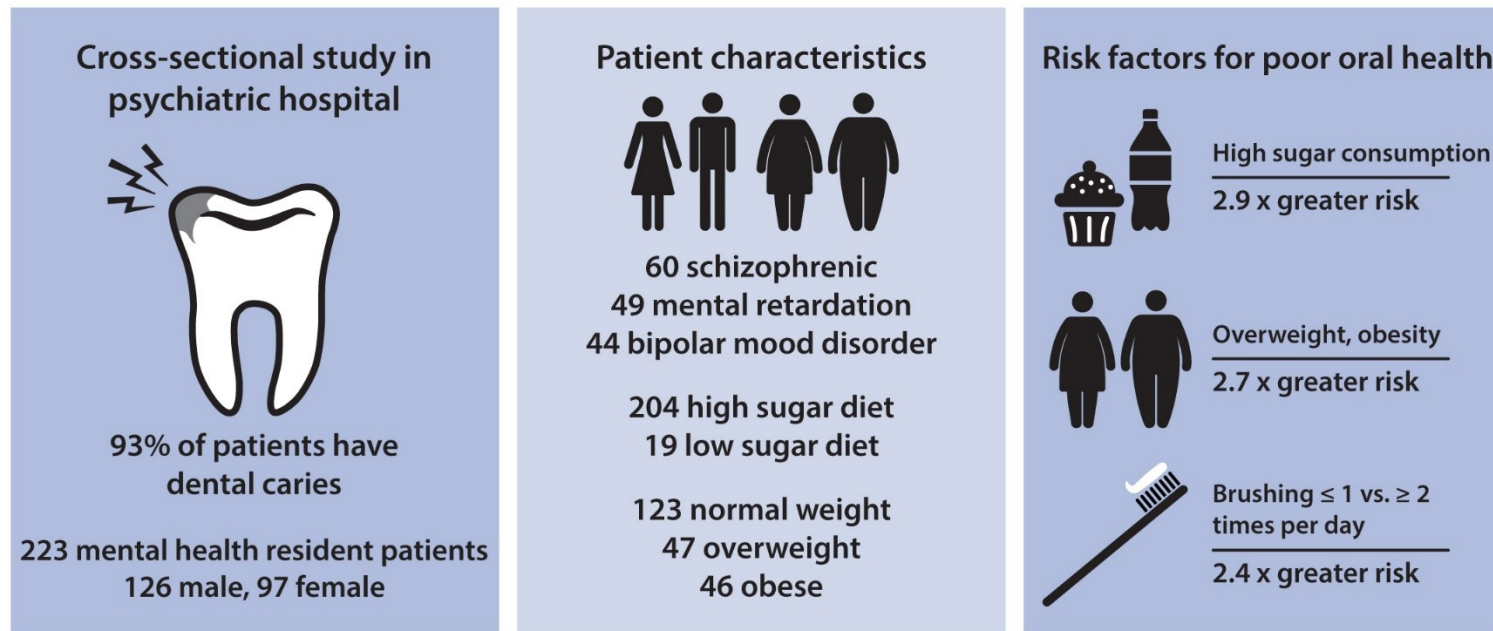
Navzdory častému příjmu cukru se u čistých zubů nevytváří kaz, a to ani bez fluoru

Neintervenční studie

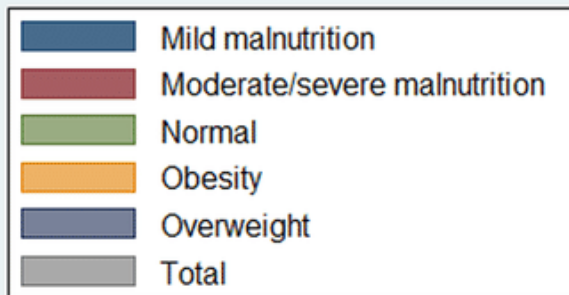
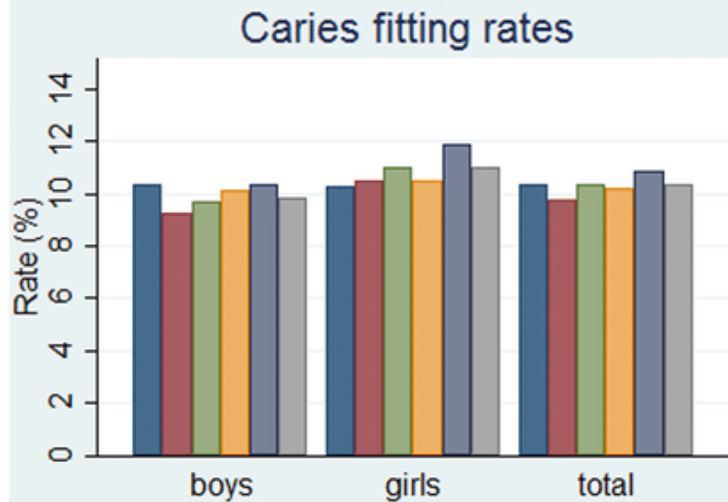
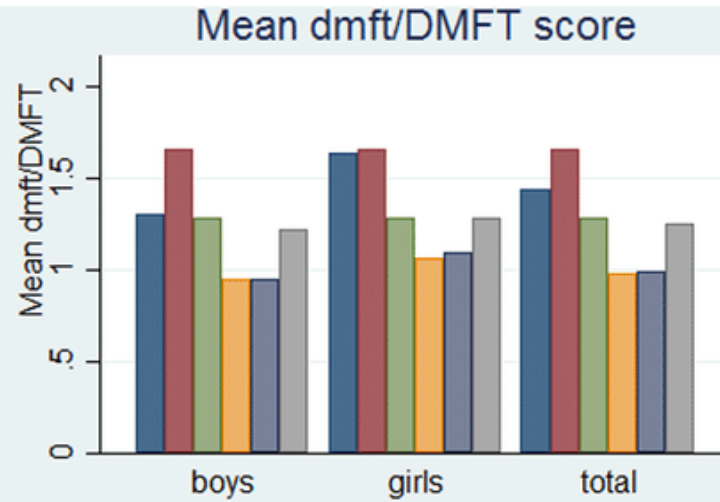
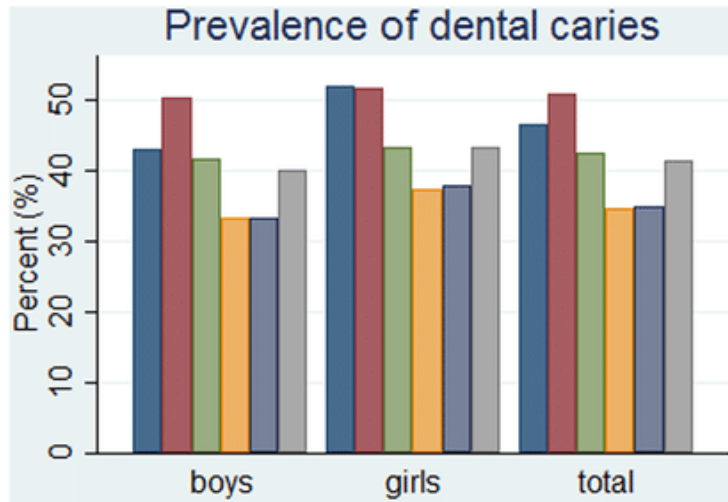
- Subjekty si mohou svobodně vybrat dietu, kterou chtějí, korelace mezi přírůstkem kazu a dietním faktorem je nízká.
- Na základě dietní paměti
- Žádná kontrola nad množstvím / frekvencí příjmu cukru

Zubní kaz a BMI

Sugar consumption, weight, and frequency of tooth brushing are risk factors in oral health status of psychiatric patients



A. A. Ashour, *et al.*, Association between obesity/overweight and dental caries in psychiatric patients. *Ann. Saudi Med.* 2019; 39(3): 178-184 DOI: 10.5144/0256-4947.2019.178.



- Prevalence of dental caries and its association with body mass index among school-age children in Shenzhen, China, PMID: **31801492**
- PMCID: [PMC6894248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6894248/)
- DOI: [10.1186/s12903-019-0950-y](https://doi.org/10.1186/s12903-019-0950-y)

Děkuji za pozornost