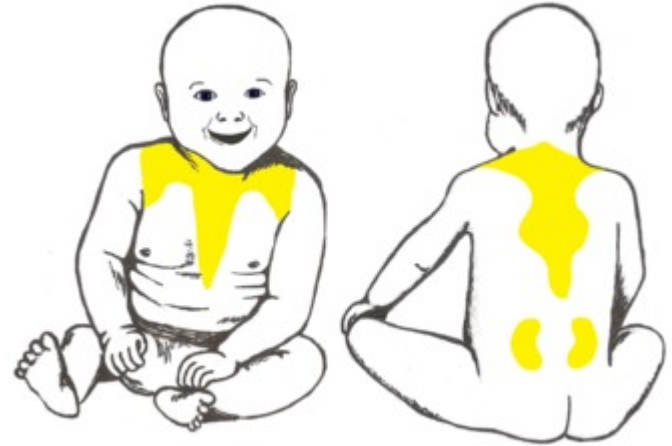


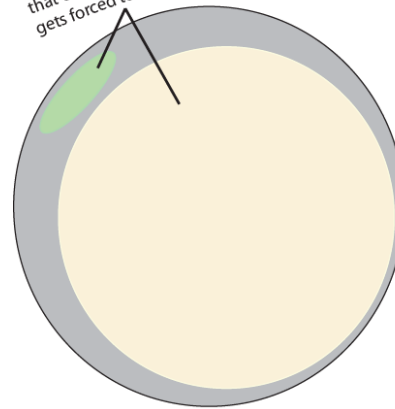
Variabilita člověka - TUK

Tuková tkáň

- Funkce: rezervoár energie, termoregulace, sekundární pohlavní znak, endokrinní a parakrinní orgán
- Tvořena adipocyty
- Hnědá
- Bílá
- Béžová

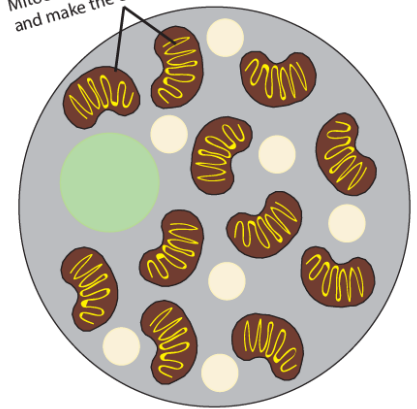


The fat drop is so large that everything else gets forced to the edge



White Fat Cell

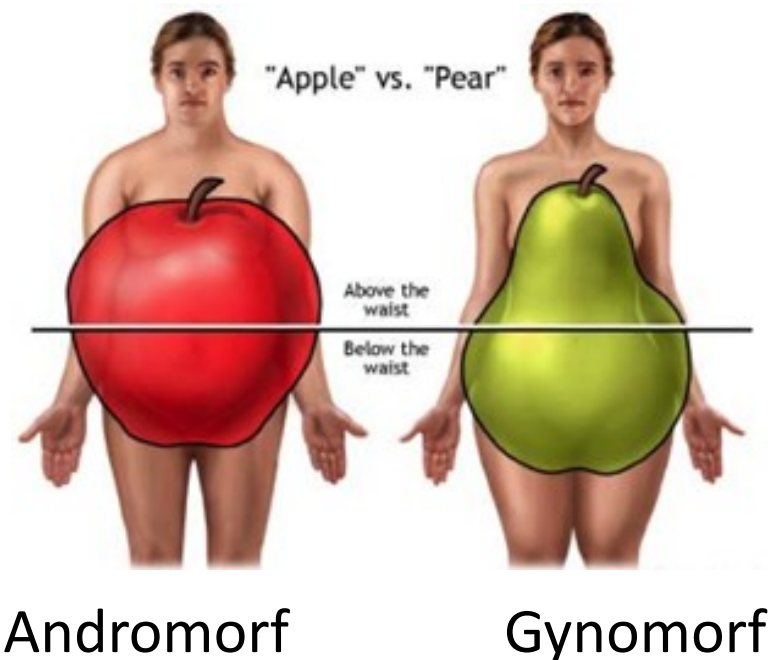
Mitochondria generate heat and make the cell brown



Brown Fat Cell

Rozložení tuku

- 20 – 50 % objemu těla
- Útrobový = viscerální
- Podkožní =



Faktory:

pohlaví, věk, množství tuk, genetické predispozice, stresové faktory, populační afinita

Tuková tkáň jako endokrinní orgán

Adiponectin

- Zvyšuje utilizaci a transport glukózy a neesterifikovaných mastných kyselin (NEMK) do svalových, jaterních a tukových buněk. Tyto účinky jsou zajištěny pomocí AMP-kinázy, která při poklesu buněčného ATP obnovuje energetické rovnováhy v buňce (např. β -oxidace lipidů a Glc). Také působí proti rozvoji aterosklerózy.

Leptin

- Ovlivňuje hypotalamická centra sytosti, čímž způsobuje omezení příjmu potravy a stimuluje energetický výdej. Receptory na leptin mají myocyty, adipocyty, hepatocyty a β -buňky pankreatu. Na adipocyt má účinky podobné jako inzulin (stimuluje ukládání zásob-syntéza glykogenu, inhibice lipolýzy), v myocytu aktivuje AMP-kinázu (zvyšuje oxidaci triglyceridů), a tím chrání kosterní sval před nadbytkem TAG. V pankreatických buňkách inhibuje produkci inzulinu.

Rezistin

- Potlačuje vliv inzulinu na využití glukózy a snižuje glukózovou toleranci. K těmto výsledkům se došlo pouze na myších modelech.

Visfatin

- Hormon produkováný lymfocyty tukové tkáně, zvyšuje transport glukózy v myocytech, lipogenezu a diferenciaci adipocytů a snižuje produkci glukózy v hepatocytech. Zvýšenou lipogenezu a diferenciací zvyšuje deponiční schopnost viscerálních adipocytů, které tak pojmu více lipidů, které by jinak narušovaly metabolismus ostatních na inzulin citlivých tkání. Zvýšená deponiční schopnost způsobená diferenciací adipocytů.

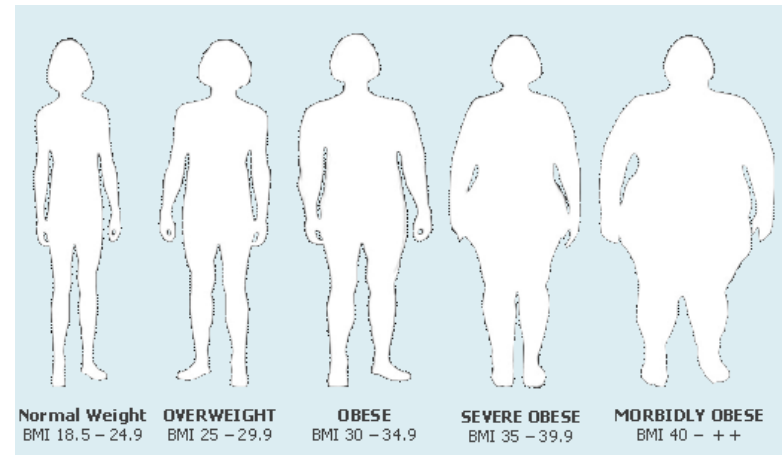
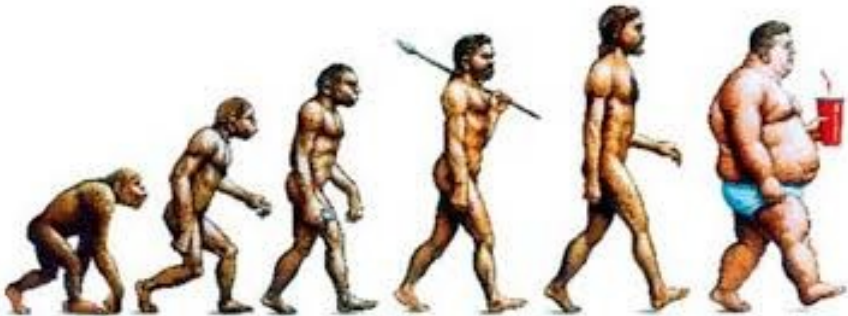
Metabolismus tuků

- **Mitochondrie** – β -oxidace mastných kyselin (do mitochondrie vstupují MK s kratším řetězcem volně, s delším řetězcem (od C_{16}) pomocí karnitinového přenašeče, β -oxidaci v matrix mitochondrií provádějí 3 typy dehydrogenáz (kódované různými lokusy) podle délky řetězce MK)
- **Endoplazmatické retikulum** – syntéza a sekrece lipoproteinů (tvorba TAG v zevní membráně, v lumen ER se spojují s cholesterolem, fosfolipidy a Apo-B, další modifikace (např.glykosylace Apo-B) probíhá v GK)
- **Lyzosomy** – hydrolýza lipidů kyselými hydrolázami (lipázy, fosfolipázy, glykosidázy, sulfatázy) na jednotlivé molekuly (MK, glycerol, sfingosin, hexózy, sulfát, cholesterol), které pak difundují přes lyzosomalní membránu do cytosolu
- **Peroxisomy** – metabolismus cholesterolu a MK (zejména oxidace MK s dlouhým řetězcem), oxidace probíhá za účasti kyslíku, vzniká H_2O_2 , který je štěpen katalázou

Obezita

- Příčiny:

chuťová preference tuků a sladkého, snížená spontánní pohybová aktivita, aktivita LPL a HSL, „nastavení“ hypotalamických center hladu a sytosti (Prader-Williho syndrom), endokrinopatie: Cushingův syndrom, hypothyreóza, insulinom, léčiva sulfonylurey, thyreostatika, kortikoidy



Obezita

- Měření obsahu tukové tkáně (WHO)
- BMI - tedy poměr hmotnosti (v kg) a druhé mocniny výšky jedince (v metrech)
- Měření obvodu pasu - vysoké riziko u mužů nad 102 cm, u žen nad 88 cm.
- Typ obezity
 - androidní
 - gynoidní
- Antropometrie – měření tloušťky kožních řas kaliperem.
- Bioelektrická impedance – stanovení obsahu tukové tkáně, beztukové hmoty a hydratace
- Stanovení energetického příjmu (vyhodnocení jídelníčku) a výdeje (přímá nebo nepřímá kalorimetrie)
- Pomocná vyšetření
- Glykémie, sérový insulin, lipidy (celkový cholesterol, HDL, TAG), urikémie, bilirubin, ALT, GMT, ALP, urea, kreatinin, EKG, hormonů

Komplikace obezity

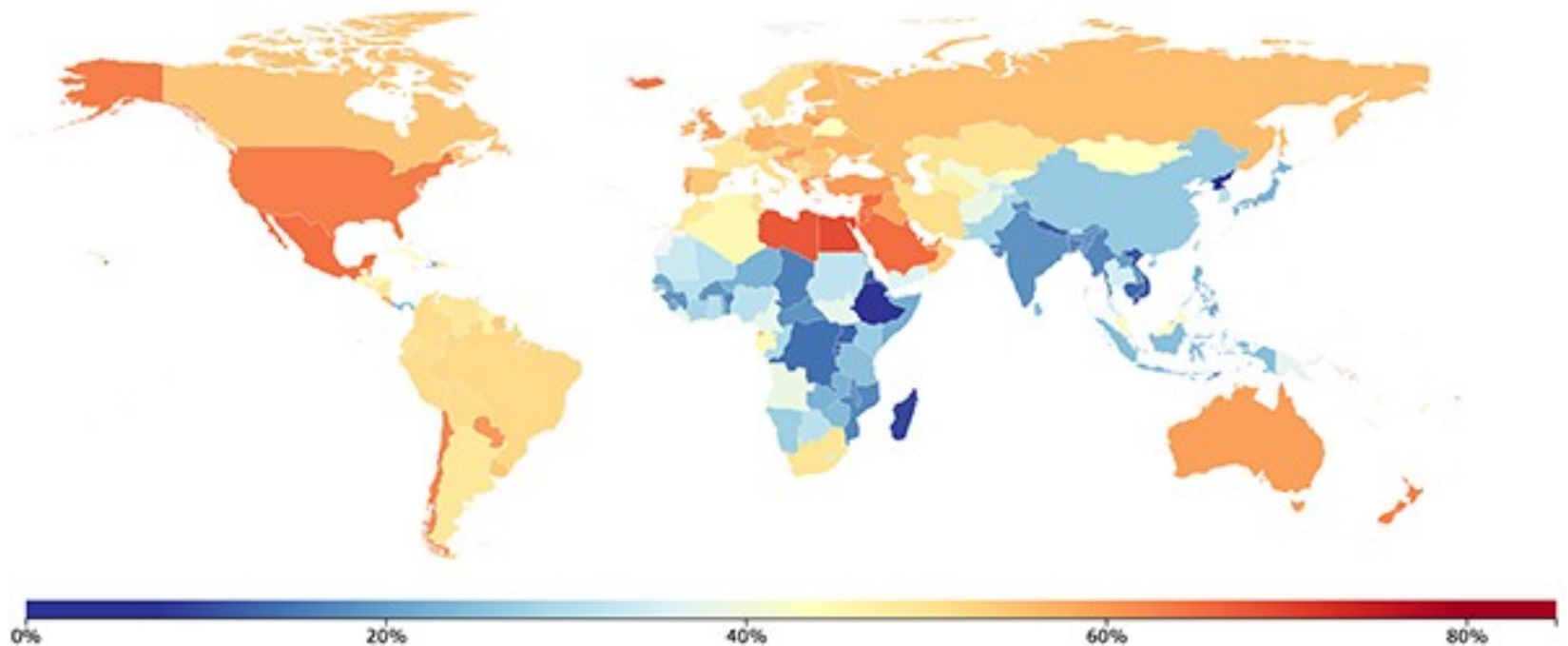
- Kardiovaskulární choroby – hypertenze, ICHS, arytmie
- Respirační
- Jaterní steatóza, cholelitiáza
- Diabetes melitus II.
- Artrózy
- Kožní onemocnění
- Psychosociální poruchy

Geografické rozložení obezity

- Dospělí

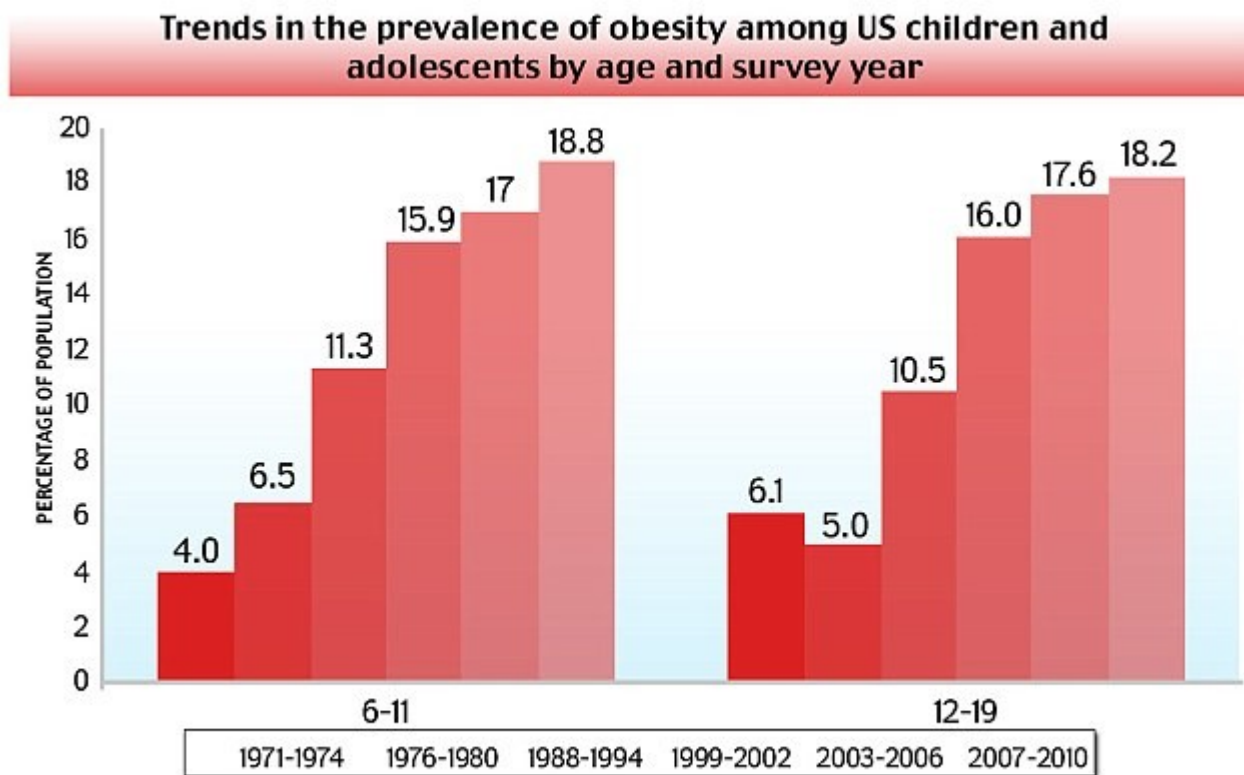
Overweight and obesity patterns (BMI ≥ 25) for both sexes adults (20+)

Overweight and obesity prevalence in 2013



Geografické rozložení obezity

- Děti



Source: NHANES: 1971-1974, 1976-1980, 1988-1994, 1999-2002, 2003-2006 and 2007-2010; Data derived from Health, United States, 2011 (NCHS)

Populační variabilita rozložení tuku

- Eskymáci – Inuitská dieta
- Afričané – steatopygie



Geny

Epigenetika

Prostředí

Stravovací návyky

Obezita

Životní úroveň

Nutrigenomika

Populační variabilita

Styl života

Podstata obezity

- V minulosti ukládání tuku – EVOLUČNÍ VÝHODA
- Kalorická strava a nedostatek pohybu!
- I hubení lidé mohou mít „tučné“ polymorfismy
- Metabolický syndrom

= abdominální obezita, vysoký krevní tlak, vysoká hladina triacylglycerolu, nízká hladina HDL cholesterolu, diabetes melitus 2. typu

....rakovina, problémy s reprodukcí, demence, psychiatrická onemocnění

Genetický základ obezity

- Asociační studie

Kombinace analýz antropometrických měření a detekce polymorfismů DNA

Heritabilita – okolo 50% (30% – 70%)

Studie MZ dvojčat – často stejné prostředí!



Výzkum rodokmenů

- Příbuzní - studium rodokmenů
- Hledání genů spojených s obezitou, které se přenáší z generace na generaci
- Vzácné syndromy (monogenní obezita) – pouze 3% případů obezity
- Nejsou způsobeny životním stylem, ale funkčními mutacemi v genech zodpovědných za apetit, homeostázu a metabolismus



Výzkum rodokmenů

- Prater-Williamsův syndrom
 - 15. chromozom
 - oči ve tvaru mandle, úzké čelo, trojúhelníkový tvar horního rtu a malé ruce a nohy, snížená svalová síla, problémy s koordinací pohybů a rovnováhou, mentální retardace (IQ okolo 70)
- Bardet–biedlův syndrom
 - Strabismus, astigmatismus, polydaktylie, syndaktylie, brachydaktylie, růstová a mentální retardace, poruchy ledvin, poruchy hybnosti, cukrovka, hypodoncie, kardiovaskulární onemocnění a poruchy, poruchy sluchu

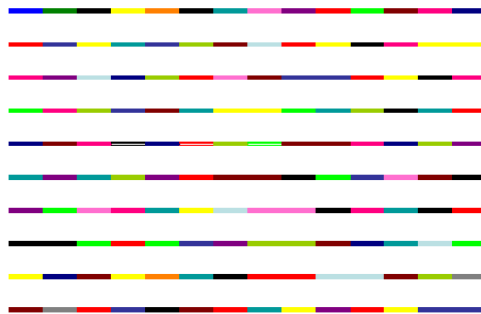


Asociační studie

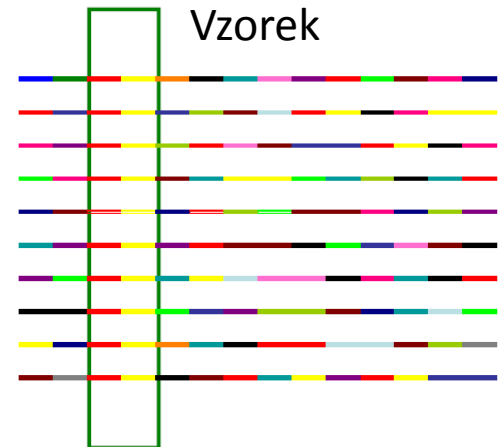
- 2 typy experimentů – asociace v rodině, kontrola - vzorek
- Respondenti rozdělení podle výšky, váhy, pohlaví, BMI a dalších indexů
- Metabochip (Illumina)
- Téměř 200 000 SNP spojených s cukrovkou, kardiovaskulárními chorobami, metabolismem cukrů a tuků, krevním tlakem, výškou, váhou,



Kontrolní skupina



Vzorek

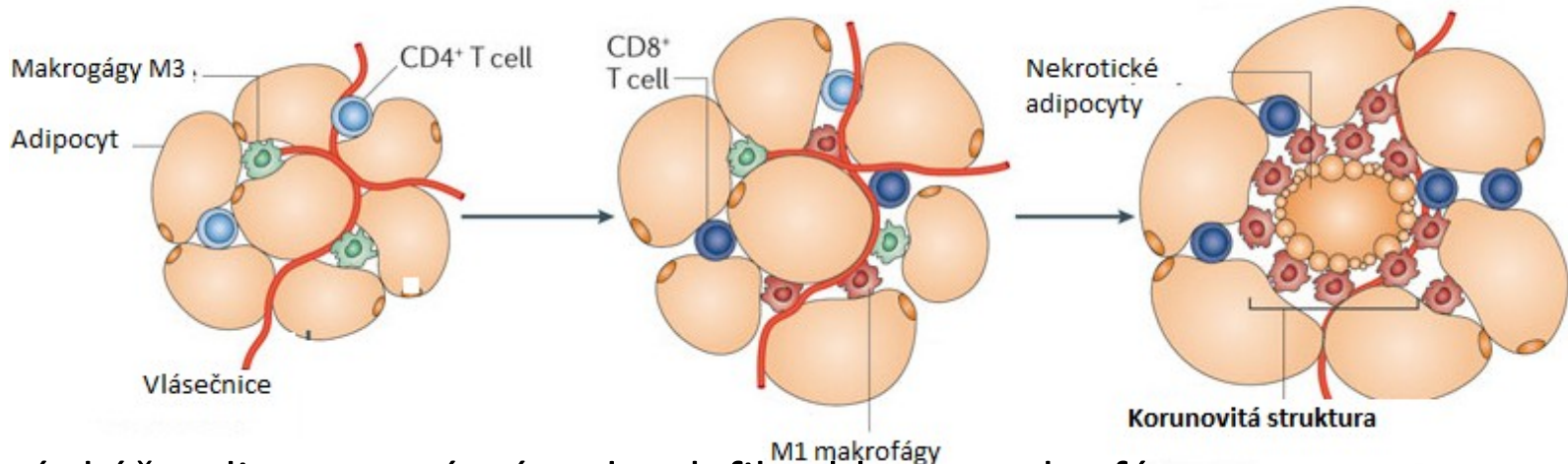


Metabolismus tukové tkáně a adipocytů

Normální váha

Nadváha

Obezita



Tuková tkáň: adipocyty, cévní endotel, fibroblasty, makrofágy...

Normální váha (BMI pod 25)

Nadváha (BMI 25 – 30)

Nárůst počtu makrofágů a T buněk (CD8) a jejich diferenciaci, proliferaci tukových buněk

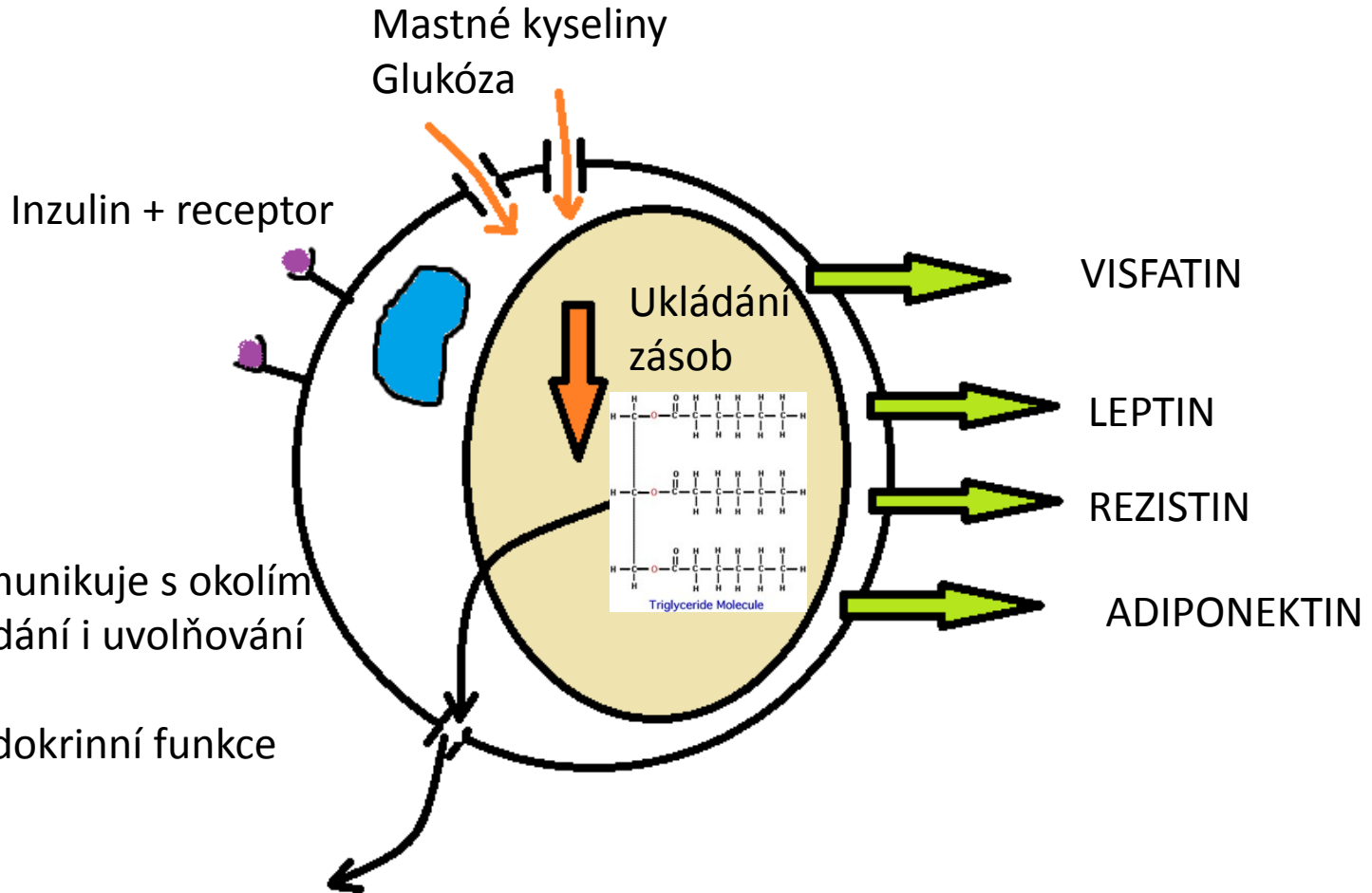
Obezita – metabolický syndrom (BMI nad 30)

Nekróza adipocytů – tumor nekrotizující faktor – imunitní odpověď – ZÁNĚT

Angiogeneze, destrukce okolní tkáně a nahrazení fibrocyty

Metabolické změny – přepis zcela jiných genů, rezistence k inzulínu

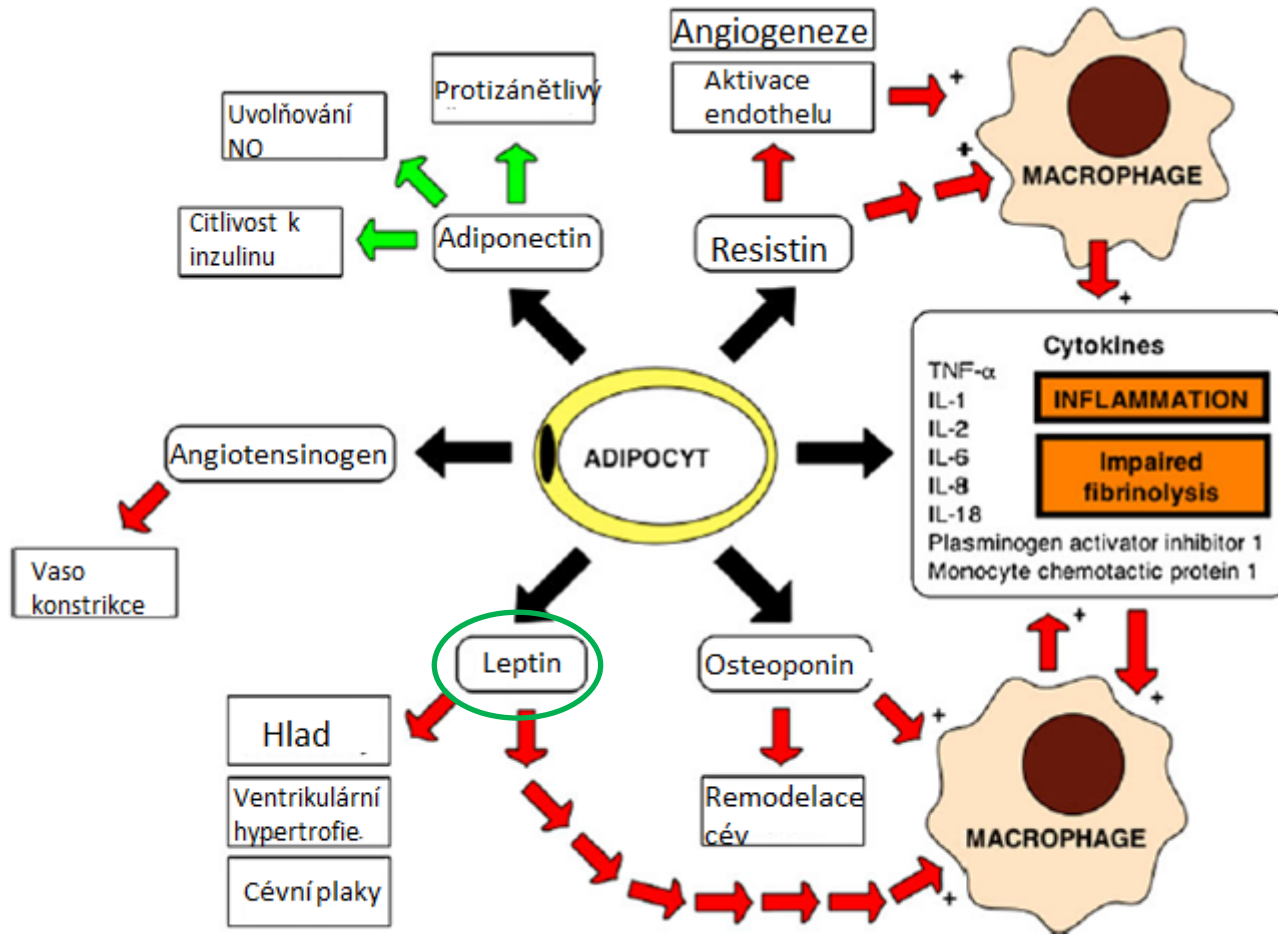
Adipocyt



Adipocyt komunikuje s okolím
Probíhá ukládání i uvolňování energie
Normální endokrinní funkce

Uvolnění zásob – Mastné kyseliny + glycerol

Obézní adipocyt



Leptin

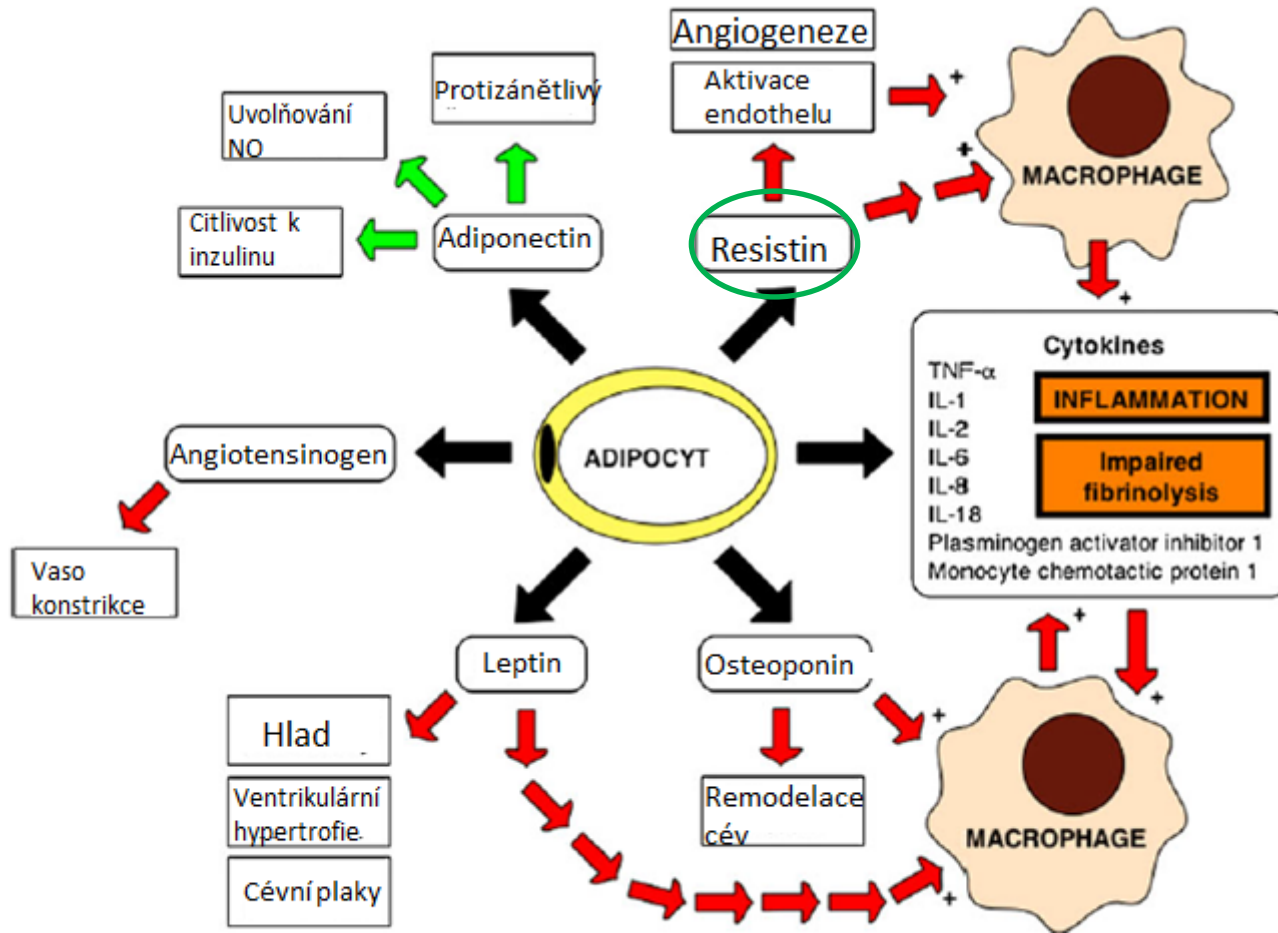
Normální váha

- Udržuje energetickou homeostázu
- Omezuje příjem potravy a zvyšuje energetický výdej
- Signalizuje množství tuku v organismu a nutriční zásoby
- Přímou inhibuje koncentraci intracelulárních lipidů, zvyšuje vychytávání glukózy a jaterní glukoneogenezi.
- Podílí se také na regulaci kardiovaskulárních (aktivace sympatiku, zvyšování krevního tlaku, indukce angiogeneze) a imunitních funkcí

Obezita

- Nárůst produkce leptinu narůstající tukovou tkání
- Leptinová rezistence receptorů v mozku – špatná regulace hladu
- Vysoká koncentrace leptinu v mozku, nižší v séru – nereaguje s dalšími hormony zapojenými do řízení regulace energie
- Objeveno 6 mutací způsobujících morbidní obezitu – terapie účinky zmírní
- Podporuje záněty v tukové tkáni

Obézní adipocyt



Resistin

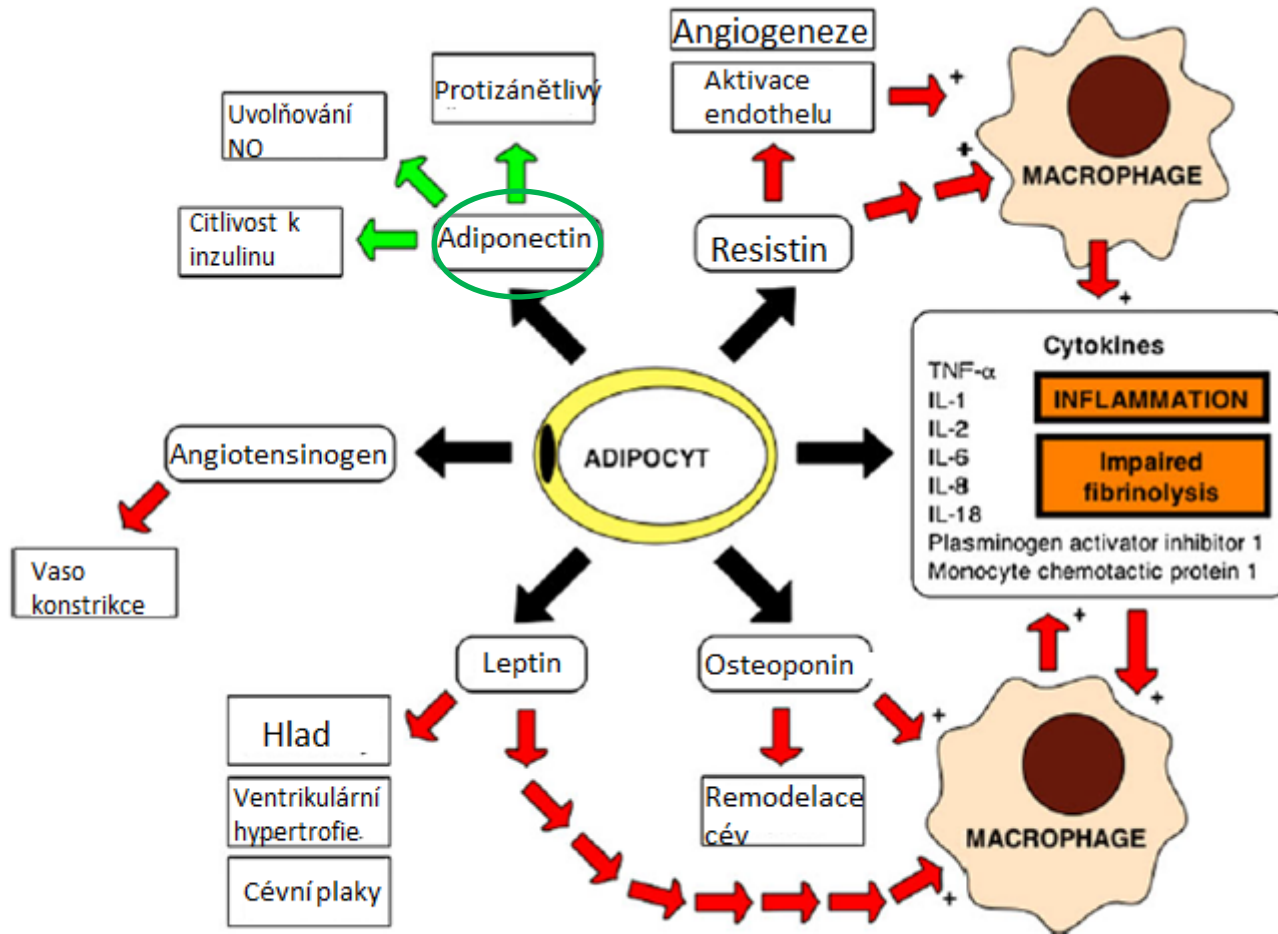
Normální váha

- Objeven v roce 2002
- Ve zdravé tkáni je jeho exprese minimální a funkce neznámá

Obezita

- Nárůst exprese
- Nárůst hladiny „špatného cholesterolu“ a jeho usazování v endotelu
- Arterioskleróza
- Pro – zánětlivé procesy v tukové tkáni: interleukiny a tumor nekrolizující faktor
- Pravděpodobně způsobuje rezistenci k inzulinu

Obézní adipocyt



Adiponektin

Normální váha

- Vysoká koncentrace, s věkem se zvyšuje
- Receptory v celém těle
- Zapojen do metabolismu tuků a cukrů, regulace pomocí NO
- Potlačuje následky obezity
- Zvyšuje lipolýzu

Obezita

- Jeho exprese je snížena, ale přesný princip není znám
- Po ztrátě hmotnosti se jeho hladina zvýší do normy

Gen	Protein	Chromozom	Počet studií	P-value
ACE	Angiotensin I-converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 1	17q24.1	6	0.05–0.0023
ADIPOQ	Adiponectin, C1Q and collagen domain containing	3q27	11	0.05–0.001
ADRB2	Adrenergic, beta-2-, receptor, surface	5q31–q32	20	0.05–0.0001
ADRB3	Adrenergic, beta-3-, receptor	8p12–p11.2	29	0.05–0.001
DRD2	Dopamine receptor D2	11q23.2	5	0.03–0.002
GNB3	Guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 3	12p13.31	14	0.05–0.001
HTR2C	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C	Xq24	10	0.05–0.0001
IL6	Interleukin 6 (interferon, beta 2)	7p21	6	0.03–0.003
INS	Insulin	11p15.5	7	0.05–0.0002
LDLR	Low density lipoprotein receptor (familial hypercholesterolaemia)	19p13.2	5	0.04–0.001
LEP	Leptin (obesity homologue, mouse)	7q31.3	10	0.05–0.003
LEPR	Leptin receptor	1p31	16	0.04–0.0001
LIPE	Lipase, hormone-sensitive	19q13.2	5	0.05–0.002
MC4R	Melanocortin 4 receptor	18q22	8	0.04–0.002
NR3C1	Nuclear receptor sub-family 3, group C, member 1 (glucocorticoid receptor)	5q31	10	0.05–0.001
PLIN	Perilipin	15q26	5	0.05–0.0008
PPARG	Peroxisome proliferative activated receptor, gamma	3p25	30	0.05–0.001
RETN	Resistin	19p13.2	5	0.048–0.001
TNF	Tumor necrosis factor (TNF superfamily, member 2)	6p21.3	9	0.05–0.004
UCP1	Uncoupling protein 1 (mitochondrial, proton carrier)	4q28–q31	10	0.05–0.001
UCP2	Uncoupling protein 2 (mitochondrial, proton carrier)	11q13.3	11	0.05–0.001
UCP3	Uncoupling protein 3 (mitochondrial, proton carrier)	11q13	12	0.049–0.0005

http://www.nature.com/nature/journal/v519/n7542/fig_tab/nature14115_ST2.html

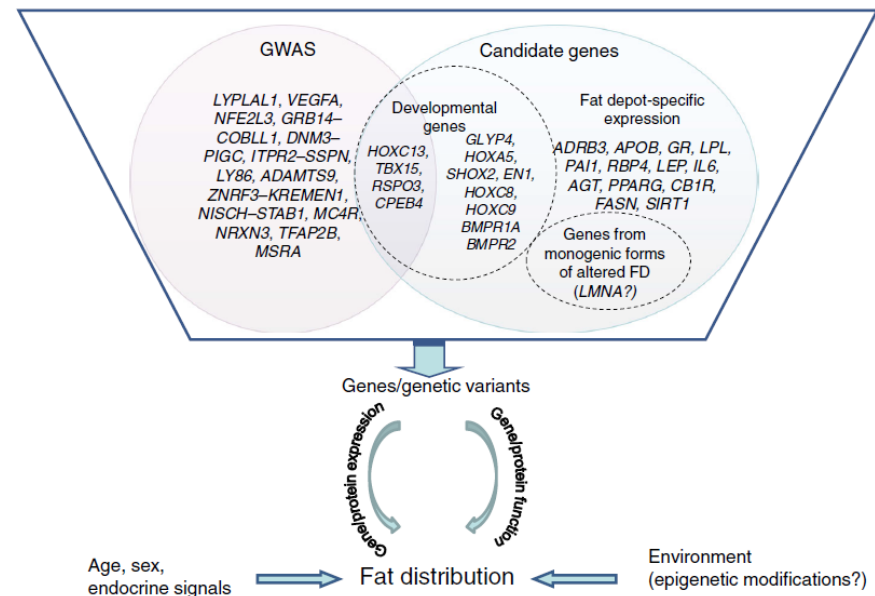
Další faktory ovlivňující obezitu

- Rozložení tuku
- Věk
- Pohlaví
- Způsob života
- Etnicita



Rozložení tuku

- Výzkumy pomocí CT
- Podmíněno geneticky i hormonálně
- Rozdíl mezi etniky
- Mění se v průběhu života
- Hlavní faktor pro predispozice k metabolickému syndromu
- Vliv stresu, kouření a alkoholu



Pohlaví

Ženy

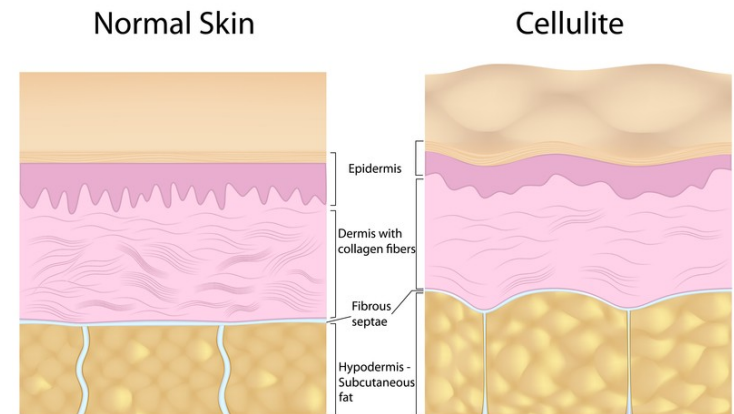
- Více adipocytů
- Větší adipocyty
- O 20% více tuku i u štíhlých žen
- Podkožní tuk
- Vliv estrogenu – urychluje lipolýzu

Muži

- Viscerální tuk
- Více cholesterolu a mastných kyselin v séru
- Vliv testosteronu – zvyšuje insulinovou senzitivitu, stimuluje lipolýzu
- Inzulínová rezistence – transportní proteiny v krevní plasmě – málo testosteronu

Věk

- Nárůst viscerálního tuku u mužů i u žen
- Nárůst cholesterolu i mastných kyselin (více u mužů)
- Korelace věk ženy a obvod pasu (i před menopauzou)
- Změny ve struktuře tkáně
- Celulitida



Způsob života



Pohyb:

- Sedavý způsob života
- Automobilová doprava
- Nedostatek pohybu
- Onemocnění pohybového aparátu
- Absence sociálního kontaktu
-

Příjem většího množství kalorií než je jejich výdej

Strava

„Junk food“ – málo výživných látek a vitamínů, nadměra soli, cukru, mouky a tuku (bílé jedy)

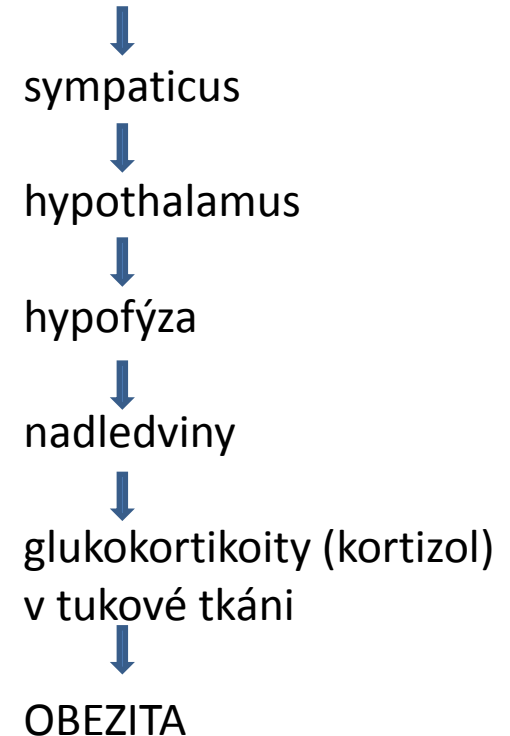
Western diet – šíření fastfood jídla i do rozvojových zemí

Nutrigenetika

Nutrigenomika

Stres: Eustres x Disstres

Aktivace dráhy:



Etnicita

- Studie v USA, UK a Japonsku
- Rozdíly v BMI a % tuku v těle
- Různá etnika (Afroameričané, Euroameričané, Hispánci, J a Z Asiaté) mají různý výskyt obezity i metabolického syndromu
- Rozdíly mohou pramenit z odlišného genetického základu ale i ze sociokulturního zázemí

Evoluční význam ukládání tuku

- U přírodních národů je obezita vzácná
- V minulosti ukládání tuků poskytovalo selekční výhodu
- Teorie „šetrných genů“
- Teorie „Life history“
- Zásobárna energie pro:

Hladovění

Nečekané události

Adaptace na chlad

Růst

Energie pro vývoj mozku

Reprodukce

Imunita

Psychosociální stres

Adaptace na malárii