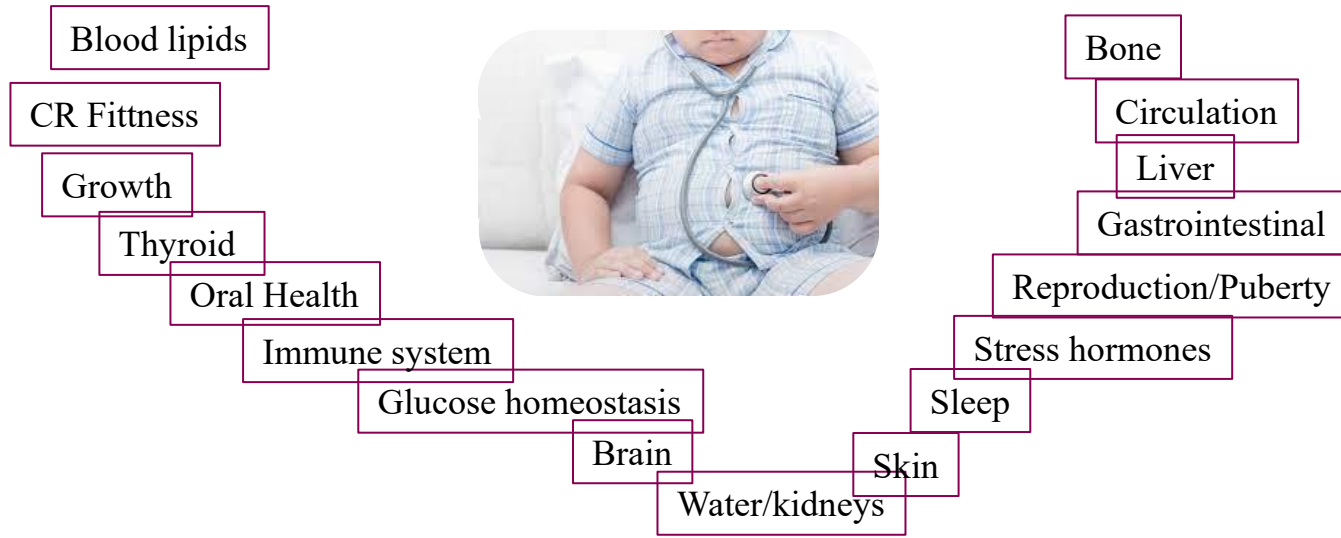


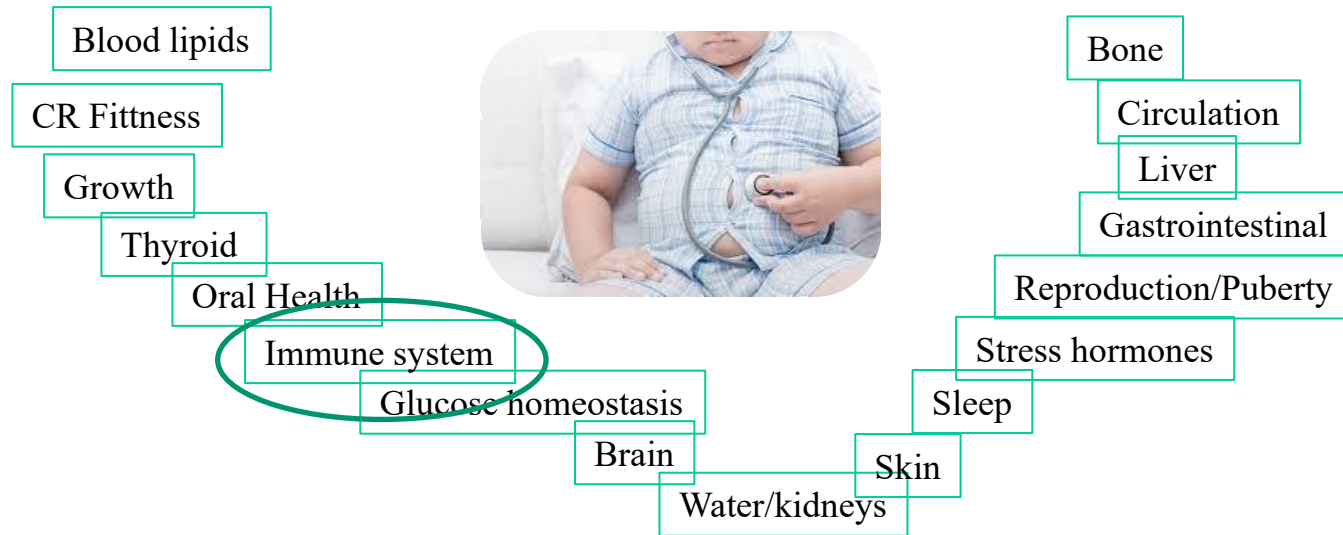
Barnobesitas och  
autoimmunitet  
Borisdagen  
2023 10 19

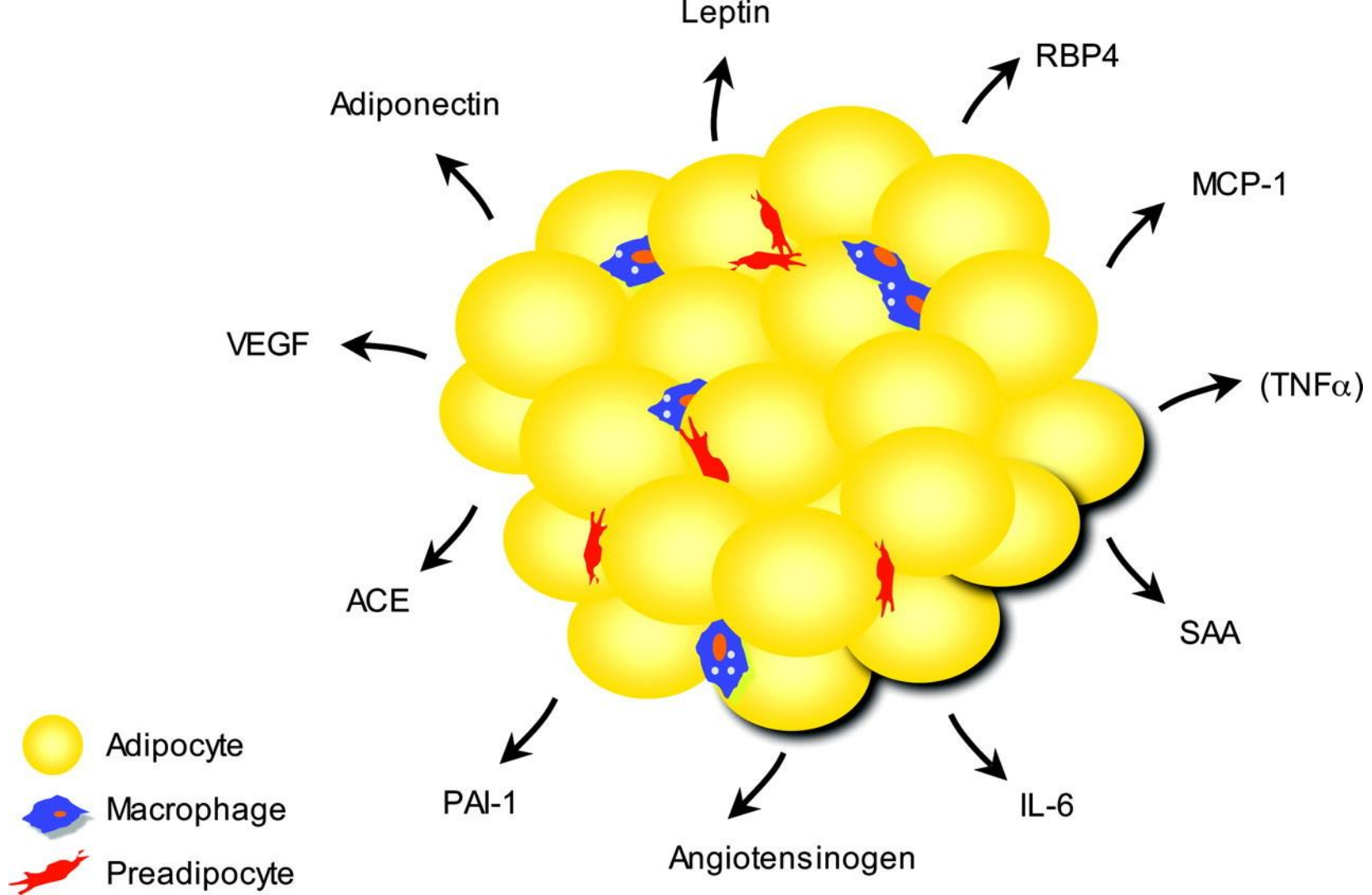
Claude Marcus

## Short-term effects of obesity during childhood: Obesity affects all systems in the body



## Short-term effects of obesity during childhood: Obesity affects all systems in the body

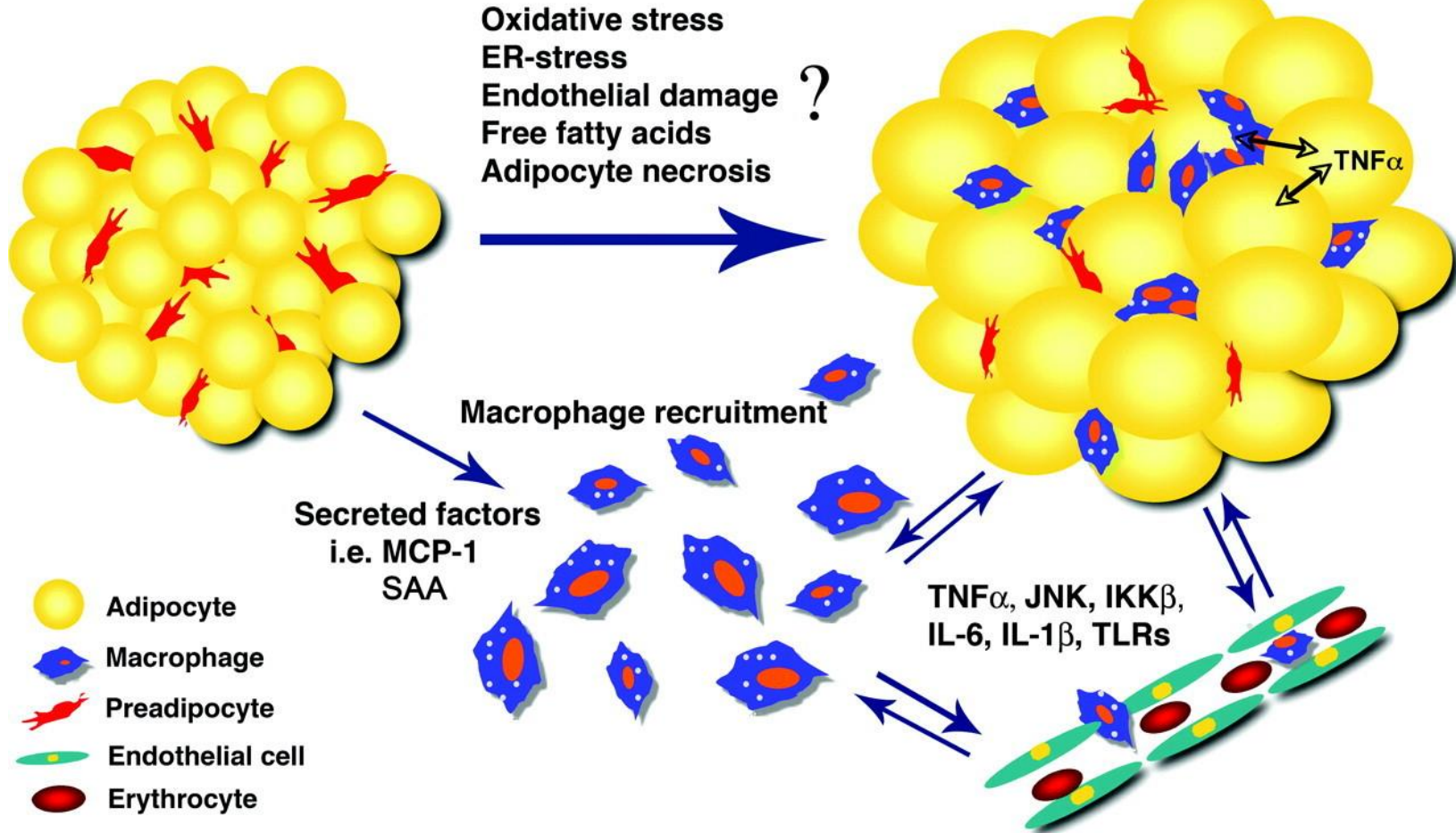




**Weight gain**



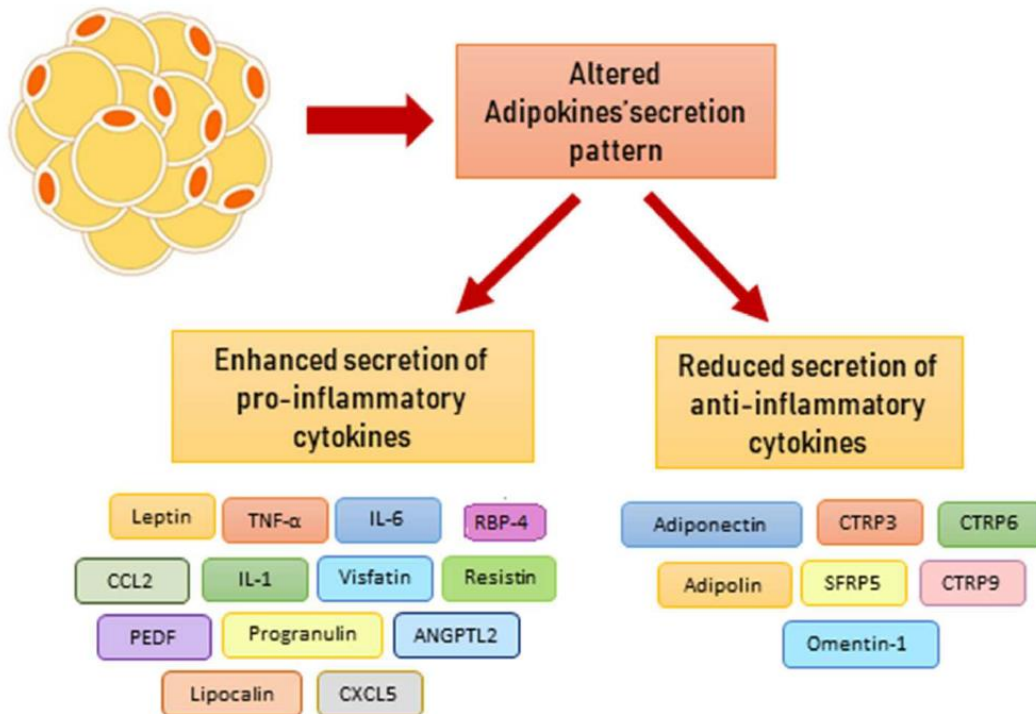
**Adipose tissue inflammation  
Insulin resistance**



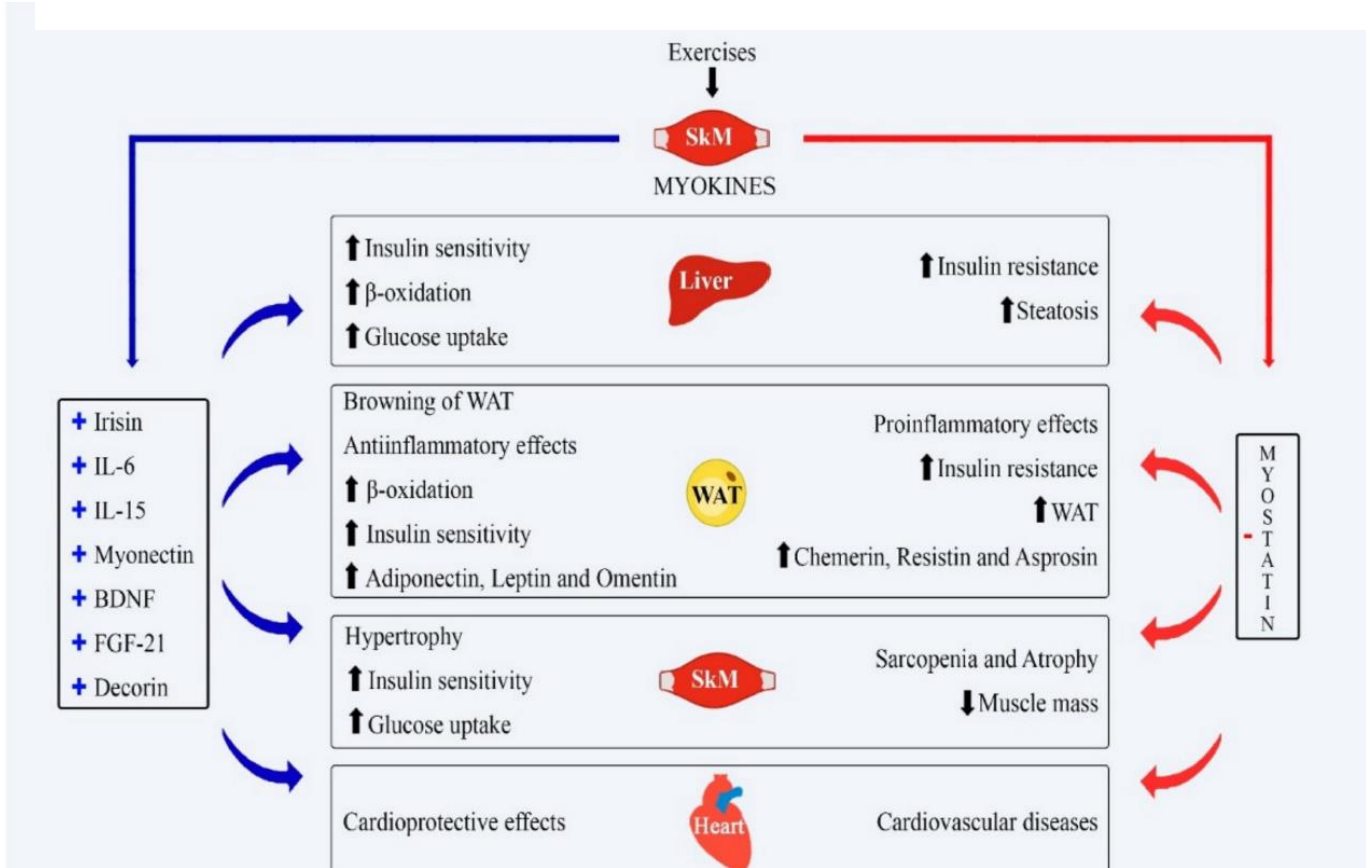
# Adipokines

- Leptin
  - Adiponectin
  - Resistin
  - IL-6
  - Asprosin
  - Chemerin
  - Omentin
  - FGF-21
  - SFRP5
  - Lipocalin2
  - VSPIN
  - ZAG
  - Visfatin
  - Fetuin-A
  - Nesfatin-1
  - Progranulin
  - WISP1
  - FAM19A5
  - CTRPs
  - Sparc
  - FSTL1
-

## Hypertrophic/Dysfunctional white adipose tissue



# Effects of myokines and exercise

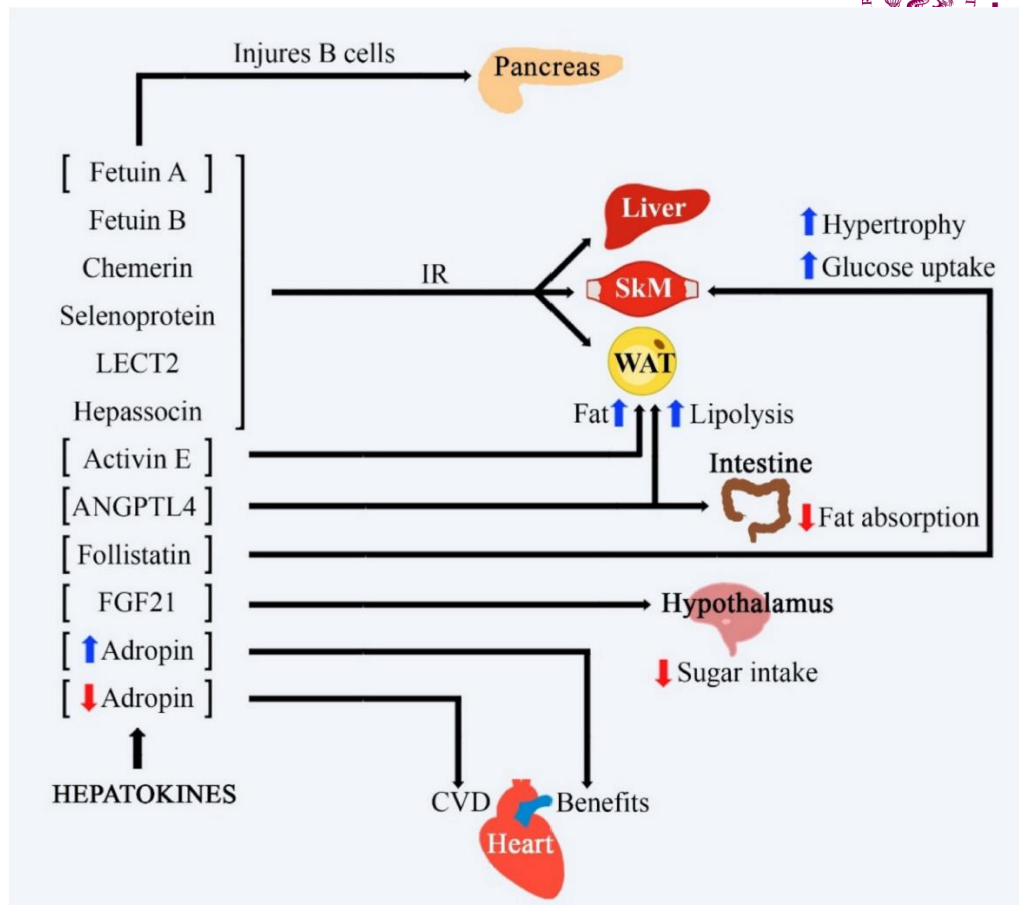





# Immune system and cancer development

- Natural killer (NK) cells are able to kill transformed cells without prior sensitization thus providing antitumor immunity.
- Studies in children have suggested that NK cells from obese children are functionally deficient.
- This may lead to a suppression of antitumor immunity as early as during childhood, many years before the development of cancer.
- There is a strong association between higher body mass index (BMI) during childhood and adolescence and increased risk for several malignancies in adulthood, including leukemia, Hodgkin's disease, colorectal cancer, and breast cancer.

# Hepatokines modes of action



**ANTIINFLAMMATORY  
ORGANOKINES**




**Liver**

HEPATOKINES

FGF21

Follistatin

↑ Adropin



**SkM**

MYOKINES


Irisin

IL-6

IL-15

Myonectin

BDNF




**WAT**

ADIPOKINES

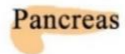
Adiponectin

Leptin

Omentin



PHYSICAL  
EXERCISES




**Pancreas**

IL-6: ↑ Insulin secretion  
 Fetuin A: Injures β-cells

---

Myonectin: ↑ Lipolysis  
 IL-15: ↑ Glucose uptake  
 Adiponectin: ↓ Gluconeogenesis  
               ↓ Lipogenesis  
               ↑ Fatty acid oxidation  
               ↑ Glucose uptake


Myostatin: ↑ Lipid accumulation  
 Hepatokines: ↑ IR  
 Asprosin: ↑ Glycogenesis  
 Chemerin: ↑ IR  
 Resistin: ↑ IR



**Liver**

Leptin: ↑ Glucose uptake and FFA Oxidation


---



**Heart**


Myokines: Cardioprotective effects  
 ↑ Adropin: Benefits  
 Omentin: Anti-atherosclerotic  
 ↓ Adropin: CVD

---



**SkM**


Irisin and BDNF: ↑ Insulin sensitivity  
 Follistatin: ↑ Hypertrophy  
 Adiponectin: ↑ Fatty acid oxidation  
               ↑ Glucose uptake  
 Leptin: ↓ Lipid accumulation  
       ↑ Fatty acid oxidation



**Hypothalamus**

IL-6: ↓ Appetite  
 BDNF: ↑ Memory  
 FGF21: ↓ Sugar intake  
 Leptin: ⊗ Appetite  
       ⊕ Metabolism  
 Asprosin: ↑ Sugar intake


---



**WAT**

Irisin and FGF21: Browning of WAT  
 Irisin and BDNF: ↑ Insulin sensitivity  
 Irisin: Antinflammatory effects  
 Myonectin: ↑ Lipolysis  
 IL-15: ↓ Fat  
 Hepatokines: ↑ IR  
 Asprosin: ↑ Fat  
 Chemerin and Resistin: ↑ IR  
 Myostatin: ↑ Proinflammatory effects  
 Myostatin: ↑ Fat

**PROINFLAMMATORY  
ORGANOKINES**



**Liver**

HEPATOKINES

Fetuin A


Fetuin B

Selenoprotein


LECT2

Hepassocin

↓ Adropin




**OBESITY  
AND  
SEDENTARY  
LIFESTYLE**



**SkM**

MYOKINES

Myostatin



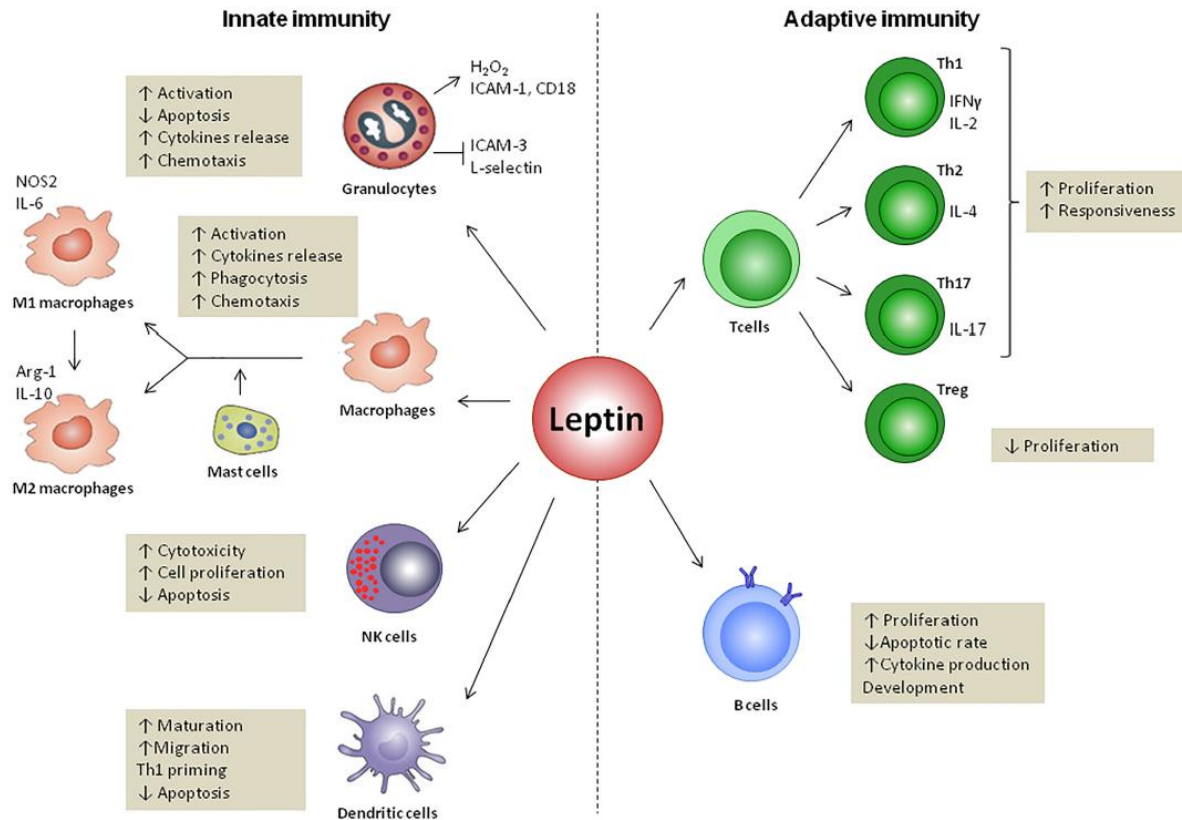
**WAT**

ADIPOKINES

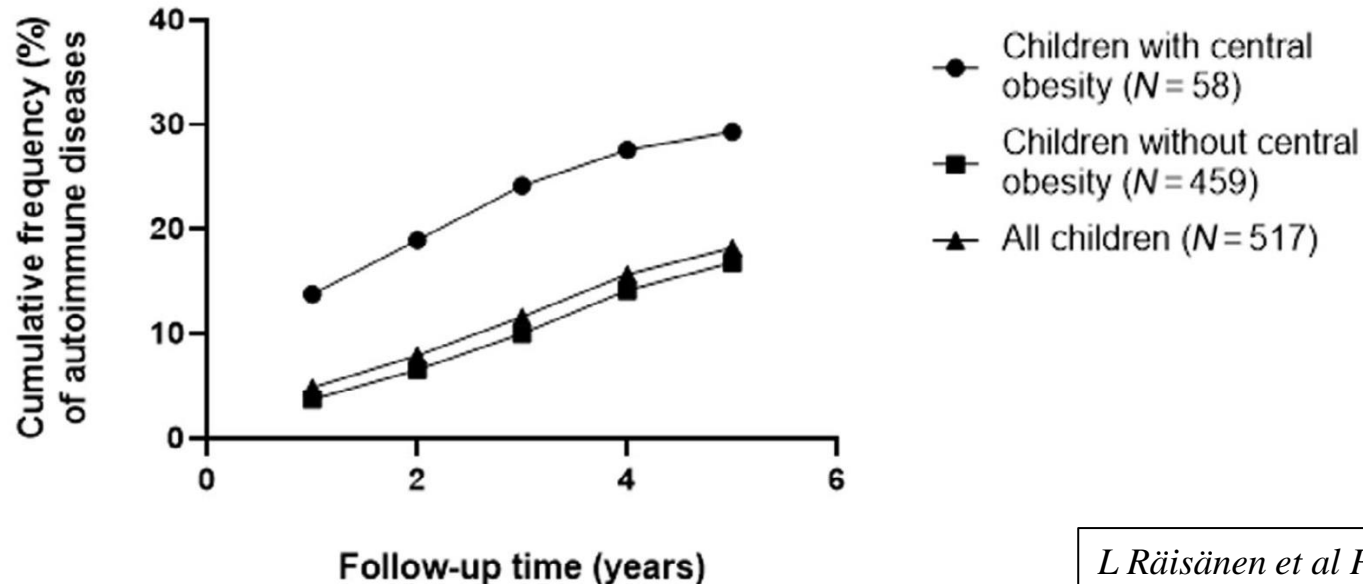
Resistin

Chemerin

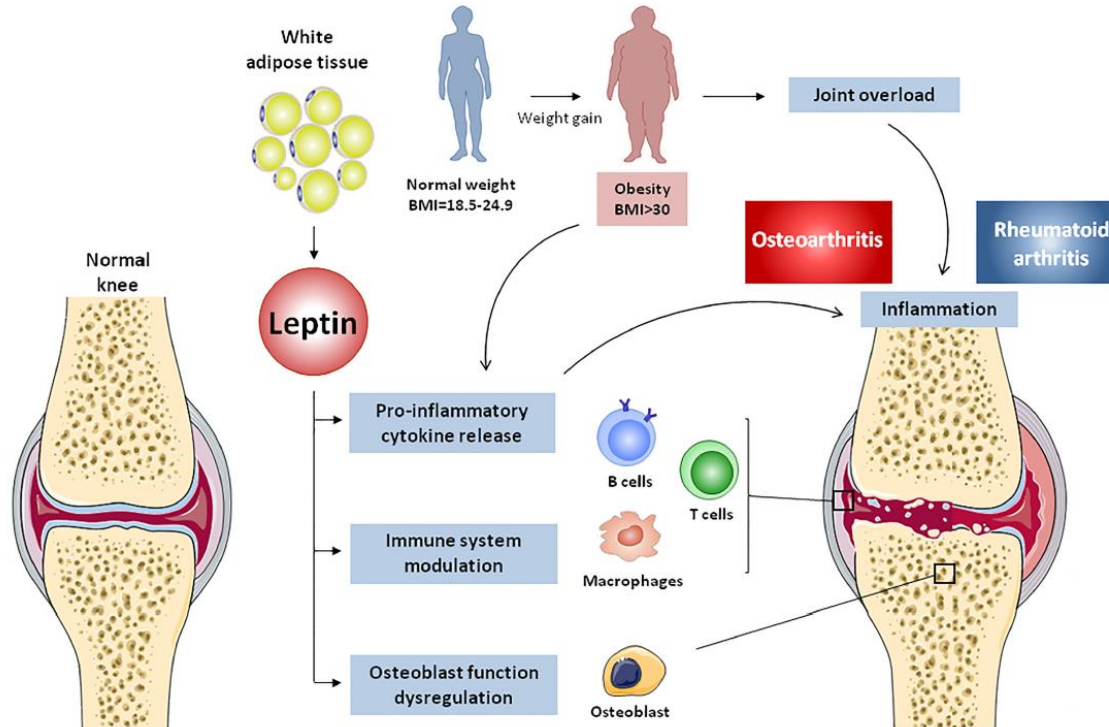
Asprosin



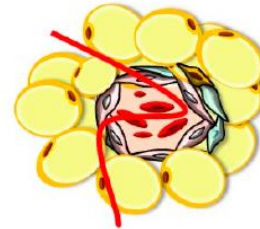
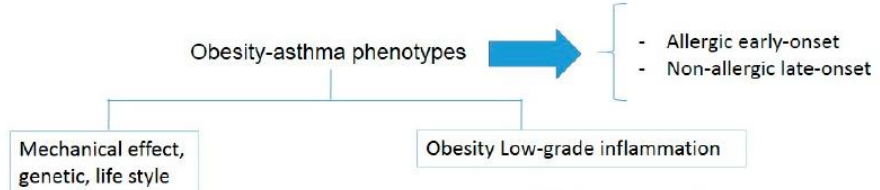
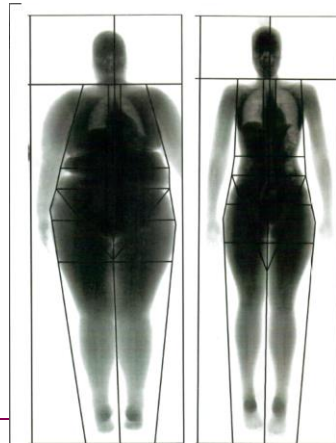
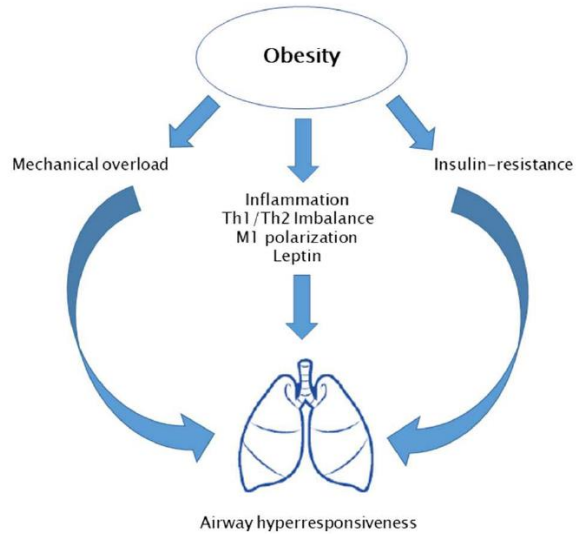
# Obesitas från 11 år dubblar risken för autoimmun sjukdom (diabetes, artrit, IBD, tyreoidit) före 19 åå. Kost och övervikt påverkar inte.



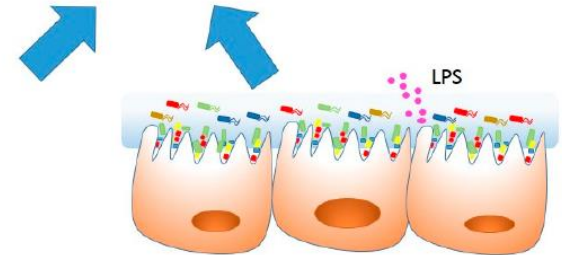
# Obesity and arthritis



# Barnobesitas och astma



**Adipose tissue:** cytokines and adipokines

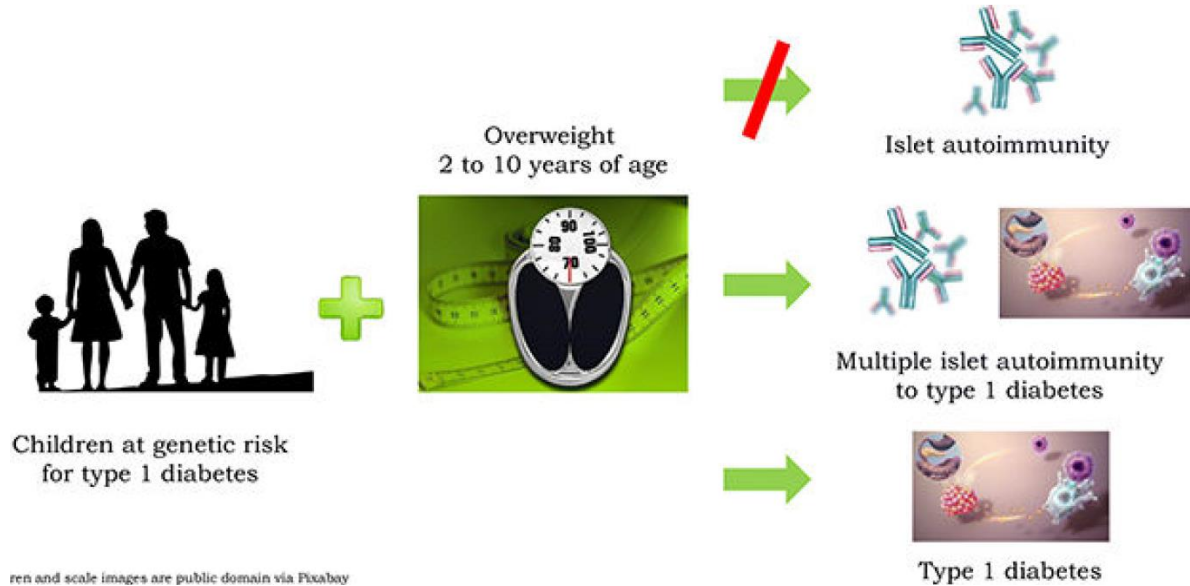


**Gut microbiota:** SCFA, bile acids and LPS exposure

# Övervikt och obesitas ökar risken att utveckla typ 1 diabetes bland barn 2-10 år med genetisk risk

(Nucci AM et al Diabetologia 2021)

- Barn till förstagrads släktingar med T1D och högrisk HLA följs från födelsen
- 28% utvecklade övervikt/obesitas
- Ingen ökning av ö-cells antikroppar bland barn med öv/obesitas
- Andelen med typ 1 diabetes dubbelt så hög bland dem med öv/obesitas





# Genetisk risk för obesitas ökar risk för tidigt insjuknande i Typ 1 diabetes *(JC Censin et al, Plos Med 2017)*

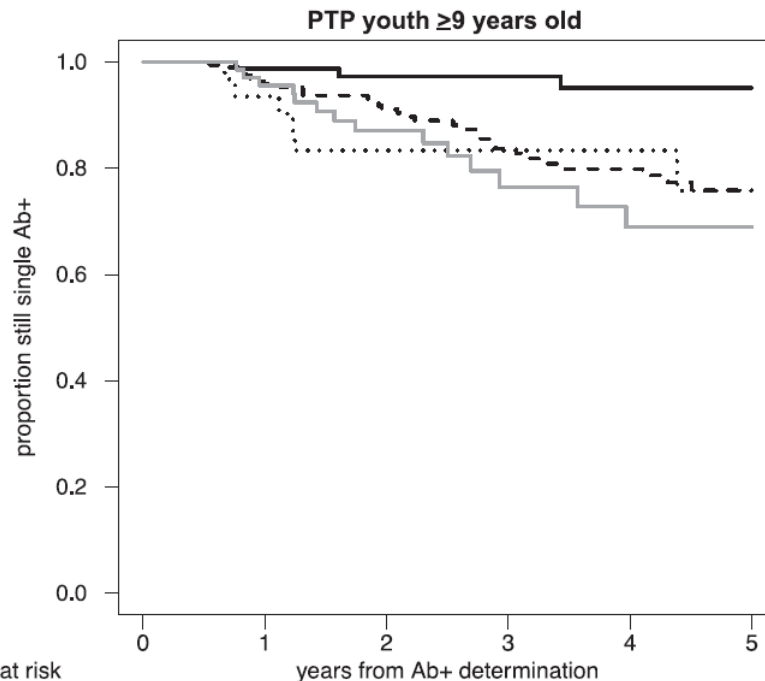
- Är de genetiska varianter som är associerade med ökat BMI i barndomen associerade till T1D risk?
  - DNA från 5,913 individer med T1D och 8,828 kontroller studerades med avseende på 23 genvarianter kopplade till obesitas
  - Medelålder vid diabetesinsjuknande 8 år
  - Den genetiskt predicerade ökningen av BMI med en SD i barndomen var associerad med 32% ökad risk för T1D
-

## Fler med insulinresistens och obesitas utvecklar T1D med bara en ö-cells antikropp *(MJ Redondo JCEM 2020)*

- Vad skiljer de barn som utvecklar T1D med endast en ö-cells antikropp från barn med multipla antikroppar?
  - Barn med en Ak var äldre, mer insulinresistenta och mer obesa
-

# Barn med övervikt/obesitas får snabbare fler ö-cells Ak bland dem med lågrisk HLA *(C Ferrara-Cook Diabetes Care 2020)*

- 700 barn med ö-cells Ak följdes prospektivt
- ÖV/Obesitas var inte kopplat till progress generellt
- Bland barn med lågrisk HLA och ålder >9 år ökade ÖV/Obesitas risken att utveckla fler autoantikroppar



ceBMI <0, not DR3 or DR4	86	77	60	50	42	24
ceBMI <0, DR3 and/or DR4	203	185	134	92	71	43
ceBMI $\geq 0$ , not DR3 or DR4	32	29	19	13	11	8
ceBMI $\geq 0$ , DR3 and/or DR4	70	63	41	25	18	10

# Även vi..

*Int J Obes (Lond)*. 2012 May ; 36(5): 718–724. doi:10.1038/ijo.2011.122.

## Low risk HLA-DQ and increased body mass index in newly diagnosed type 1 diabetes children in the Better Diabetes Diagnosis study in Sweden

A Carlsson, MD PhD<sup>1,\*</sup>, I Kockum, PhD<sup>2,\*</sup>, B Lindblad, MD PhD<sup>3</sup>, L Engleson, MD<sup>1</sup>, A Nilsson, MSc<sup>4</sup>, G Forsander, MD PhD<sup>3</sup>, A-K Karlsson<sup>3</sup>, A Kernell, MD PhD<sup>5,†</sup>, J Ludvigsson, MD PhD<sup>6</sup>, C Marcus, MD PhD<sup>7</sup>, I Zachrisson, MD PhD<sup>8</sup>, S-A Ivarsson, MD PhD<sup>9</sup>, and Å Lernmark, PhD<sup>4</sup> for the Swedish Better Diabetes Diagnosis (BDD) Study Group<sup>\*\*</sup>

---

..men vi kunde inte tolka fyndet

# Pediatric obesity increases MS risk 2-3 times

## Mechanisms:

- **Nutrition**
  - Antioxidants
  - Vit D
  - Vit B12
- **Hormone levels**
  - Leptin and altered BBB
  - Adiponectin
  - Resistin
- **The microbiome**
  - Low levels of Firmicutes in mS
  - Fusobacteria increase relaps risk



Inflammation and immune system activation

# Oral ohälsa bidrar

- Adolescents with obesity and pathological periodontal pockets had
  - higher diastolic blood pressure (P = 0.008)
  - higher levels of Interleukin (IL)-6 (P < 0.001)
  - Leptin (P = 0.018)
  - Macrophage Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) (P = 0.049)

- Tidig utveckling av obesitas i barndomen ökar risken för inflammatoriska och autoimmuna sjukdomar
  - Viktnedgång minskar den kroniska inflammationen som obesitas orsakar
  - Sannolikt har tidig behandling gynnsam effekt på inflammatoriska sjukdomar orsakade av obesitas vilket styrker att behandling bör sättas in tidigt
  - Men det är ännu oklart i vilken utsträckning tidig behandling kan eliminera risken och hur tidigt man behöver behandla för att få en effekt
-

**Tack!**