

Pretilost kao rizični čimbenik za kronične bolesti

Matić, Magdalena

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:589935>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO- MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

Pretilost kao rizični čimbenik za
kronične bolesti
Obesity as a risk factor for chronic
diseases

SEMINARSKI RAD

Magdalena Matić
Preddiplomski studij Biologije
(Undergraduate Study of Biology)
Mentor: prof. dr. sc. Nada Oršolić
Zagreb, 2019.

SADRŽAJ

UVOD	3
ADIPOZNO TKIVO U ZDRAVLJU I BOLESTI.....	5
ADIPOKINI	8
OTPORNOST NA INZULIN	12
ATEROGENA DISLIPIDEMIJA	16
BOLEST MASNE JETRE	20
UPALA MIŠIĆA I KOSTIJU	23
KRONIČNA BOLEST BUBREGA.....	26
MIKROBIOTA CRIJEVA.....	29
OSTALI POREMEĆAJI.....	32
Poremećaji vida	32
Poremećaji reproduktivnog zdravlja u žena	32
Starenje stanica	33
Rak.....	33
PREVENCIJA I LIJEČENJE.....	34
ZAKLJUČAK	40
SAŽETAK.....	41
SUMMARY	42
LITERATURA.....	43

UVOD

Energija se općenito definira kao sposobnost nekog sustava da obavi rad. Prisutna je u mnogo oblika, a ljudi se njome opskrbljuju putem konzumacije hrane. Energija se u organizmu pohranjuje u obliku C-H veza ugljikohidrata, bjelančevina, lipida i alkohola, a oksidacijom tih veza nastaju molekule bogate energijom kao što su adenzin-trifosfat (ATP, engl. *adenosine triphosphate*) i kreatin-fosfat. Njihovom razgradnjom omogućeno je odvijanje bazalnog metabolizma (nužan za osnovne fiziološke funkcije u organizmu, npr. disanje, održavanje tjelesne temperature), ali i tzv. radnog metabolizma (fizička aktivnost). Također, dio kemijske energije prelazi u toplinsku energiju, a preostali višak se pohranjuje u obliku adipoznog (masnog) tkiva (Ahima, 2010). Da postoji poveznica između količine unesene energije i njezine potrošnje (regulacija tjelesne težine u stanju homeostaze) dokazuju brojna opažanja temeljena na smanjenju učinka pretilosti restriktivnim dijetama ili kirurškim zahvatima, gdje se tjelesna masa nakon nekog vremena vraća na početnu vrijednost (Faust i sur., 1977; Harris i sur., 1986). Adipozno tkivo (AT, engl. *adipose tissue*) je spremište energije, ali i aktivni endokrini organ (posebno značajno u visceralnoj šupljini). Sačinjeno je od adipocita (masnih stanica) uz fibroblaste, fibroblastne preadipocite, endotelne stanice i imunostane stanice. U adipocitima se pohranjuju slobodne masne kiseline, ali i sintetiziraju masne kiseline *de novo* (Marseglia i sur., 2015).

Pretilost se javlja kao kronična upala AT niskog intenziteta uz trajno povećan oksidativni stres. Ovo stanje posljedica je aktivacije urođene imunosti unutar AT koje potiče pro-upalno stanje i oksidativni stres (Marseglia i sur., 2015), a nakon toga slijedi aktivacija stečene imunosti. Posljedica je zasebnog djelovanja ili međureakcije genskih i okolišnih čimbenika, što se odražava na homeostazu i apetit, proizvodnju i razvoj masnih stanica, itd. Međutim, posljedice poremećaja u razgradnji i sintezi spremišnih molekula poput glukoze, masnih kiselina i aminokiselina u metabolizmu uvijek rezultiraju prekomjernim nakupljanjem lipida koji su glavna energetska rezerva tijela (Ahima, 2010). Općenito, međureakcija geni-okoliš znači reagiranje genetički osjetljivih pojedinaca na okoliš u kojem su povećane dostupnost i učestalost konzumiranja ukusne hrane bogate energijom (tzv. neuravnotežena prehrana) uz nedovoljnu potrošnju energije („sedentaran“ način života, manjak fizičke aktivnosti i sl.) (Ogden i sur., 2007).

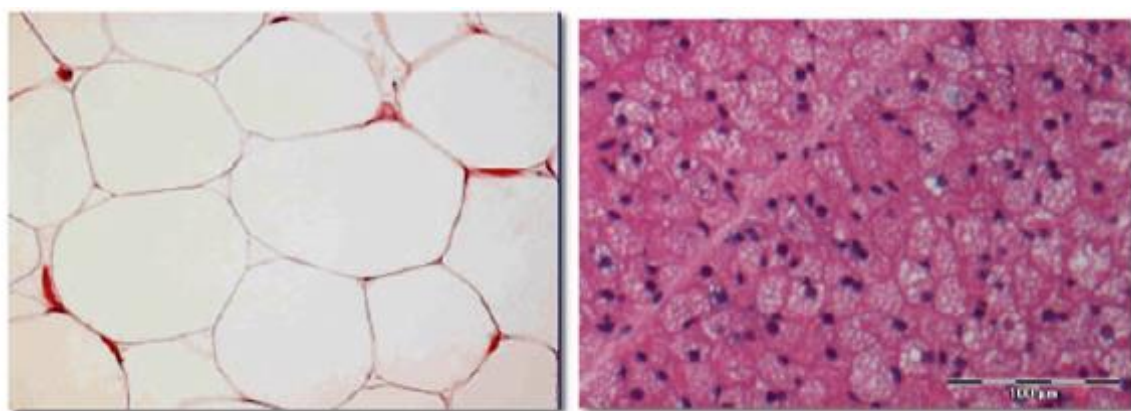
Od samih početaka čovječanstva, pothranjenost je uvelike regulirala brojnost ljudske populacije. Međutim, u posljednjih nekoliko desetljeća, učinci pothranjenosti (danas

lokalizirani) zasjenjeni su pretilošću koja se u današnje vrijeme smatra najvećom globalnom epidemijom. Tehnološkim naprecima 18. stoljeća povećana je prosječna opskrba hranom po kućanstvu (hrana je postala jeftinija i lakše dostupna), kao i njena kvaliteta i raznolikost. S obzirom na to da je tijekom povijesti većinom vladala nestašica hrane, čak i u područjima umjetnosti i medicine tada dolaze do izražaja pozitivne konotacije vezane za pojam debljine, a koje su bile u potpunosti suprotne tadašnjem mišljenju širih masa o pothranjenosti. Tek u drugoj polovici 19. stoljeća masno tkivo počinje biti stigmatizirano iz estetskih razloga, a u 20. stoljeću prepoznata je njegova povezanost s povećanom smrtnošću (Eknoyan, 2006). U zemljama s niskim i srednjim dohotkom ovakve promjene pridonose paradoksalnoj koegzistenciji pretilosti i pothranjenosti u istoj populaciji, dok pretilost slijedi trend porasta (Hu, 2008). Epidemija pretilosti najprije je započela u SAD-u i zemljama sličnog stupnja industrijalizacije, a tek nakon toga se širi na zemlje u razvoju, a posebno njihova urbana područja. Primjerice, podaci anketa provedenih u Velikoj Britaniji 1980. godine prikazuju utrostručenje učestalosti pretilosti među odraslima sa sličnim porastom pretilosti u djetinjstvu (Rennie i Jebb, 2005).

O uhranjenosti (ili količini adipoznoga tkiva) može se saznati iz podatka o Indeksu tjelesne mase (BMI, engl. *body mass index*) – masa u kilogramima podijeljena visinom u metrima kvadratnima. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO, engl. *World Health Organization*), primjerice, prekomjerna težina podrazumijeva BMI jednak ili veći od 25 kg/m², a pretilost BMI jednak ili veći od 30 kg/m². Rasponi za BMI klasifikaciju uhranjenosti u kategorije (npr. prekomjerna težina, pretilost, rizik od prekomjerne tjelesne težine, itd.) često je specifična za određenu državu, a ona se također razlikuje za odrasle osobe u odnosu na djecu (Ogden i sur., 2007). Prekomjerna tjelesna težina povezana je s povećanom učestalošću brojnih kroničnih bolesti unutar organskih sustava, a neke od njih su dijabetes, kardiovaskularne bolesti, bolesti masne jetre, bolesti bubrega, karcinom, itd. Također, njome se povećava smrtnost raznolikih uzroka.

ADIPOZNO TKIVO U ZDRAVLJU I BOLESTI

AT prekomjernom tjelesnom težinom raste na dva načina, hiperplazijom i hipertrofijom, uz osnovni uvjet – višak energije (te potreba za skladištenjem). Hiperplazija znači povećanje broja stanica, a hipertrofija povećanje volumena stanica. Kapacitet masnog tkiva može se prekoračiti tijekom dugotrajne prekomjerne prehrane, što rezultira „prelijevanjem“ lipida iz masnog tkiva i njihovim patološkim nakupljanjem unutar drugih glavnih metaboličkih organa (Lee i sur., 2014). Također, ono je prisutno u dva oblika – kao smeđe adipozno tkivo (BAT, engl. *brown adipose tissue*) i bijelo adipozno tkivo (WAT, engl. *white adipose tissue*) (Trayhurn i Wood, 2004; Marseglia i sur, 2015). WAT je glavno skladište energije i mjesto oslobađanja slobodnih masnih kiselina za sisavce i ptice (Trayhurn i Wood, 2004), a BAT ima ulogu u rasipanju energije prilikom uobičajenog održavanja tjelesne temperature (tzv. „nedrhtava“ termoregulacija) (Ahima, 2010). To se odvija rasipanjem protonskog gradijenta pomoću nesparivog proteina (UCP, engl. *uncoupling protein*) koji se nalazi na unutarnjoj membrani mitohondrija, čime se energija oslobađa u obliku topline, a to rezultira održavanjem tjelesne temperature (McMurray i sur., 2016). Zanimljiv je mehanizam negativne povratne sprege na ovome primjeru gdje reaktivne kisikove vrste (ROS, engl. *reactive oxygen species*) i njihovi produkti uslijed povećanja oksidativnog stresa aktiviraju UCPs te se tako smanjuje membranski potencijal i sintezu ROS. Također, BAT je za razliku od WAT smečkaste boje, gušće i većeg stupnja vakuolizacije (**Slika 1.**) Nadalje, povećano nastajanje ROS prilikom upale (pretilosti) potiče promjenu fenotipa BAT u WAT (nakon ponovnog uspostavljanja homeostaze događa se suprotno), odnosno diferencijaciju preadipocita i adipogenezu, kao i gubitak sposobnosti termoregulacije (Alcalá i sur., 2019).

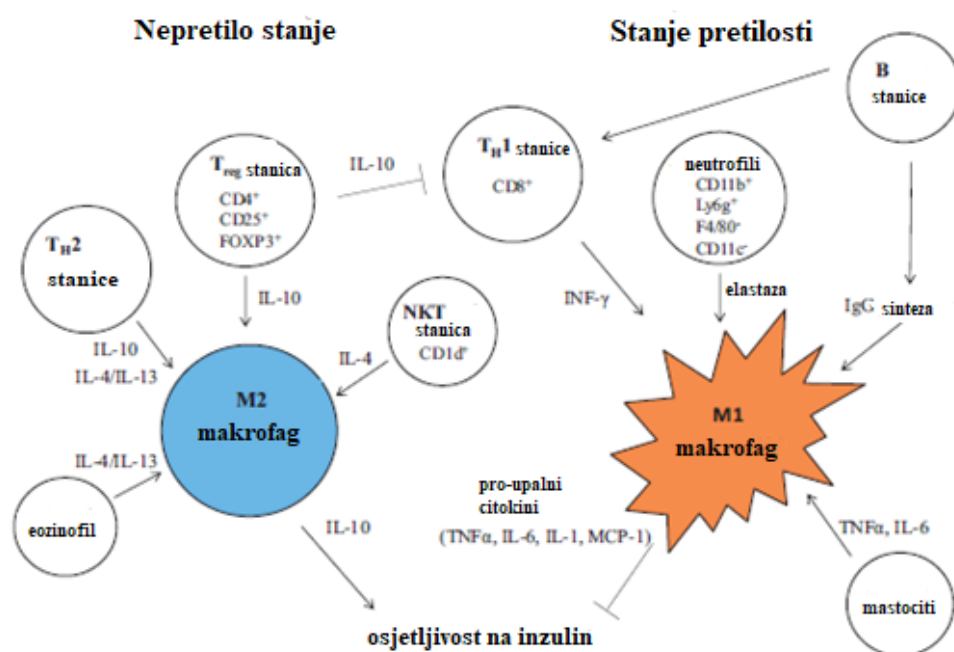


Slika 1. Bijelo adipozno tkivo (lijevo) i smeđe adipozno tkivo (desno) obojeni hematoksilin-eozin (HE) bojom; slika je preuzeta iz Ahima, R. S. (Ed.). (2010). *Metabolic basis of obesity*. Springer Science & Business Media.

WAT ima vlastitu populaciju tkivnih makrofaga, tj. makrofaga adipoznoga tkiva (ATM, engl. *adipose tissue macrophages*) (Weisberg i sur., 2003). Međutim, tijekom upalnog stanja događa se infiltracija dodatnih makrofaga u AT (i jetri) – brojnost im se poveća za 14-30%. Infiltrirani makrofazi fagocitiraju lipide i na taj način onemogućavaju lipolizu. Aktivacija makrofaga odvija se prijelazima kroz dva polarizacijska stanja. Prema tome, mogu se podijeliti u pro-upalne (M1) makrofage i anti-upalne (M2) makrofage. Polarizacija M1/M2 kontrolirana je trenutnim potrebama organizma za obranom (lokalnim okolišnim uvjetima), odnosno, drugim imunosnim stanicama koje su uz makrofage prisutne, a koje se prilikom upale aktiviraju i mijenja im se brojnost. Tipične stanice u upalnim tkivima zbog pretilosti su T-stanice, B-stanice, eozinofili, neutrofili, mastociti i NK-stanice ili stanice ubojice (NK, engl. *natural killer*) (Tateya i sur., 2013). Navedeni tipovi stanica potiču polarizaciju makrofaga u određenom smjeru lučenjem niskomolekularnih proteina, tzv. citokina. Citokini se razlikuju ovisno o imunosnim stanicama koje ih luče (čija brojnost i aktivnost ovisi o tome je li stanje upalno ili nije) te u upalnom stanju potiču polarizaciju makrofaga u smjeru povećanja broja M1 makrofaga (tzv. pro-upalni citokini), a u zdravlju u smjeru povećanja broja M2 makrofaga (tzv. anti-upalni citokini). Slični prethodno spomenutim citokinima su i kemokini, ali još manje molekulske mase čija je uloga kemotaksija tijekom homeostatskih uvjeta ili upale. Jedan od važnijih je MCP-1, ključan u infiltriranju makrofaga u AT i jetru, gdje za upale dolazi do pojačane ekspresije ovoga čimbenika. Odnosno, povećani adipociti sekrecijom MCP-1 čimbenika kemijski privlače okolne monocite iz cirkulacije u AT, potičući tako razvoj upalnih karakteristika AT. Monociti zatim diferenciraju u makrofage koji luče dodatne pro-upalne citokine, što dovodi do upale višeg stupnja. Prema tome, višak AT u tijelu predstavlja izvor pro-upalnih citokina (Tateya i sur., 2013).

U stanju homeostaze, T-stanice koje su zastupljene su T_H2 stanice (nositelji humoralne stečene imunosti; koče staničnu imunost), T_{reg} stanice i NK stanice. Zajedno s eozinofilima, one potiču aktivnost M2 makrofaga tako što luče tzv. anti-upalne citokine – interleukine: IL-4, IL-10 i IL-13. Kako pretilost napreduje, mijenja se aktivnost i brojnost imunosnih stanica. S obzirom na to, brojnost T_H2 i T_{reg} stanica pada, dok, s druge strane, brojnost T_H1 stanica (nositelji stanične imunosti) i B-stanica raste (B-stanice aktiviraju druge T-stanice). Uz njih, neutrofili i mastociti luče čimbenike tumorske nekroze (TNF, engl. *tumor necrosis factor*), interferone γ (IFN- γ), IL-6, imunoglobulin G (IgG) (Tateya i sur., 2013). Svime time, posljedično se povećava aktivnost M1 makrofaga (**Slika 2.**). Signal za aktivaciju M1 makrofaga su i slobodne masne kiseline (FFA, engl. *free fatty acid*) koje sekrecijom napuštaju

hipertrofirane adipocite. Za pretilosti raste brojnost T-stanica ($CD4^+$ i $CD8^+$). Upravo diferencijacijom iz $CD4^+$ limfocita nastaju tzv. pomoćni limfociti (T_H linija) nakon izlaganja antigenu, kao odgovor na signale i citokine koji potječu od stanica za predočavanje antigena (APC, engl. *antigen presenting cells*) te na citokine prisutne u mikrookolišu. Primjerice, da bi se dogodila diferencijacija u T_H1 -stanicu, nužni su IL-12, IL-18, IL-27, dok je za diferencijaciju u T_H2 -stanicu nužan IL-4 (u oba slučaja nužna je aktivacija specifičnih transkripcijskih čimbenika). S druge strane, dok je prisutna homeostaza, među T-stanicama najbrojnije su regulatorne T-stanice (T_{reg} , engl. *regulatory T-cells*) i $CD4^+$ pomoćničke T-stanice (Tateya i sur., 2013).



Slika 2. Kontrola M1/M2 polarizacije susjednim imunskim stanicama; slika je preuzeta i prilagođena iz Tateya, S., Kim, F., & Tamori, Y. (2013). Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Frontiers in endocrinology*, 4, 93.

ADIPOKINI

Osim što skladišti lipide, s obzirom da je endokrini organ, iz AT se luče biološki aktivne molekule - hormoni ili adipokini (proteini sekretirani iz AT), što ima učinke na metabolizam lipida, osjetljivost na inzulin, regulaciju krvnog tlaka, sintezu krvnih žila (angiogeneza), itd. Ugrubo ih se može podijeliti na one koji su uključeni u upalne procese te one koji sudjeluju u odgovoru u akutnoj fazi upale. Međutim, samo neki od proteina akutne faze (engl. *acute-phase proteins*) su i adipokini. Nadalje, prema ulozi ih se može podijeliti na klasične citokine, čimbenike rasta, proteine vaskularne hemostaze (koagulacija), regulatore krvnog tlaka, regulatore lipidnog metabolizma, regulatore homeostaze glukoze, regulatore angiogeneze, proteine akutne faze upale i odgovora na stres (Trayhurn i Wood, 2004). Ovako velik broj skupina adipokina moguć je upravo zato što je WAT povezano s mnogim tkivima i organima – npr. povezanost adipocita i mozga preko leptina i simpatikusa). Također, oni potiču nastanak ROS, ali i povećavaju proizvodnju novih adipokina (Marseglia i sur., 2015).

Među citokinima, najznačajniji, pro-upalni su TNF- α , IL-1 β i IL-6. TNF- α je ključan među citokinima za upalni odgovor, povećanje aktivnosti imunskih stanica, apoptozu adipocita, lipidni metabolizam, povećanje jetrene lipogeneze, inzulinsku signalizaciju te povećanje ROS tako što povećava međureakcije elektrona s molekularnim kisikom, zbog čega nastaju superoksidni anioni koji oštećuju organske molekule. Općenito, ROS za AT nanose veliku oštećenja smanjivanjem izvora antioksidanasa – kako potrošnjom antioksidanasa - npr. vitamini A, E i C, β -karoten, tako i smanjenjem broja slobodnih enzima: superoksid-dismutaza (SOD, engl. *superoxide dismutase*), glutation-peroksidaza (GPx, engl. *glutathione peroxidase*) i katalaza (CAT, engl. *catalase*) što je nužno za njihovu neutralizaciju, ali i vodi nastanku mnogih bolesti (Marseglia i sur., 2015). Ovaj citokin luči se iz makrofaga i NK-stanica. U pretilosti, razina serumskog TNF- α raste, a gubitkom tjelesne mase se smanjuje. TNF- α je također regulator produkcije nekih citokina i drugih adipokina (Trayhurn i Wood, 2004), npr. ključni je regulator sinteze IL-6, haptoglobina i čimbenika rasta živaca (NGF, engl. *nerve growth factor*). Potiče tako sustavni odgovor u akutnoj fazi upale lučenjem pro-upalnog IL-6 te smanjenjem razine anti-upalnih citokina, npr. adiponektina (Marseglia i sur., 2015).

IL-6 luče adipociti, endotelne stanice, β -stanice gušterače, makrofazi i monociti, a važni su za održavanje homeostaze, regulaciju upala, prijelaz iz akutne u kroničnu upalu, sintezu pro-upalnih citokina, smanjene tolerancije na povećanu razinu glukoze, dijabetes, visok krvni tlak i pretilost. Visceralno AT otpušta dva-tri puta više IL-6 nego potkožno AT (Curti i sur., 2011)

te je u okviru pretilosti značajan za potiskivanje aktivnosti lipoprotein-lipaze te kontrolu apetita i unosa energije na razini hipotalamusa (Stenlöf i sur., 2003). Porast koncentracije TNF- α , IL-6 i IL-1 povećava ROS u AT, što dovodi do povećane sinteze pro-upalnih citokina, povećane ekspresije adhezijskih molekula (CAMs, engl. *cell adhesion molecules*) i povećane ekspresije hormona rasta (GH, engl. *growth hormone*), što opet dovodi do povećanja ROS (Marseglia i sur., 2015).

IL-1 β je „pirogenski citokin“ kojeg monociti luče kao odgovor na infekciju, oštećenje tkiva i aktivaciju imunostanih stanica. Tako se nazivaju jer potiču sintezu dodatnih pro-upalnih citokina, npr. IL-6 (Marseglia i sur., 2015). U pretilosti, popratni događaj je hipoksija AT koja nastaje povećanjem AT uz nepromjenjivi broj krvnih žila (čime taj broj krvnih žila postaje nedostatan za ravnomjernu opskrbu krvlju AT). Za osnovni odgovor na hipoksiju važan je hipoksijom potaknut čimbenik tipa 1 (HIF-1, engl. *hipoxia inducible factor*), a ekspresija njegove druge podjedinice (od ukupno dvije) upravo se povećava regulirano povećanjem koncentracija TNF- α i IL-1 β . To dovodi do povećane sinteze leptina ili TNF- α i IL-6, a time se potiče sinteza inhibitora aktivatora plazminogena tipa 1 (PAI-1, engl. *plasminogen activator inhibitor-1*) (Trayhurn i Wood, 2004; McMurray i sur., 2016).

AT je i izvor tzv. aktivnih adipokina (hormona) kao što su leptin, adiponektin, visfatin, rezistin, apelin i PAI-1. Otkriće leptina rezultiralo je usvajanjem činjenice da je AT, osim spremišta energije, i endokrini organ. Njime je reguliran unos hrane i potrošnja energije putem veze s hipotalamusom (Tateya i sur., 2013). Luči se proporcionalno masi AT te cirkulira plazmom, a ulaskom u domenu središnjeg živčanog sustava (CNS, engl. *central nervous system*) uzrokuje osjećaj sitosti. Ukoliko dođe do gubitka tjelesne mase, smanjuje se i koncentracija leptina. Povećanje njegove koncentracije rezultira povećanjem oksidativnog stresa, što dovodi do povećanja fagocitne aktivnosti makrofaga, ali i sinteze pro-upalnih citokina iz adipocita. Također, leptin djeluje na povećanje koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP, engl. *C-reactive protein*) koji je nužan za upalni proces prilikom ateroskleroze (Marseglia i sur., 2015). Ukoliko je prisutna neosjetljivost na leptin, mozak ne dobiva informaciju o stanju najedenosti te se potiče povećan unos i smanjena potrošnja energije. Do neosjetljivosti na leptin dolazi pri upali, povećanjem slobodnih masnih kiselina i leptina (Guyenet i Schwartz, 2012; Thaler i sur., 2012).

Adiponektin luče diferencirani adipociti te je on važan za anti-upalni učinak kao i sprječavanje nastanka plakova na arterijama (inhibira adheziju monocita na endotel i transformaciju makrofaga u pjenaste stanice, odnosno razbijanje plaka i nastanak ugruška).

Povećana koncentracija adiponektina znači smanjenje koncentracije TNF- α i CRP, ali i smanjenje koncentracije lipoproteina niske gustoće (LDL, engl. *low-density lipoprotein*), što znači smanjeno lučenje ROS. Ukoliko je prisutna relativno velika koncentracija ROS, dolazi do supresije ekspresije adiponektina (u serumu je razina adiponektina obrnuto proporcionalna sustavnoj koncentraciji ROS-a). Isto tako, povećanom koncentracijom ovog hormona posljedično se povećava sinteza dušikovog (II) oksida koji je značajan kao vazodilatator. Prema tome, ako manjka adiponektina, slijedi redukcija dušikovog (II) oksida i adhezija leukocita, što dovodi do kronične vaskularne upale (Ouedraogo i sur., 2007; Marseglia i sur., 2015).

Visfatin luče razni organi (mozak, srce, jetra, gušterača, limfociti, pluća, jetra, koštana srž), a u ljudskom visceralnom AT dolazi do najjače ekspresije. Kao što vrijedi i za leptin, u plazmi je razina visfatina proporcionalna s masom AT te mu se koncentracija smanjuje gubitkom tjelesne mase. Njegov učinak je pro-upalni i pro-oksidacijski te se njegovim djelovanjem povećava brojnost leukocita, pro-, ali i anti-upalnih citokina (IL-6, IL-8, TNF- α , itd.) te ROS (Marseglia i sur., 2015).

Do ekspresije rezistina dolazi manje u adipocitima, a više u monocitima. Rezistin regulira apetit i rezistenciju na inzulin. Dovodi do povećanja ROS, što ima za posljedicu razvoj kardiovaskularnih bolesti. Drugim riječima, smanjuje razinu sintaze dušikovog (II) oksida (NOS, engl. *nitric oxide synthase*), a time i razinu dušikovog (II) oksida (NO) (Marseglia i sur., 2015).

Apelin luče adipociti (proporcionalno s AT) kao i hipotalamus. Ima učinak na povećanje tjelesne temperature, povećanje lokomotorne aktivnosti, inhibiciju sekrecije inzulina, vazodilataciju ovisnu o endotelu (posredovana NO), vazokonstrikciju neovisnu o endotelu, otpornost na inzulin i hiperinzulinemiju. Također, pri anoreksiji mu se serumska razina smanjuje, što je u kontrastu s pretilosti. To je od iznimnog značaja jer je apelin jedan od hormona koji regulira unos hrane, kao i grelin, omentin-1, itd. Nadalje, potiče sintezu antioksidacijskih enzima i supresiju sinteze prooksidacijskih enzima, što dovodi do smanjenja ROS u AT. S obzirom na to, smanjuje posljedice oksidativnog stresa i lučenje pro- i anti-upalnih citokina. Općenito se može reći da apelin pridonosi antioksidativnom stanju pri oksidativnom stresu (Marseglia i sur., 2015).

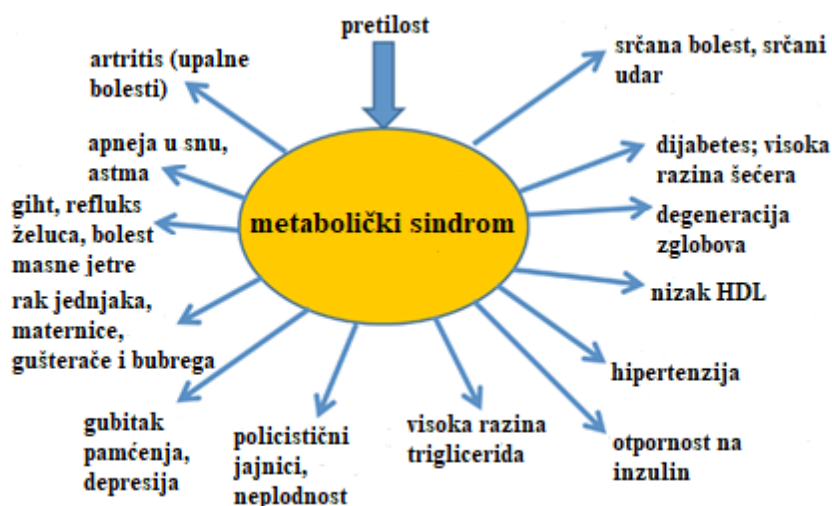
PAI-1 je prisutan u visceralnom AT (WAT je glavni izvor PAI-1 u pretilosti) i dominantan je inhibitor fibrinolitičkog sustava. Prema tome, pridonosi stvaranju ugruška,

povećanoj razini FFA u krvi i rezistenciji na inzulin. Općenito utječe na BMI, oksidaciju LDL-a i razinu triglicerida (Trayhurn i Wood, 2004; Marseglia i sur., 2015).

Uz PAI-1, u proteine koji sudjeluju u fazi akutne upale pripadaju, haptoglobin, amiloidni A serum (SAA, engl. *serum amyloid A*) i CRP. Za stimulaciju ekspresije haptoglobina ključan je TNF- α , a sami haptoglobin u tijelu je važan jer na sebe veže ione željeza, zbog čega tijelo gubi minimalne količine željeza mokraćom. SAA je prekursor amiloidnog proteina A (apolipoproteini koji se vežu na apolipoprotein A1 u HDL-u) te ima i pro- i anti-upalno djelovanje (o njima se još ne zna puno). Ekspresija je regulirana pro-upalnim citokinima te glukokortikoidima, a sinteza se odvija uglavnom u jetri. CRP se sintetizira u AT, povećano s povećanjem BMI, a količine mRNA za CRP i adiponektin obrnuto su proporcionalne (Trayhurn i Wood, 2004). U ovu skupinu proteina, često se neizostavno ubraja i čimbenik rasta živca (NGF, engl. *nerve-growth factor*), no on ne pripada u citokine. Služi rastu i održavanju simpatičkih neurona, ali se i sintetizira u WAT prilikom zacjeljivanja rana i lezija uzrokovanih aterosklerozom (Trayhurn i Wood, 2004).

OTPORNOST NA INZULIN

Na razini stanice, inzulin regulira mnoge procese. Neki od njih su stimuliranje unosa glukoze i sinteze glikogena, potiskivanje sinteze glukoze u jetri, lipogeneza, lučenje triglicerida, izlučivanje soli i vode, metabolizam žučne kiseline i drugo. Da su djelovanja inzulina od iznimne važnosti za očuvanje cjelovitosti ljudi dokazuje činjenica da su mehanizmi njegovog djelovanja visoko konzervirani, s vrlo malim postotkom promjena u odnosu na npr. *Caenorhabditis elegans* (Kahn i Flier, 2000). Otpornost na inzulin esencijalni je u skupu poremećaja (rizičnih čimbenika), tzv. metaboličkom sindromu, od kojih su mnogi posljedica stila života, a prema mnogim autorima i viška AT (Ahima, 2010) (**Slika 3.**). Konkretno, ovaj poremećaj odnosi se na dijabetes tipa 2 (T2D, engl. *type 2 diabetes*).



Slika 3. Metabolički sindrom; slika je preuzeta i prilagođena iz <https://epiphanyasd.blogspot.com/2017/05/metabolic-syndrome-autism.html>

Adipociti su jedni od stanica najosjetljivijih na inzulin. Inzulin u njima regulira aktivnost enzima lipoprotein-lipaze koja hidrolizira triacilglicerol do neesterificiranih masnih kiselina (NEFA, engl. *non-esterified fatty acid*), kao i promet glukoze. Glavno obilježje razvika rezistencije na inzulin je previsoka koncentracija FFA (NEFA) u cirkulaciji (kada je povećan unos NEFA u mišiće ili jetru, tamo se također javlja rezistencija na inzulin). U uvjetima homeostaze ovo nije slučaj jer inzulin potiče unos FFA i lipoprotein-lipazu koja je nužna za lipogenezu (a potiskuje lipolizu). Prema tome, kada nastupi poremećaj, on se lako zapaža u obliku povećane lipolize. Općenito, od svih funkcija koje ima, put kojim inzulin sprječava lipolizu u AT smatra se jednim od najosjetljivijih (Eckel i sur., 2005). Isto tako, adenozin-

monofosfatom aktivirana proteinska kinaza (AMPK, engl. *AMP-activated protein kinase*) potiskuje proces lipolize tako što povećava koncentraciju cikličkog AMP-a (cAMP, engl. *cyclic adenosine monophosphate*). AMPK sustav je poput senzora za energetske stanje stanice te se aktivira pri potrošnji energije, tj. povećanjem AMP:ATP omjera. Otpornost na inzulin može se javiti i kao posljedica smanjenja i kao posljedica povećanja AT. Molekularni signal za početak djelovanja inzulina je aktivacija tirozin-kinaze (receptora za inzulin) što rezultira fosforilacijom supstrata receptora inzulina (IRS, engl. *insulin receptor substrate*) (Kahn i Flier, 2000).

Postoji niz primjera kojima se može prikazati kako su pretilost i otpornost na inzulin povezani. Primjerice, pro-upalni citokini kao što je TNF- α , koji se pojačano sintetiziraju u pretilosti, djeluju tako da uzrokuju otpornost na inzulin te T2D. Također, povećana koncentracija biljega akutne faze upale kao što su fibrinogen, CRP, IL-6, PAI-1 i leukociti korelira s učestalosti razvitka T2D (Shoelson i sur., 2006). Visokokalorična hrana i općenito pretilost (konkretno pro-upalni citokini i povećanje AT) aktiviraju β podjedinica inhibitora kappa B (κ B) kinaze (IKK- β , engl. *inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit beta*)/transkripcijski čimbenik κ B lakog lanca aktiviranih B-stanica (NF- κ B, engl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*)/c-Jun N-terminalna kinaza (JNK, engl. *c-Jun N-terminal kinase*) putove (IKK- β /NF- κ B/JNK) u adipocitima, hepatocitima i pripadajućim tkivnim makrofazima. Odnosno, aktivacija IKK- β puta izaziva translokaciju NF- κ B, što aktivira brojne biljege i posrednike u upali koja vodi k otpornosti na inzulin. JNK regulira sekreciju inzulina u β -stanicama jetre i osjetljivost na inzulin u mišićima i jetri te se na povećanje ROS-a aktivira i potiče otpornost na inzulin u pretilih osoba. Isto tako, povećanjem ROS-a mijenja se i učinak NF- κ B (McMurray i sur., 2016). To je tzv. kinaza stresa koja uobičajeno fosforilira c-Jun komponentu proteina aktivatora 1 (AP-1, engl. *protein activator 1*), ali ono što izaziva ovaj poremećaj je fosforilacija serinskih ostataka ovom kinazom (Shoelson i sur., 2006). Također, supstrat receptora inzulina 1 (IRS-1, engl. *insulin receptor substrate 1*) može se inhibirati i fosforilacijom treoninskih ostataka. S druge strane, IKK- β je vrlo specifičan prema supstratu, inhibitoru κ B proteina (I κ B, engl. *inhibitor of kappa B*), odnosno NF- κ B proteina. Kada IKK- β fosforilira I κ B- α (podjedinicu I κ B), ona se razgrađuje, a NF- κ B, kao aktivan transkripcijski čimbenik, potiče ekspresiju niza tvari koje dovode do razvitka otpornosti na inzulin (Kahn i Flier, 2000; Shoelson i sur., 2006).

U miševima kojima nedostaje C-C kemokinski receptor tipa 2 (CCR2, engl. *C-C chemokine receptor type 2*) za MCP-1 primijećeno je da tek djelomično razvijaju simptome pretilosti izazvane visokokaloričnom hranom, kao i otpornost na inzulin. Inače se povećanjem

AT sve više sintetizira MCP-1 koji se smatra kemoatraktantom, kako za monocite, tako i za dendritične stanice i „pamteće“ T-stanice. Takvi rezultati upućuju na činjenicu da su za razvitak pretilosti ključni još neki parovi ligand-receptor koje treba istražiti (Shoelson i sur., 2006).

Prethodno spomenuti fosforilirani tirozinski ostaci su mjesta vezanja proteina s homolognom domenom tipa 2 src onkoproteina (SH2, engl. *src homology 2*), između ostalog i fosfatidilinozitol 3' kinaze (PI3K, engl. *phosphatidylinositol 3-kinase*) koja stimulira prijenos glukoze na poticaj inzulina. U adipocitima pretilih ljudi koji boluju od T2D smanjena je ekspresija IRS-1, što povezano, rezultira smanjenom aktivnosti PI3K. Tako supstrat receptora inzulina 2 (IRS-2, engl. *insulin receptor substrate 2*) alternativno postaje glavni protein koji se veže za PI3K (Kahn i Flier, 2000).

Također, mikroorganizmi iz vanjskog i unutarnjeg okoliša prilikom ulaska u stanice uzrokuju aktivaciju tzv. inflamiasoma („upalnih proteina“). To su citoplazmatski proteinski kompleksi koji imaju važnu ulogu u imunosnom odgovoru urođene imunosti. Oni su prvi koji prepoznaju metaboličke promjene, moguće stresore stanice ili molekule koje imaju potencijal ugrožavanja cjelovitosti stanice. Naprimjer, aktivacijom inflamiasoma iz porodice proteina s pirinskom domenom tipa 3 nalik domeni oligomerizacije vezanih nukleotida (NLRP3, engl. *nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 3*), preko kaspaze-1 (enzima) potiče se aktivacija IL-1 β i IL-18 (enzim pocijepa inaktivne oblike) u monocitima, makrofazima i neutrofilima. Oni se aktiviraju receptorima „nalik alatu“ (TLR, engl. *tool-like receptor*) koji se aktiviraju prethodno navedenim signalima iz vanjskog ili unutarnjeg okoliša. TLR su ključni u obrani koja podrazumijeva djelovanje urođene imunosti, a aktivira NLRP porodicu proteina. Isto tako, kaspaza-11 može pocijepati gazdermin D (GSDMD, engl. *gasdermin D*) te tako potaknuti N-terminalni kraj GSDMD da napravi pore u membrani i tako potakne tzv. piroptozu (litičku, pro-upalnu staničnu smrt) (Sharma i sur., 2018).

Zanimljivo je i da su aminokiseline razgranatog lanca (BCAA, engl. *branched-chain amino acid*) brojnije pri stanju pretilosti i T2D, ali i da ubrzavaju tijek bolesti. Aminokiseline koje se ubrajaju u ovu grupu su leucin, izoleucin i valin. Ova tvrdnja dokazana je sljedećim eksperimentom: prva skupina štakora hranjena je visokokaloričnom hranom, druga skupina štakora hranjena je visokokaloričnom hranom uz dodatak BCAA kao dodatka prehrani (štakori su uzimali hranu rjeđe nego prva skupina jer lipidi zajedno s BCAA kontroliraju uzimanje hrane i daju osjećaj sitosti), a treća hranom standardne kalorijske vrijednosti. Kod zadnje skupine

štakora nije se razvila otpornost na inzulin, dok se kod prve i druge skupine štakora ona razvila, što je u vezi s nakupljanjem acil-karnitina u skeletnim mišićima, a što je uzrokom nepotpune oksidacije masnih kiselina u mitohondriju. One pridonose nastanku otpornosti na inzulin, a povećana aktivnost inzulina može se suzbiti tek fizičkom aktivnošću te ciljanom deaktivacijom enzima malonil-CoA dekarboksilaze. Također, kao kontrolna skupina korišteni su štakori hranjeni hranom uobičajene kalorijske vrijednosti uz dodatak BCAA, no dodavanje BCAA uz SC ne uzrokuje nakupljanje acil-karnitina tako da u ovom slučaju nije došlo do razvitka otpornosti na inzulin (Newgard i sur., 2009).

ATEROGENA DISLIPIDEMIJA

Kardiovaskularne bolesti najčešća su posljedica pretilosti, ali i najčešći uzrok smrti i invaliditeta u današnje vrijeme. Poznat je niz čimbenika koji pridonose njihovom nastanku, a nerijetko su rezultat metaboličkih učinaka pretilosti. Neki od njih su pušenje, hipertenzija, šećerna bolest, ali i aterogena dislipidemija. Aterogena dislipidemija poremećaj je koji se ubraja u poremećaje metaboličkog sindroma te je kritična u razvoju kardiovaskularnih bolesti utoliko što podrazumijeva povećanje koncentracije triglicerida i malih, ali gustih LDL te smanjenje kolesterola lipoproteina visoke gustoće (HDL-C, engl. *high-density lipoprotein cholesterol*). Također, često je popraćena otpornošću na inzulin (Grundy, 2004).

Detaljnije, povećavaju se razine apolipoproteina B (apoB, engl. *apolipoprotein B*) bogatih trigliceridima koji se sastoje od lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL, engl. *very-low-density lipoprotein*) (sintetizira se u jetri), proteina intermedijarne gustoće (IDL, engl. *intermediate-density lipoproteins*) i zaostalih lipoproteina. Uz to, LDL čestice postaju manje i guste te se smanjuje razina HDL-C (Ahima, 2010). Smanjenje razine HDL-C događa se razmjenom kolesteril-estera između VLDL i HDL-a, a dodatno i povećanjem sinteze lipaze u jetri (od velikih čestica HDL nastaju manje čestice), što je posljedica razvoja masne jetre u pretilih osoba (Grundy, 2004). Prema većini autora, aterogeni potencijal povećava se s količinom LDL, što se prije svega odnosi na male LDL čestice. Da bi se utvrdio stupanj rizika, najčešće se mjere ukupni apoB te LDL-a i VLDL-a (LDL+VLDL) čije povećane vrijednosti (suprotno od HDL-C) ukazuju na povećani rizik. HDL, kao anti-aterogeni čimbenik, štiti od učinaka LDL-a jer prenosi kolesterol u jetru i tako smanjuje rizik od nastanka ateroskleroze i sl. Njegov nedostatak značajniji je od povećanja triglicerida u nastanku bolesti krvožilnog sustava, a do njega dolazi povećanjem tjelesne mase (Grundy, 2002).

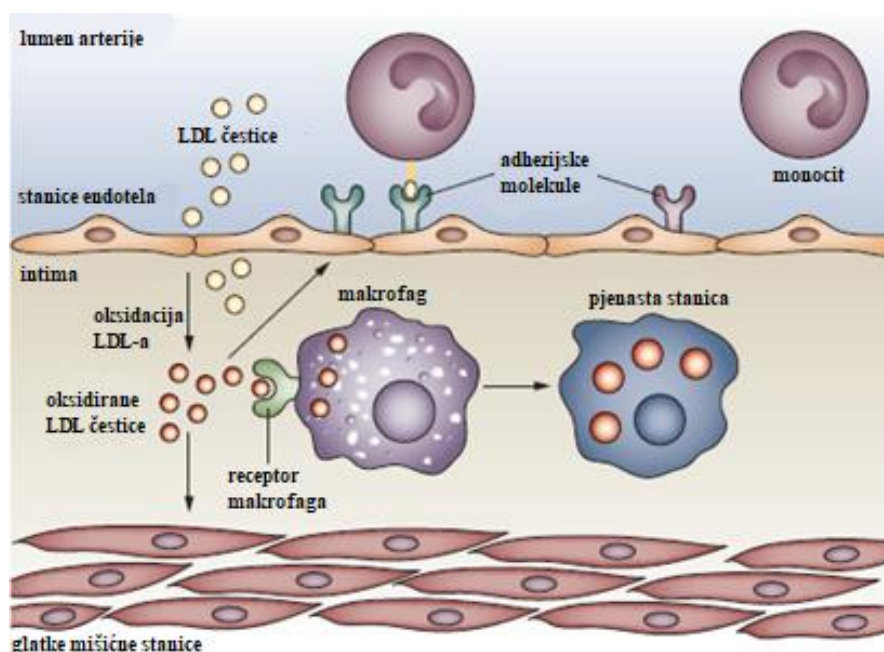
Produkcija VLDL-a u jetri (pa tako i apoB) ograničena je dostupnošću FFA i inzulina. Na povećanu koncentraciju FFA (pri rezistenciji na inzulin) stimulira se sinteza triglicerida te tako i sinteza VLDL-a i njegova sekrecija (FFA priljevi porijeklom su iz AT). To je tako jer je lipoprotein-lipaza (LPL, engl. *lipoprotein lipase*) nužna za zapremanje FFA u AT, a za njezinu aktivnost inzulin. Također, kada je prisutna otpornost na inzulin, dolazi do poremećene ekspresije i aktivnosti LPL. Prema tome, u stanju hiperinzulinemije očekuje se povećana sekrecija VLDL-a. Valja spomenuti i apolipoprotein C-III (apoC-III), sastavni dio VLDL-a koji sprječava razgradnju VLDL-a tako da inhibira aktivnost LPL. Taj protein sintetizira se u jetri te u tankom crijevu, a u prisutstvu inzulina (za homeostaze) potiskuju se njegova ekspresija i

sinteza putem aktivacije proliferatorom aktiviranog receptora alfa peroksisoma (PPAR α , engl. *peroxisome proliferator-activated receptor α*). S obzirom na to, pri otpornosti na inzulin povećana je koncentracija ovog proteina u plazmi (Ahima, 2010). Jetrena lipaza (HL, engl. *hepatic lipase*) katalizira pretvorbu IDL u čestice LDL-a te hidrolizu LDL-a u LDL čestice male gustoće (sdLDL, engl. *small dense LDL*). Pri stanju otpornosti na inzulin, HL potiče ubrzanu sintezu sdLDL (Carr i sur., 2002). Poznato je da ovaj enzim nije reguliran inzulinom, ali je u uvjetima *in vivo*, u eksperimentima provedenim na hrčcima, dokazano da na njegovu regulaciju pozitivno utječe povećani unos fruktoze, što također izaziva otpornost na inzulin (Rashid i sur., 2002). Nadalje, kolesterol-esteri s HDL-a se mogu preseliti na lipoproteine bogate trigliceridima (TRL, engl. *triglyceride-rich lipoproteins*) i LDL pomoću kolesterol-ester transferaze (CETP, engl. *cholesteryl ester transfer protein*) u procesu međusobne zamjene triglicerida. Aktivnost ovog enzima povećana je u pretilih osoba te tako djeluje na smanjenje razine HDL-a. S druge strane, CETP obogaćuje HDL trigliceridima (a oduzima mu kolesterol) i tako ga čini boljim supstratom za HL (Bamba i Rader, 2007). Također je zanimljiva i činjenica je i da AT luči CETP. Uz sve navedeno, značajnu ulogu pri ovom poremećaju ima i endotelna lipaza (EL, engl. *endothelial lipase*). Svojom aktivnošću (koja je veća pri prisutnoj otpornosti na inzulin) i ona pridonosi smanjenju HDL-C-a kod otpornosti na inzulin. U ljudi, rijetke varijante EL gena u fenotipu pridonose povećanom HDL-C. Općenito, povećanje koncentracije enzima korelira s povećanim BMI (Ahima, 2010).

AT važan je izvor kolesterola za HDL. Ova tvrdnja dokazana je najprije u nekoliko laboratorija *in vitro*, a kasnije i *in vivo* otkrivanjem prijenosnika koji su posrednici u procesu. AT sadrži barem 25% ukupnog kolesterola u tijelu, no pri pretilosti i otpornosti na inzulin, smatra se, prijenosnici su inhibirani ili nefunkcionalni te to pridonosi smanjenju ukupnog HDL-C o kojem je bilo govora. S obzirom da su ovo tek nagađanja, još je dovoljno prostora za istraživanja u ovom području (deLemos i sur., 2002).

Jedna od bolesti koja se razvija kao posljedica navedenoga je i ateroskleroza, iz koje proizlazi većina drugih kardiovaskularnih bolesti poput srčanog, ali i moždanog udara. Ona se općenito smatra uzročnikom koronarnih i cerebrovaskularnih bolesti. Ova bolest dijeli patofiziološke putove s pretilosti, a kao i pretilost, kronična je upalna bolest. Tako u oba slučaja dolazi do akumuliranja lipida, sinteze pro-upalnih citokina i stanične smrti. Okidači za razvoj bolesti su oksidirani kolesterol te FFA. Adipokini izlučeni iz povećanog AT potiču razvoj otpornosti na inzulin, disfunkciju endotela, pojačano zgrušavanje i sustavnu upalu, a sve to vodi nastanku ateroskleroze (**Slika 4**). Unutar unutarnje stijenke (engl. *tunica intima*) arterije, LDL

može, formirajući komplekse s proteoglikanima, oksidirati. To dovodi do aktivacije endotelnih stanica i stanica glatkih mišića, sekrecije citokina te ekspresiju CAMs. Svaka nova stanica zahvaćena upalom povećava učinak upale dodatnom oksidacijom LDL-a. Monociti koji su unutar unutarnje stijenke arterije diferencirali u makrofage fagocitiraju čestice oksidiranog LDL-a te se tako stvaraju tzv. pjenaste stanice (engl. *foam cells*) pune lipida (Epstein, 1999; Rocha i Libby, 2009) što je kritičan korak u nastanku plaka. Jednom kada plak nastane, on se prekriva slojem glatkih mišića, a za njegovo očvršćivanje važno je taloženje kalcijevih iona. U plaku su aktivni makrofazi koji mogu izazvati lokalna oštećenja na žili ili lučiti tvari za razbijanje plaka (poticati apoptozu stanica), a kada do razbijanja dođe, translokacijom trombocita potakne se koagulacija, te ovisno o blizini nastanka ugruška određenom vitalnom organu, može izazvati srčani udar, moždani udar ili plućnu emboliju. Također, makrofazi mogu predočavati antigene „probavljenog“ LDL-a T-stanicama, što je značajno za imunski odgovor. Isto tako, povećane koncentracije CRP-a kao biljega upale koriste se u predviđanju kardiovaskularnih bolesti, što je od iznimnog značaja za smanjenje smrtnosti (Rocha i Libby, 2009).



Slika 4. Učinak LDL-a na stijenku arterije; slika je preuzeta i prilagođena iz Rocha, V. Z., & Libby, P. (2009). Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, 6(6), 399.

Anti-aterogeni učinak HDL-C za organizam može se pod određenim uvjetima promijeniti, npr. u stanju kronične upale. Recimo, u žena koje ulaze u menopauzu dolazi do

promjena na razini hormona, akumulacije AT i lipidnog profila (sastav i količina specifičnih lipida) općenito. Za menopauze tako dolazi i do povećanja razine HDL-C te promijenjene kvalitete HDL-a (povećava se razina velikih čestica HDL-a), a uočeno je da to dovodi do zadebljanja unutarnje stijenke arterije, čime se povećava rizik od nastanka plaka. Odnosno, veće čestice HDL-a sklonije su disfunkciji od manjih HDL čestica, tj., češće podliježu oksidaciji (Khoudary i sur., 2018).

BOLEST MASNE JETRE

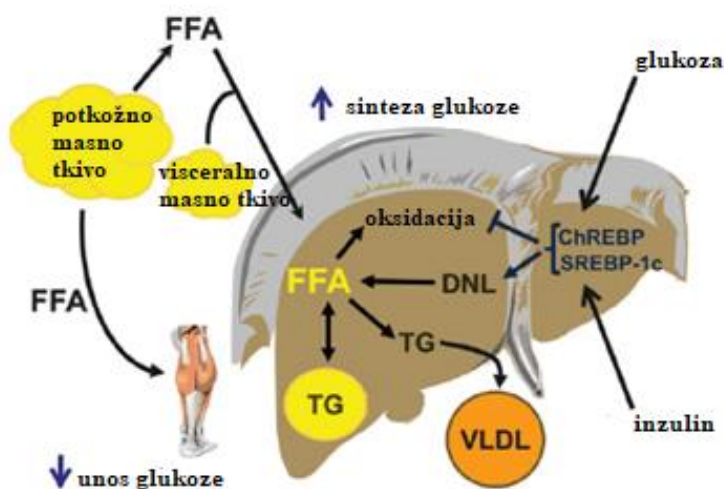
Jetra je najveći organ unutar našega tijela. Sudjeluje u zapremanju energije, probavi te uklanjanju toksina iz tijela. Masna jetra (steatoza) podrazumijeva prekomjerno nakupljanje neutralnih masti (triglicerida) unutar hepatocita zbog čega se jetra poveća. Može biti prisutna u jednom od dva oblika: ne-alkoholna bolest masne jetre (NAFLD, engl. *nonalcoholic fatty liver disease*) te alkoholna bolest masne jetre (steatohepatitis; izazvana pretjeranom konzumacijom alkohola). U okviru NAFLD, masna jetra može biti jednostavna (bez upale ili s niskom razinom upale te oštećenja stanica jetre) ili ne-alkoholni steatohepatitis (NASH, engl. *nonalcoholic steatohepatitis*) – upalno stanje s oštećenjem hepatocita te značajnim udjelom masti u jetri. Upala potencijalno rezultira fibrozom jetre (nakupljanjem vezivnog tkiva uslijed oštećenja hepatocita), slojem ožiljaka, cirozom jetre te rakom (Yamaguchi i sur., 2007).

NAFLD pogađa 25% svjetske populacije te se učestalost bolesti povećava s pretilošću, T2D i dislipidemijom. Patogeneza NASH ključna je u razumijevanju fiziologije i posljedičnih rizika koje ova bolest donosi sa sobom. Nedavna istraživanja pokazala su da se bolest javlja kao posljedica otpornosti na inzulin, odnosno, blokiranja receptora za inzulin hepatocita. Dominantan molekularni mehanizam koji dovodi do takvog stanja u mišićima i jetri je nakupljanje masnih kiselina (FAs, engl. *fatty acids*) i njihovih metabolita unutar stanica. To dovodi do aktivacije izozima proteinske kinaze C (PKC, engl. *protein kinase C*). PKC fosforilira receptor za inzulin (aminokiseline serin ili treonin) te IRS (IRS-1 i IRS-2) čime se sprječava fosforilacija tirozina koja je neizostavna za pravilnu signalizaciju inzulina. Za promjene vezane uz jetru, ključan je učinak na IRS-2. Nasuprotno tome, IRS-1 važan je za mišiće. Na navedenu signalizaciju mogu utjecati i druge serin/treonin kinaze, npr. IKK- β te JNK koji mogu biti aktivirani direktno oksidativnim stresom te pomoću TNF- α . U osoba s masnom jetrom uobičajeno je pojačana ekspresija citokroma P450 što utječe na povećanje oksidativnog stresa. Također, u razvijanju otpornosti na inzulin mogu sudjelovati i citokini koji općenito potiču aktivnost i sintezu proteina koji potiskuju signalizaciju anti-upalnih citokina (SOCS, engl. *suppresors of cytokine signaling*) i tako pridonose razvijanju otpornosti na inzulin. Primjerice, TNF- α aktivira IKK- β te tako i IL-6 koji na aktivnost potiče SOCS3, što rezultira lokalnom otpornosti na inzulin u jetri te sustavnom otpornosti na inzulin (cijelog organizma) (Farrell i Larter, 2006).

Otprilike 1,5 L krvi svake minute prođe jetrom. Od ukupnog volumena jetre, 5% ili manje bi u homeostazi trebali zauzimati trigliceridi – u suprotnom, riječ je o steatozi. Dodatna

akumulacija triglicerida koja vodi k bolesti u vezi je s promjenama metabolizma glukoze, FAs, lipoproteina te upalom. Isto tako, nerijetko osobe s masnom jetrom imaju istodobno poremećaje povećanja visceralnog AT te triglicerida u mišićnim stanicama. U svakom slučaju, dokazano je da porastom BMI raste i nadmoć NAFLD, a u skladu s time, osobe s viškom AT češće obolijevaju od ove bolesti od drugih. Steatoza se razvija ako je ukupna količina apsorbiranih i *de novo* sintetiziranih FAs veća od ukupne količine sekretiranih i oksidiranih FAs u jetri (Fabbrini i sur., 2009).

Sekrecija FFA iz AT povećana je u pretilih osoba, kao i njihovo dopremanje u jetru te skeletne mišiće u osoba s NAFLD. Osim toga, *de novo* lipogeneza (DNL, engl. *de novo lipogenesis*) u osoba s NAFLD je veća, što također pridonosi povećanju ukupnih FAs unutar hepatocita. Tako se povećava sinteza i sekrecija kompleksa lipoproteina vrlo niske gustoće s trigliceridima (VLDL-TG, engl. *very-low-density lipoprotein-triglycerides*) čime se osigurava uklanjanje FFA iz jetre u nekoj mjeri. Bez obzira na to, bolest napreduje jer je stopa povećanja ukupnih masnih kiselina u jetri veća od njezina smanjenja u istom vremenu. Također, povećane razine glukoze i inzulina u plazmi stimuliraju DNL i inhibiraju oksidaciju masnih kiselina (FAO, engl. *fatty acid oxidation*) djelujući aktivacijski na transkripcijske čimbenike: element veznog proteina za ugljikohidrate (ChREBP, engl. *carbohydrate responsive element binding protein*) (za vezanje ugljikohidrata) te regulatorni element veznog proteina za sterole (SREBPs, engl. *sterol regulatory element binding proteins*). Time se posljedično aktiviraju gotovo svi geni uključeni u DNL (**Slika 5.**) (Fabbrini i sur., 2009).



Slika 5. Povezanost metabolizma masnih kiselina, otpornosti na inzulin, dislipidemije i količine triglicerida u jetri; slika je preuzeta i prilagođena iz Fabbrini, E., Sullivan, S., &

Klein, S. (2010). Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*, 51(2), 679-689.

Zanimljivo, stopa DNL ima regulacijsku ulogu u metabolizmu. FAs sintetizirane *de novo* aktiviraju PPAR α koji je nužan za održavanje homeostaze glukoze (pogoduje osjetljivosti na inzulin) i lipida. Također, malonil-CoA inhibira aktivnost enzima karnitin-palmitoil transferaze 1 (CPT-1, engl. *carnitine palmitoyltransferase 1*) čime se onemogućava ulazak FFA u mitohondrij te FAO. Prema tome, uobičajeno je da je ekspresija CPT-1 niža u osoba s NAFLD (Fabbrini i sur., 2009).

Nije naodmet za napomenuti i važnost gena koji kodira za translokazu masnih kiselina (FAT/CD36, engl. *fatty acid translocase*) koja regulira unos FFA iz plazme. Njegova ekspresija povećana je u jetri te skeletnim mišićima, a smanjena u AT pretilih osoba koje boluju od NAFLD. Odnosno, stimulira se izljev FFA iz AT u druga tkiva (Korenblat i sur., 2008).

U trenutku kada se i dalje povećavaju ukupne FAs, a premaši se kapacitet hepatocita, dolazi do oštećenja ovih stanica. To označava prelazak iz jednostavne steatoze u NASH koji podrazumijeva upalno stanje te oštećenje stanica. Naime, kaže se da tada FAs za stanice postaju toksične, odnosno, nastupa stanje lipotoksičnosti. Ovo, dakako, podrazumijeva rizik apoptoze za hepatocite kojoj, osim povećane razine TNF- α pridonosi i povećana razina TNF- β . Lipotoksičnost nije svojstvena samo jetri već često pri poremećajima izazvanima pretilošću pogađa i skeletne mišiće, bubrege, β -stanice gušterače i srce (Farrell i Larter, 2006).

UPALA MIŠIĆA I KOSTIJU

Rezistencija na inzulin prepoznata je i u mišićima, gdje je također popraćena upalom. Smatra se da primarnu ulogu u održavanju homeostaze glukoze u skeletnom mišiću ima izoforma adiponektina s najvećom molekulskom masom (od ukupno tri izoforme pronađene u cirkulaciji) favoriziranjem otpornosti na inzulin (dokazano *in vivo* u miševima). Primjerice, u miocitima tipa C2C12 adiponektin potiče FAO aktivacijom AMPK, mitogenom aktivirane proteinske kinaze (MAPK, engl. *mitogen-activated protein kinase*) kao i PPAR α te time potiče unos glukoze u stanice. S druge strane, u L6 tipu miocita adiponektin potiče translokaciju prijenosnika glukoze tipa 4 (GLUT4, engl. *glucose transporter type 4*) i tako se opet povećava unos glukoze. U ljudskim mišićnim vlaknima adiponektin ima ulogu aktivacije AMPK, međutim, u pretilih osoba koje boluju od T2D, njegov učinak je umanjen te se smatra da to vodi k napredovanju otpornosti na inzulin u skeletnom mišiću (Nicholson i sur., 2018).

Uz adiponektin, prethodno spomenuti drugi adipokini također reguliraju metabolizam glukoze po pitanju osjetljivosti na inzulin. Tako je poznato da u štakora genetički modificirani leptin ima učinak smanjenja fosforilacije IRS-1 te za posljedicu ima smanjen unos glukoze. Suprotno tome, u mišjim C2C12 vlaknima povećava unos glukoze u stanice. S obzirom na spomenuto dvojako djelovanje, potrebno je detaljnije istražiti funkciju leptina u ovom kontekstu. Uz to, povećanjem razine pro-upalnog rezistina u plazmi pojačava se učinak otpornosti na inzulin. Kao i rezistin, isti učinak ima visfatin (povećanjem koncentracije). Uz navedene, poznate adipokine, smatra se da razvitku otpornosti na inzulin pridonose i neki manje poznati adipokini kao što su vaspin, hemerin, osteonektin, omentin i drugi. Primjerice, omentin-1 se pojačano eksprimira u AT, a u pretilih osoba to je nešto slabije uz sustavno smanjenje njegove koncentracije. Smanjena sekrecija omentina (promatrano u osoba kojima je tek dijagnosticiran T2D) rezultat je povećane razine glukoze i inzulina. Naravno, treba uzeti u obzir da su štakorska/mišja mišićna vlakna građena drugačije od ljudskih vlakana te da oni nerijetko nisu odraz ljudske fiziologije (Pan i sur., 2010).

U pretilosti se značajno povećava količina triglicerida u skeletnim mišićima. To je tako jer je prisutan nesrazmjer između unosa FFA i FAO ili je smanjena stopa FAO (s obzirom da je stopa DNL niska, DNL nema značajan doprinos u povećanju ukupnih triglicerida). Osim smanjene FAO, smanjuje se i aktivnost CPT. Sve skupa pridonosi osjećaju tromosti te otežanoj uporabi ovih mišića (Nicholson i sur., 2018).

Zanimljivo, u miševa je promatran učinak pretilosti koja se razvila zbog tipa prehrane na regeneraciju mišićnog tkiva. Promatranjem morfologije stanica primijećeno je pojačano razvijanje fibroze, povećana infiltracija imunskih stanica te nekroza što vodi k otežanom pokretanju. Dakle, potisnuta je ekspresija gena nužnih za organizaciju izvanstaničnog matriksa (ECM, engl. *extracellular matrix*) koji obnavljanjem tkiva podliježe rekonstrukciji. Do ovog stanja povezanog s pretilosti dovelo je, osim reorganizacije ECM i promjena u sintezi čimbenika tumorske nekroze, promjena u signalizaciji TLR i diferencijacija T-stanica (Xu i sur., 2018).

Dugolančani acil-CoA značajni su u razvitku otpornosti na inzulin utoliko što se u stanju pretilosti povećano unose u skeletne mišiće. Njihov značaj je u tome što djeluju na aktivnost enzima neizostavnih u signalizaciji inzulina. Također, u ekstremno pretilih osoba koje povećaju svoju fizičku aktivnost i smanje tjelesnu masu, smanji se FAO. Upravo to pokazuje smanjenu sposobnost korištenja masti kao izvora energije. Međutim, povećan unos dugolančanih acil-CoA u skeletne mišiće nije rezultat poremećaja u FAO, već je posrijedi mehanizam koji djeluje u pretilih osoba, a zasad je nepoznat (Hulver i sur., 2002).

Uz mišiće, nastradati mogu i kosti te s pretilošću danas možemo povezati najčešće bolesti sustava za pokretanje. Jedna od njih, među najčešćima, je svakako osteoartritis. Medijatori upale kao što su adipokini, lipidni derivati te ROS mogu se pri stanju pretilosti sintetizirati i aktivirati (izazvati upalu) upravo u području zglobnog tkiva (ali i u AT). Različitim putevima djeluju tako da potiču sekreciju metaloproteinaza matriksa (MMPs, engl. *matrix metalloproteinases*) u zglobnu šupljinu te tako razaranju kostura u tom području. Drugim riječima, smatra se da je infrapatelarna masna podloga (IFP, engl. *infrapatellar fat pad*) važan izvor adipokina koji nakon sekrecije dostižu područje sinovija i hrskavice. Također, IL-1 β potiče, a PPAR α inhibira lučenje citokina iz IFP. Pro-upalni citokini koji se u ovom stanju luče su TNF- α , IL-6, visfatin te adiposin (Berenbaum i sur., 2013).

Uz sve navedeno, povećanje BMI ne mora snažno korelirati s povećanjem ukupne mase kostiju, ali i može. Pretilost direktno znači povećanje mehaničkog opterećenja za kosti, ali i promjenu sastava kosti u smjeru smanjenja kvalitete. Međutim, ukoliko osoba s prekomjernom tjelesnom masom odluči smanjiti BMI, takvo smanjenje sa sobom nosi i smanjenje mase kostiju, što znači osteoporozu (osim smanjenjem razine estrogena starenjem). Stupanj osteoporoze definira se mineralnom gustoćom kostiju (BMD, engl. *bone mineral density*). Tijekom razvijanja ovog poremećaja dolazi do diferencijacije AT te kostiju. Adipociti te osteoblasti potječu od istih stanica, mezenhimskih, matičnih stanica kosti, a njihova

diferencijacija (iz jednih u druge) definirana je putem aktivacije PPAR α . Ako se aktivira, slijedi diferencijacija osteoblasta u adipocite. Suprotno tome, povišene koncentracije koštanog morfogenetičkog proteina i retinoične kiseline svojim djelovanjem utječu na diferencijaciju u smjeru nastanka osteoblasta iz preadipocita. Visokaloričnom hranom snažno se pojačava i ekspresija proliferatorom aktiviranog receptora gamma peroksisoma (PPAR γ , engl. *peroxisome proliferator-activated receptor γ*) u koštanoj srži što favorizira osteoklastičnu resorpciju kosti na uštap osteoblastične izgradnje kosti. Za homeostaze, leptin je ključan čimbenik koji potiče osteoblastogenezu, a potiskuje osteoklastogenezu. Kada nastupi upala, suprotnu ulogu preuzima adiponektin. Zasad su poznati mnogi geni koji imaju isti učinak na osteoporozu i pretilost, naprimjer: TNF- α , IL-6, transformirajući čimbenik rasta β 1 (TGF- β 1, engl. *transforming growth factor β 1*), čimbenik rasta sličan inzulinu (IGF-I, engl. *insulin-like growth factor I*) i drugi (Zhao i sur., 2007; Eaimworawuthikul i sur., 2017).

KRONIČNA BOLEST BUBREGA

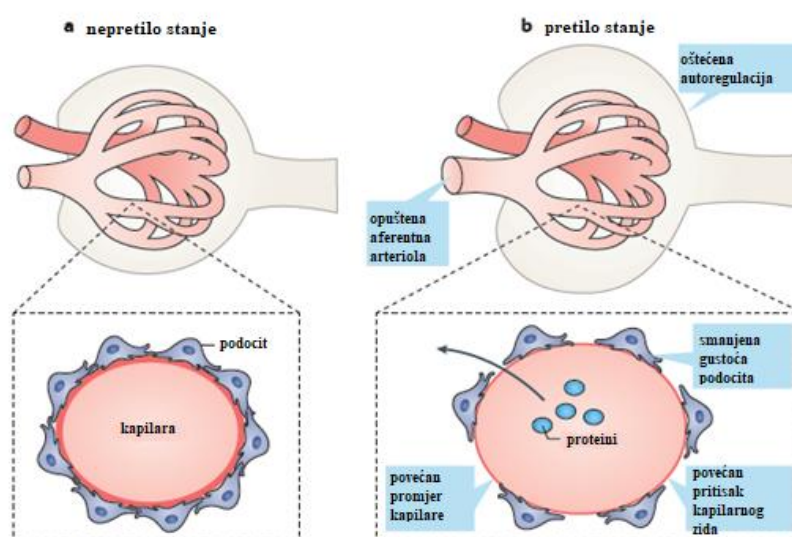
Oko 10% svjetske populacije boluje od kronične bolesti bubrega (CKD, engl. *chronic kidney disease*). Učestalost bolesti u porastu je, i to ponajprije zbog stila života koji ujedno vodi i k pretilosti. Posljedice pretilog stanja kao što su T2D (čak 50% oboljelih od T2D oboli i od CKD) ili hipertenzija uvelike pridonose napredovanju CKD te nastupanju završnog stadija bolesti bubrega (ESRD, engl. *end-stage renal disease*) – čak u 75% slučajeva obolijevanja od ESRD. Prema tome, može se reći da pretile osobe češće obolijevaju od ove bolesti u odnosu na osobe koje to nisu. Osim toga, povećanjem BMI raste i rizik za obolijevanje od raka bubrežnih stanica (RCC, engl. *renal cell cancer*). Prema novijim saznanjima, visokokalorična hrana, pogotovo u ekstremno pretilih osoba, uvelike pridonosi razvitku bolesti (Hall i sur., 2014; Câmara i sur., 2016). Uz navedeno, tip prehrane koji ne vodi nužno povećanju tjelesne mase u nekim slučajevima potiče razvoj bolesti. Primjerice, prerađena hrana najčešće se konzervira natrijevim te fosfatnim solima što uvelike povećava, često i nesvjesnu, količinu konzumirane soli i tako utječe negativno na bubrežnu filtraciju i cjelovitost bubrega. Dakako, kontinuirana prehrana tog tipa vodi povećanju krvnog tlaka, a i povećava oksidativni stres koji oštećuje bubrege. Zanimljivo, također se smatra da povećan unos animalnih proteina u prehrani posljednjih nekoliko desetljeća značajno pridonosi ometanju autoregulacije filtracije glomerula, pogotovo u pretilih ljudi (Câmara i sur., 2016).

Pretilost povišuje krvni tlak povećanjem reapsorpcije natrija, narušavanjem tlaka natriureze, uzrokovanjem povećanja volumena bubrega, aktiviranjem simpatičkog živčanog sustava i renin-angiotenzin-aldosteron sustava te kompresijom bubrega visceralnim AT. Pritom također djeluju upala, oksidativni stres i lipotoksičnost (Hall i sur., 2014). Uz ostale adipokine, angiotenzin II, leptin te rezistin luče se iz AT i bubrega. Prekomjerna ekspresija angiotenzina II rezultira mitohondrijskom disfunkcijom u smislu lučenja ROS te stresom endoplazmatskog retikuluma (ER, engl. *endoplasmatic reticulum*) u smislu manjka glukoze, hipoksije, podložnosti virusnoj infekciji, sintezom i lučenjem NLRP3, kaspaze-1, IL-1 β te IL-18. Osim navedenih pro-upalnih medijatora, pojačano se luči i TNF- α koji pridonosi razvitku otpornosti na inzulin (Ke i sur., 2017).

Oštećenje bubrega rezultat je djelovanja NLRP3 koji potiče putem djelovanje renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS, engl. *renin–angiotensin–aldosterone system*) lučenje aldosterona. To se događa na poticaje poput ROS mitohondrija ili simptoma stresa u ER. NLRP3 ključan je protein za razvitak upale u bubregu, a djeluje u nekoliko tipova bubrežnih

stanica (podocitima, mezengijalnim te interkalarnim stanicama), ali i u stanicama izvan bubrega. RAAS, dakle, ima aktivnu ulogu u održavanju krvnog tlaka u bubrežima. Osim toga, održava ravnotežu tekućine i elektrolita, metabolizam glukoze i lipida te pridonosi rastu tkiva te razvijanju upale. Uz pretilost se veže povećana aktivnost ovoga sustava te aktiviranje svih njegovih komponenti, a to su: angiotenzinogen, angiotenzinogen-konvertirajući enzim, renin te receptori za angiotenzin II (Hall i sur., 2014; Câmara i sur., 2016).

Da bi se namaknule potrebe organizma, povećanjem AT u tijelu raste i masa „neadipoznog“ tkiva pa se tako povećavaju i neki organi, primjerice srce i bubrezi. Znak da je u pretilosti nastupila bolest bubrega prije svega je proteinurija. Proteinurija se javlja kao posljedica hipertrofije glomerula, odnosno povećane potrebe podocita za prekrivanjem novih površina (**Slika 6.**). K tome se povećava stopa glomerularne filtracije (GFR, engl. *glomerular filtration rate*), i to na sljedeći način: aferentna arteriola glomerula se vazodilatira (uz vazokonstrikciju eferentne arteriole), a kako se autoregulacija glomerula naruši, sistemska hipertenzija prenese se lakše na glomerularne kapilare te nastupi barotrauma. Povećana reapsorpcija soli u proksimalnom kanaliću koja se događa na povećanje razine angiotenzina II i stimuliranja simpatičkog živčanog sustava uzrok je vazodilatacije aferentne arteriole, a povećano lučenje angiotenzina II vazokonstrikcije eferentne arteriole. Povećanje pritiska unutar glomerula te nedostatni broj nefrona u odnosu na BMI pridonose nastanku glomeruloskleroze (Ke i sur., 2017).



Slika 6. Mehanizam oštećivanja bubrega uslijed pretilosti; slika je preuzeta i prilagođena iz Câmara, N. O. S., Iseki, K., Kramer, H., Liu, Z. H., & Sharma, K. (2017). *Kidney disease and obesity: epidemiology, mechanisms and treatment. Nature Reviews Nephrology*, 13(3), 181.

Povećano zadržavanje natrija u tijelu ima za posljedicu smanjeni unos natrija u *macula densa*. Time se povećavaju izlučivanje renina i sinteza angiotenzina II što za posljedicu ima povećanu reapsorpciju natrija. Natrij-glukoza kotransporter tipa 2 (SGLT-2, engl. *sodium-glucose co-transporter-2*) regulira reapsorpciju glukoze uz natrijeve ione simportom u proksimalnom kanaliću te tako onemogućava glomerularnu hiperfiltraciju. Inhibitori ovog transportera, tzv. gliflozini, uzrokuju povećan unos tekućine i elektrolita u *macula densa* i time se aktivira povratna sprega kanalića glomerula: povećava se tlak kanalića, a umanjuje glomerularna hiperfiltracija (također se smanjuje potreba za kisikom u bubregu te albuminurija). Primjerice, u miševa je primijećeno da povećano djelovanje gliflozina vodi k manjoj aktivnosti NLRP3 te kaspaze-1 (Ke i sur., 2017). Povećano visceralno AT i uz to vezana pojačana kompresija bubrega također utječu na povećanje reapsorpcije natrija u Henleovu petlju te tako povećavaju protok krvi kroz bubrege, GFR te sekreciju renina. Povećani GFR te krvni tlak tada utječu na vraćanje prometa natrijevog klorida u ravnotežu u odnosu na povećanu reapsorpciju u proksimalnom kanaliću. Međutim, ovi kompenzacijski mehanizmi također dovode do već spomenutih promjena; glomerularne hipertrofije te povećane napetosti glomerularnog zida što može rezultirati oštećenjem bubrega, glomerulosklerozom i disfunkcijom nefrona (Câmara i sur., 2016).

Inzulin, iako relativno slab vazodilatator, potiče širenje aferentnih arteriola te hipertenziju u glomerulu. Isto tako, u stanju otpornosti na inzulin često je direktno, hiperinzulinemijom ili aktivacijom IGF-1 potaknuta hipertrofija glomerula. S druge strane, u organima osjetljivima na inzulin, pojačana aktivnost inzulina te unos glukoze može dovesti k povećanoj stopi lipogeneze, a time i do lipotoksičnosti. U stanju lipotoksičnosti, kada dolazi do prekomjernog nakupljanja FAs, iz njih nastaju toksični lipidni produkti kao što su diacilglicerol, trigliceridi i ceramidi. Primjerice, diacilglicerol potiče na aktivnost PKC koja je značajna za povećanje apoptoze. Osim PKC, u ovom slučaju do izražaja dolaze i mehanizmi oksidativnog stresa te aktivacije NF- κ B. Posljedice, osim apoptoze, uključuju i upalu te nekrozu stanica. Lipotoksičnost koja nastupa u proksimalnim kanalićima razlog je povećane konjugacije FFA i albumina, što dovodi do već spomenute proteinurije. U okviru glomerularne hipertenzije, na FFA-albumin konjugate najviše su osjetljive mezengijalne stanice bubrega. FFA-albumin najviše se reapsorbiraju u proksimalnim kanalićima te tada proksimalni kanalići luče trigliceride koji privlače makrofage i vode k upali i apoptozi. Konkretno, PPAR α medijator je apoptoze inducirane pomoću FFA. S obzirom na navedeno, osim upale glomerula, lipotoksičnost često uzrokuje i tubulointersticijalni nefritis (Wahba i Mak, 2007).

MIKROBIOTA CRIJEVA

Ljudska crijeva sadrže oko 10^{13} bakterija te se smatraju jednom od najgušćih populacija bakterija na svijetu. Gledano u cjelini, čovjek se sa svojom pripadajućim mikroorganizmima može smatrati sustavom, a oni osiguravaju enzimske reakcije zbog kojih organizam, domaćin mikroorganizama, može dobiti energiju iz hrane koja inače ne bi mogla biti probavljena. U to je uključeno nekoliko koraka: mikrobna razgradnja polisaharida, apsorpcija monosaharida i kratkolančanih FAs, njihovo pretvaranje u složenije lipide u jetri i mikrobna regulacija domaćinskih gena koji potiču akumulaciju lipida u adipocitima (Turnbaugh i sur., 2006). Promatrajući djelotvornost tih enzimskih reakcija lako je zaključiti da se upravo zahvaljujući promjenama sastava zajednica mikroorganizama kroz povijest razvijaju različite bolesti. Učinak za sisavce višestruko je koristan: izlučivanje hranjivih elemenata neprobavljenih ugljikohidrata kroz proizvodnju kratkolančanih FAs, stvaranje zaliha dušika hidrolizom uree, proizvodnja nekih vitamina, metabolizam žučnih soli, itd. Uz to, sastav zajednica mikroorganizama značajno se mijenja s promjenama životnih navika (ponajprije prehrane te intenziteta tjelesnih aktivnosti). Također, u crijevima prirodno prisutne mikrobne zajednice štite od invazije patogena (Ahima, 2010).

U ljudskim crijevima dvije su velike svojte korisnih bakterija za domaćina, Bacteroidetes i Firmicutes. U pretilosti se njihov omjer mijenja u korist Firmicutes, odnosno, smanjuje se brojnost Bacteroidetes (kao i Bifidobacteriaceae unutar Actinobacteria). Promjena tog omjera još se naziva i crijevnom disbiozom. Uz to, povećava se i brojnost Archaea koje značajno povećavaju učinkovitost fermentacije hrane (zbog uklanjanja produkta fermentacije, molekularnog vodika), kao i Firmicutes. Značajno je i povećanje brojnosti gram-negativnih Proteobacteria. Visokokalorična hrana tako vrlo često vodi k nastanku endoteksemije crijeva, što zapravo znači porast razine plazmatskih lipopolisaharida (LPS, engl. *lipopolysaccharide*) koji odlaze u cirkulaciju, a primarno se nalaze na vanjskoj membrani gram-negativnih bakterija (prije svega Proteobacteria). Endoteksemija vezanjem LPS na stanice urođenog imunskog sustava pomoću proteina, tzv. klastera diferencijacije tipa 14 (CD14, engl. *cluster of differentiation 14*) potiče lučenje pro-upalnih citokina poput TNF- α , IL-6 i PAI-1 iz visceralnog AT i tako (dodatno) favorizira razvitak pretilosti te T2D. Međutim, naše tijelo prepoznaje cirkulirajuće LPS pomoću TLR-4. Osim endoteksemije crijeva, posljedice prekomjernog unosa visokokalorične hrane te time i promjena u sastavu mikrobnih zajednica su povećanje propusnosti crijeva uslijed smanjene količine čvrstih spojeva kao što je okludin, povećanje koštane mase te otpornosti na inzulin u mozgu, kao i depresija i anksioznost. Zanimljivo je da

je sastav mikrobnih zajednica crijeva često tipičan za područje svijeta pa su tako potrebna oko dva tjedna da bi se sastav adekvatno izmijenio u slučaju promjene najčešće konzumiranih jela (preferirane nacionalne kuhinje) (DiBaise i sur., 2008; Soto i sur., 2018).

Smatra se da promjena sastava mikrobne zajednice zasad nepoznatim mehanizmima potiskuje ekspresiju čvrstih spojeva epitelnih stanica crijeva te na taj način povećavaju propusnost crijeva za veće molekule kojima je u protivnom ograničena apsorpcija. Upravo to je nužno kako bi LPS dospijevali u krvotok i na taj način izazivali oksidativni stres, upale, infiltracije makrofaga u tkiva i metaboličke poremećaje drugdje u tijelu. Biljezi upale su PAI-1 i oksidaza nikotinamid adenin dinukleotid fosfata (NADPHox, engl. *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase*), NADPHox i šesti transmembranski protein prostate tipa 2 (STAMP2, engl. *six transmembrane protein of prostate 2*) biljezi su oksidativnog stresa, a PAI-1 te STAMP2 biljezi infiltracije makrofaga (Cani i sur., 2008).

LPS potiskuju ekspresiju transkripcijskog čimbenika NF- κ B koji je nužan za osteoklastogenezu. Drugim riječima, povećana razina LPS za rezultat ima povećanu razinu anti-upalnog adiponektina koji inhibira osteoklastogenezu, a potiče osteoblastogenezu. Time adiponektin pridonosi direktno povećanju mase kostiju kada je upala već postojana te se tako BMD povećava. Općenito (neposredovano lipopolisaharidima bakterija), pro-upalni citokini stimuliraju nastanak osteoklasta te tako potiču resorpciju kosti (razgradnja tkiva te otpuštanje minerala), a mikroorganizmi mogu imati isti učinak potičući sintezu CD4⁺ T-stanica i prekursora osteoklasta. Točnije, povećanje brojnosti Firmicutes dovodi do pojačane diferencijacije osteoblasta iz matičnih stanica (Eaimworawuthikul i sur., 2017).

Zanimljivo, pretilost se može povezati sa smanjenjem kognitivnih sposobnosti, depresijom, anksioznošću te demencijom, a na njihovu pojave utječe promijenjen sastav mikrobnih zajednica uslijed nepravilne prehrane bogate masnoćama. Pritom dolazi do smanjenja fosforilacije inzulinskog receptora (IR, engl. *insulin receptor*) te IRS-1 kao odgovor na hiperinzulinemiju u više područja mozga, posebice u hipotalamusu i limbičkom sustavu. Isto tako, moguće su promjene u povećanju razine triptofana i gamma-aminomaslačne kiseline (GABA, engl. *gamma-aminobutyric acid*). Primjerice, uvriježeno je da neki mikroorganizmi reguliraju sintezu te razinu cirkulirajućih GABA te serotonina – prekursora triptofana. Isto tako, mijenja se količina određenih aminokiselina – npr. smanjuje se razina gvanidinoacetata koji je prekursor kreatina. Također se mijenja razina sinteze nekih neuroaktivnih molekula poput neurotrofičkog čimbenika mozga (BDNF, engl. *brain-derived neurotrophic factor*) u *nucleus*

accumbens mozga zbog čega se povećava sinaptički prijenos i rizik za abnormalnosti u ponašanju. Naravno, uz navedeno, mozak može biti zahvaćen i upalom, što je ponajprije također vidljivo u regiji *nucleus accumbens*. Razine TNF- α te IL-1 β povećane su, kao i jedan tip intermedijarnog filameta; kiseli glijalni fibrilarni protein (GFAP, engl. *glialfibrillary acidic protein*) koji se inače koristi kao biljeg aktivacije astrocita – što upućuje na mehanizme oporavka oštećenja mozga. Također, u ventralnoj tegmentalnoj regiji (VTA, engl. *ventral tegmental area*) povećava se ekspresija IL-6 te IL-10. Nadalje, smatra se da je signal za upalu u mozgu rezultat promjene mikrobnih zajednica u crijevu, što za posljedicu općenito ima promjene u ponašanju i raspoloženju domaćina (Soto i sur., 2018).

OSTALI POREMEĆAJI

Osim u prethodnim poglavljima razrađenih, preti lošću su izazvani i drugi poremećaji koji se ipak, s obzirom na opću svijest, u manjoj mjeri s njome povezuju. Neki od njih su smanjena sposobnost vida, poremećaji reproduktivnog zdravlja u žena, starenje stanica te rak.

Poremećaji vida

Kako povišenje pritiska u krvnim žilama može eventualno dovesti do srčanog udara, tako se i cjelovitosti očnih krvnih žila dovodi u pitanje. Učestalosti ovih bolesti u odnosu na druge bolesti izazvane preti lošću pridonosi i relativno mali promjer ovih žila. Osim što vid može oslabjeti, postoji rizik od sljepoće. Od svih uzroka sljepoće, najčešći je onaj razvitka mrežnice na oku koja je učestalija od glaukoma ili degeneracije žute pjege. U nastanku mrežnice primarnu ulogu ima leptin lučen iz adipocita, a osim leptina, u plazmi se mogu primijetiti povišene koncentracije CRP te fibrinogena. Međutim, mehanizam nastanka mrežnice zasad još nije poznat (Cheung i sur., 2007).

Poremećaji reproduktivnog zdravlja u žena

Preti loštost i pretjerano povećanje BMI u trudnoći može dovesti do niza komplikacija, kako za majku, tako i za fetus. U to se ubrajaju prijevremeni porod, razvoj T2D u majke, preeklampsija (hipertenzija uz proteinuriju), fetalna makrosomija te urođene mane djeteta. Osim toga, u pretilih djevojčica pubertet nastupa ranije nego je uobičajeno, a k tome se javljaju neredovita menstruacija te policistični jajnici. Moguća posljedica je i izostanak ovulacije (anovulacija), a s tim u vezi i smanjeni uspjeh kod umjetne oplodnje. S tim u vezi smatra se da, osim što ima učinak na reproduktivne procese djelovanjem na hipotalamus (potiče lučenje gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH, engl. *gonadotropin-releasing hormone*)), leptin može djelovati na jajnike poticanjem lučenja luteinizirajućeg hormona (LH, engl. *luteinizing hormone*) te folikul-stimulirajućeg hormona (FSH, engl. *follicle stimulating hormone*). Također, leptin potiče sazrijevanje oocita i ovulaciju te se zato često koristi za liječenje neplodnosti. Međutim, u pretilosti se nerijetko događa, zbog previsoke razine leptina, smanjenje osjetljivosti na leptin, iz čega proizlaze mnogi poremećaji ženskog reproduktivnog sustava (Ahima, 2010).

Starenje stanica

Starenje je rezultat pogoršanja u odvijanju mnogih procesa u organizmu, međutim, još uvijek nije poznato postoji li tkivo koje pojedinačno kontrolira starenje te životni vijek. Svakako, hipotalamus regulira sustavno starenje, a proces se osigurava aktivacijom IKK β /NF- κ B sustava, gdje je pojačana (kronična) stimulacija prisutna u pretilosti. U starosti se povećava i broj mikroglija uz pojačanu sintezu TNF- α (primarno se sinteza povećava u mikroglijama). TNF- α je produkt NF- κ B, a također stimulira IKK β /NF- κ B parakrinim izlučivanjem ovog citokina iz stanica koje su susjedne mikroglijama. Starenju pridonosi i manjak GnRH, što je, već spomenuto, vezano uz smanjenje razine leptina. Prema tome, inaktivacija IKK β /NF- κ B te pojačano lučenje GnRH usporavaju starenje, a time produljuju životni vijek. Već spomenuti depresija i anksioznost popraćeni su starenjem glija. Takve glija stanice imaju tendenciju akumulirati se u bočnom ventrikulu i tako negativno utjecati na neurogenezu (Zhang i sur., 2013).

Rak

Kaskada fosfatidilinozitol-3-kinaza (PI3K, engl. *phosphatidylinositol 3-kinase*)/proteinska kinaza B (PKB, engl. *protein kinase B*)/meta rapamicina u sisavaca (mTOR, engl. *mammalian target of rapamycin*) je unutarstanični signalni put koji regulira stanični ciklus i proliferaciju. Upravo je to put koji povezuje pretilost i rak izazvan pretilošću uz niz čimbenika poput hormona, čimbenika rasta, upala i dr. Poremećaji u signalizaciji ovog puta vode k eventualnoj destabilizaciji tumorskog proteina 53 (p53, engl. *tumor protein 53*) čija je uloga kontrola staničnog rasta (time i sprječavanje nastanka tumora) što rezultira nekontroliranim dijeljenjem stanica te proliferacijom. Međutim, dosad je dobro proučena uloga leptina u poticanju razvijanja raka. To se prije svega odnosi na aktivaciju PI3K, MAPK te prijenosnika signala i aktivatora transkripcije tipa 3 (STAT3, engl. *signal transducer and activator of transcription 3*). Novija saznanja govore o značajnoj ulozi inzulina te IGF-1 kao čimbenika koji potiču razvoj raka ukoliko se sinteza istih poveća, odnosno, oni na aktivnost potiču PI3K/Akt/mTOR kaskadu. S druge strane, adiponektin ima antikancerogena svojstva utoliko što aktivira AMPK i time smanjuje razinu IGF-1 i mTOR signalizaciju, a posljedično i NF- κ B signalizaciju, što u protivnom ima ključnu ulogu u razvitku raka (Osaki i sur., 2004; Vučenik i Stains, 2012).

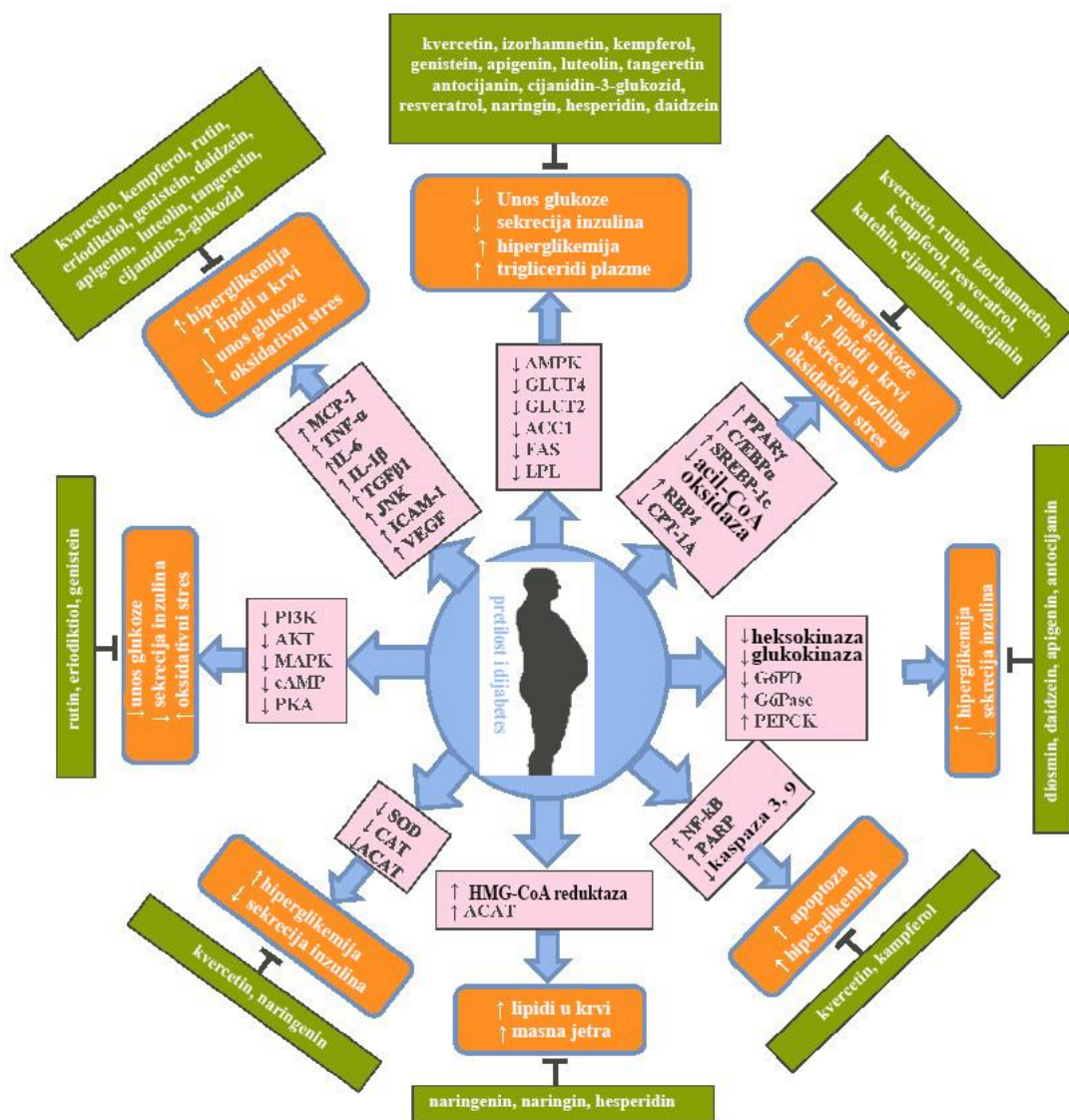
PREVENCIJA I LIJEČENJE

Po pitanju prehrane, najčešće se pretilost javlja zbog neuravnotežene konzumacije hrane bogate mastima te šećerima. Kao tipičan primjer, uz užurban stil života, paralelno se pojavila i *brza hrana*, kao i pića s puno šećera (sokovi). Do današnjeg vremena, biljno (suncokretovo) ulje te šećer došli su, zbog velikog pada u cijeni, u kompeticiju po pitanju stupnja konzumacije sa žitaricama kao najmanje skupocjenim namirnicama općenito. U skladu s današnjim, uglavnom užurbanim načinom života, hrana bogata šećerom, mašću te namirnicama životinjskog porijekla zamijenila je tradicionalnu prehranu s visokim udjelom složenih ugljikohidrata i vlakana. Zbog svega toga, danas se vrlo često može naići na oglas ili letak koji nudi ekspresna rješenja vezana uz gubitak kilograma, poput dijeta raznih tipova, a kojima bi se trebao postići zadovoljavajući fizički izgled. Tako postignut fizički izgled, koji bi trebao upućivati na pravilnu i raznoliku prehranu te redovitu tjelovježbu, zapravo je rezultat rigoroznih promjena u prehrani koje dugoročno u velikoj mjeri štete organizmu (Swinburn i sur., 2004).

Uravnotežena prehrana temelji se na održavanju ravnoteže između unošenja u organizam tri osnovna nutrijenta: ugljikohidrata, masnoća te proteina (ugl. 4:3:3). Uz to, bitan čimbenik je i porijeklo hrane te je poželjno da ona bude u što prirodnijem obliku, odnosno, uz što manje tvorničke prerade. To također znači i da bi namirnice biljnog porijekla trebalo jesti u sezoni njihovog dozrijevanja. Da bi korist pojedenoga za organizam bila što veća, preporuča se sljedeće: izbjegavanje prerađenih namirnica bogatih ugljikohidratima, npr. tjestenina, smanjeni unos zasićenih masnih kiselina u odnosu na nezasićene masne kiseline (također, iako to uglavnom nije naznačeno na proizvodima – manji unos trans- u odnosu na cis-izomere masnih kiselina), konzumacija ribe, obilna konzumacija povrća uz naglasak na lisnato zeleno povrće itd. Međutim, sve navedeno vrlo je relativno te se može raščlaniti na dodatne komponente (primjerice pri formiranju plana prehrane – npr. željeni učinak povećava se konzumacijom ribe određene vrste i sl.). U prehrani je važno imati i značajan udio (biljnih ili životinjskih) proteina koji su važni za mnoge fiziološke i biokemijske procese u organizmu, ali i obnavljanje vezivnog tkiva. Uz sve navedeno, što god bilo uvršteno u prehranu, važno je jesti umjereno te ne prekasno kako bi se probava mogla pravilno odvijati (za vrijeme budnosti organizma). Ne treba zaboraviti ni utjecaj državnih institucija po pitanju određivanja visine poreznih davanja, što ima značajan učinak na kupovnu moć građana, pogotovo u državama relativno niskog BDP-a (Barbir i sur., 2014).

Tjelesna aktivnost također je važna komponenta u održavanju zdravlja. Iako ona može biti svakodnevna u okviru aktivnosti poput šetanja psa, uređivanja okućnice, uspinjanja stepenicama i sl., najčešće u osoba kojima manjka tjelesne aktivnosti nije prisutan ni takav oblik. Svakako, ona se preporuča, a za promjenu stila života i brže rezultate preferira se ona sportska. Važno je pritom da su učinci fizičke aktivnosti kumulativni te da se u desetak tjedana redovitom aktivnošću može postići značajno povećanje kondicije. Primjerice, hodanje je oblik aktivnosti dostupan svima te se duljina aktivnosti može povećavati s porastom kondicije. Osim u počecima, tjelesna aktivnost trebala bi trajati barem 30 minuta, a prakticirati bi ju trebalo barem tri-četiri puta tjedno. Također, osim što pridonosi fizičkom zdravlju, tjelesna aktivnost korisna je i za psihičko zdravlje. Naravno, kako bi se homeostaza održala, potrebno je uz redovitu fizičku aktivnost i jesti uravnoteženo. Uz to, fizička aktivnost trebala bi biti prilagođena zdravstvenom stanju i dobi te bi se o njoj, kao i o promjeni prehrane, trebalo savjetovati s liječnikom (Caspersen i sur., 1985).

Flavonoidi su sekundarni metaboliti biljaka te u biljnom organizmu imaju brojne funkcije, poput obojenja ili obrane od patogenih mikroorganizama. Mnogim istraživanjima dokazano je kako su oni korisni za ljudski organizam, i to u prevenciji i suzbijanju oksidativnog stresa, raka, virusnih bolesti, kardiovaskularnih bolesti, pretilosti i dr. U našem tijelu, za homeostaze, imaju ulogu u probavljanju ugljikohidrata, uklanjanju AT, lučenju inzulina i unosu glukoze. Za primjer, kvercetin je jedan od najzastupljenijih flavonoida unutar grupe flavonola u ljudskoj prehrani te predstavlja kostur građe za mnoge druge flavonoide poput hesperedina i rutina. To je ujedno i najzastupljeniji flavonoid u prirodi, a nalazi se u brokuli, jabukama, grožđu, luku, itd. Poznato je da kvercetin smanjuje krvni tlak, ali on smanjuje i aktivnost LPL koja regulira aktivnost SREBP te PPAR γ . Također, na lučenje adrenalina potiče lipolizu (u adipocitima) što je od značajne uloge u *fight or flight* situacijama jer osim što se povećava dotok krvi u mišiće, u krvi se poveća razina glukoze. Nadalje, u mišićnim stanicama aktivira AMPK signalni put i tako potiče unos glukoze u stanice neovisan o inzulinu. Isto tako, ovaj flavonoid održava cjelovitost crijevnog epitela kao selektivne barijere za molekule koje bi mogle ugroziti organizam. Osim ovog primjera, općenito, flavonoidi imaju širok spektar djelovanja po pitanju pretilosti. Primjerice, povećavaju sekreciju inzulina, a smanjuju apoptozu, otpornost na inzulin, sustavnu upalu te oksidativni stres u mišićima, i to djelujući na već spomenute signalne putove (**Slika 7.**) (Kawser Hossain i sur., 2016).



Slika 7. Molekularne funkcije flavonoida s anti-upalnim efektom; slika je preuzeta i prilagođena iz Kawser Hossain, M., Abdal Dayem, A., Han, J., Yin, Y., Kim, K., Kumar Saha, S., ... & Cho, S. G. (2016). Molecular mechanisms of the anti-obesity and anti-diabetic properties of flavonoids. *International journal of molecular sciences*, 17(4), 569.

protein kemoatraktant monocita tipa 1 (MCP-1, engl. *monocyte-chemo-attractant protein-1*); alfa čimbenik tumorske nekroze (TNF-α, engl. *tumor necrosis factor alpha*); interleukin 6 (IL-6, engl. *interleukin-6*); interleukin 1 beta (IL-1β, engl. *interleukin 1 beta*); slobodna masna kiselina (FA, engl. *free fatty acid*); supstrat receptora inzulina tipa 1 (IRS1, engl. *insulin receptor substrate 1*); fosfatidilinozitol-3-kinaza (PI3K, engl. *phosphatidylinositol 3-kinase*); serin/treonin kinaza (AKT, engl. *serine/threonine kinase*); masna kiselina (FA, engl. *fatty acid*); smanjena tolerancija glukoze (IGT, engl. *impaired glucose tolerance*); poli-(ADP-riboza) polimeraza (PARP, engl. *poly(ADP-ribose) polymerase*); limfom B-stanica tipa 2 (BCL-2, engl. *B-cell lymphoma 2*); BCL-2-vezani X protein (Bax, engl. *Bcl-2-associated X protein*); BCL-2 homologni antagonist/ubojica (Bak, engl. *Bcl-2 homologous antagonist/killer*); kaspaza 3; proliferatorom aktivirani receptor alfa peroksisoma (PPARγ, engl. *peroxisomal proliferator-activated receptor gamma*); regulatorni element veznog proteina za sterole tipa 1c (SREBP1c, engl. *sterol regulatory element binding protein-1c*); lipoprotein-lipaza (LPL, engl. *lipoprotein lipase*); 5' adenzin-monofosfatom aktivirana proteinska kinaza (AMPK, engl. *5' adenosine*

monophosphate-activated protein kinase); homeostatski model procjene otpornosti na inzulin (HOMA-IR, engl. *homeostatic model assessment for insulin resistance*); hemoglobin tipa A1c (HbA1c, engl. *hemoglobin A1c*); transporter glukoze 4 (GLUT4, engl. *glucose transporter 4*); glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza (G6PDH, engl. *glucose-6-phosphate dehydrogenase*); 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim (HMG-CoA, engl. *3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme*); acil-CoA (ACAT, engl. *acyl CoA*); kolesterol aciltransferaza; glukoza-6-fosfataza (G6pase, engl. *glucose-6-phosphatase*); ciklički adenzin- monofosfat (cAMP, engl. *cyclic adenosine monophosphate*); proteinska kinaza A (PKA, engl. *protein kinase A*)

Među flavonoidima, također unutar flavonola, svakako značajan za ljude je antocijanin. Putem konzumiranja hrane učestalo se unosi u organizam, a najčešće međudjelovanje različitih antocijanina pridonosi održavanju ljudskog zdravlja. Oni specifično uklanjaju ROS *in vivo* i *in vitro*. Isto tako, aktivacijom MAPK puta inhibiraju NF- κ B djelovanje. Također, smanjuju rizik od kardiovaskularnih bolesti, smanjuju otpornost na inzulin te inhibiraju rast stanica tumorske linije – zbog čega se smatra da imaju antikancerogena svojstva. Antocijaninima obiluju crveni kupus, borovnice, crni ribiz, višnje, aronija, itd. (Lee i sur., 2017).

Propolis prikupljaju pčele medarice iz soka, lišća i pupoljaka biljaka, a zatim ga pomiješaju s pčelinjim voskom. Prema kemijskoj strukturi, propolis je sačinjen većinom od flavonoida i drugih fenolnih spojeva, derivata cimetne kiseline, kumarinske kiseline, lignana, itd. Kroz ljudsku povijest, često se koristio kao lijek u narodnoj medicini te ga se smatra kompleksnom tvari s antivirusnim, antibakterijskim, anti-upalnim, anti-oksidativnim te antikancerogenim svojstvima. Međutim, do danas je dokazano sporije povećanje BMI pri povećanom unosu kalorija ukoliko se kao dodatak prehrani konzumira propolis, ali i smanjuje akumulacija visceralnog AT te AT u jetri (kao i serumske razine triglicerida). Odnosno, smanjuje se ekspresija SREBP-1 i SREBP-2 koji su kao transkripcijski čimbenici nužni za sintezu masnih kiselina te kolesterola. Također, ukoliko se propolis uzima u pretilom stanju, posljedica je smanjenje BMI. Primjerice, otkriveno je da ekstrakti etanola iz brazilskog crvenog propolisa (u Brazilu postoji i zeleni propolis) potiču PPAR γ na aktivnost te time poništavaju učinak TNF- α na diferencijaciju adipocita te ekspresiju adiponektina. S druge strane, zeleni propolis potiskuje ekspresiju TLR-4 i pro-upalnih citokina u mišićima te tako i smanjuje razinu cirkulirajućih LPS. Također, smanjuje se razina triglicerida i glukoze u krvi, a posebno je zanimljivo da sprječavaju crijevnu disbiozu, a time i endoteksemiju. Točnije, smatra se da propolis umanjuje učinak visokokalorične hrane na promjenu sastava mikrobnih zajednica, ali točan mehanizam još uvijek nije poznat (Koya-Miyata i sur., 2009; Iio i sur., 2010; Roquette i sur., 2015).

Specifično, na gotovo sve poremećaje kao posljedice promjene u sastavu mikrobnih zajednica može se djelovati unosom probiotika te odgovarajućim antibioticima. Probiotici su bakterije koje su u izravnoj kompeticiji s patogenim bakterijama te njihova brojčana prevlast znači stanje homeostaze. Antibiotici su kemijske tvari (lijekovi) kojima se direktno pokušava ugroziti cjelovitost, rast i razmnožavanje patogenih bakterija. Također, u prehranu se mogu dodavati prebiotici; vlakna koja su izvor hrane probioticima (neprobavljiva za ljude). Rezultat je u najmanju ruku ublažavanje simptoma, ali vrlo često i potpuno uravnotežena crijevna zajednica mikroorganizama. Neki probiotici djeluju i tako da potiču proizvodnju mukusa, sekreciju antimikrobnih peptida te sintezu čvrstih spojeva, a to pridonosi ojačavanju crijevne barijere za apsorpciju. Nadalje, probiotici mogu različitim mehanizmima potaknuti imunosni sustav domadara na borbu protiv patogena. Isto tako, direktno smanjuju preživljavanje patogena fizičkim zauzimanjem prostora u crijevima. Zanimljivo je da probiotici mogu imati učinka na osteoklastogenezu inhibiranjem njezinih biljega i aktivatora, a stimuliranjem ugrađivanja magnezija i kalcija u kosti usporiti osteoporozu i općenito propadanje kostiju. S druge strane, iako vrlo brzo uklanjaju simptome širokog spektra poremećaja i bolesti, uporaba antibiotika nerijetko je popraćena negativnim nuspojavama u metabolizmu s obzirom na to da oni često djeluju nespecifično i tako narušavaju mikrobne zajednice koje su tipične za homeostazu (Loman i van der Klamp, 2016; Neyrinck i sur., 2016).

Od ostalih antioksidansa, vrijedno je spomenuti i vitamin E. Njegov značajan učinak bilježi se u liječenju dječjeg steatohepatitisa. Prije svega, to se odnosi na snižavanje serumske alanin-aminotransferaze (ALT, engl. *alanine aminotransferase*). Važno je napomenuti da antioksidansi ne djeluju tako da uklanjaju lipide iz jetre, već ometaju put sinteze lipida koji, u povećanom obujmu uz unos lipida u hepatocyte, vodi do upale i nekroze hepatocita (Vajro i sur., 2004).

Kurkumin je antioksidans koji sve češće unosimo, ponekad i nesvjesno, kako raste popularnost različitih nacionalnih kuhinja te uporabe nama novih začina. Kurkuma je od davnih vremena zbog svojih anti-upalnih djelovanja često korišten začim u tradicionalnoj kuhinji. Istraživanja pokazuju da kurkumin direktno utječe na AT sprječavajući kroničnu upalu tako da sprječavaju infiltraciju makrofaga i aktivaciju NF- κ B, a time i sekreciju IL-6. Kurkumin povećava ekspresiju adiponektina, a smanjuje razine TNF- α , IL-1 β , IL-6, MCP-1, PAI-1 inače povećane zbog povećanih cirkulirajućih LPS. Također, kurkumin sprječava diferencijaciju adipocita i to tako da poticanjem na aktivnost tzv. Wnt signalnog puta utječe na smanjivanje

ekspresije glikogen-sintaza kinaze tipa 3 (GSK-3, engl. *glycogen synthase kinase 3*) i tako akumulacije β -katenina koji neizravno utječe na smanjivanje adipogeneze (Bradford, 2013).

Uz sve navedeno, pripravci takozvanih senolitika učinkoviti su u liječenju neuropsihijatrijskih poremećaja. Njihova meta su senescentne stanice. Formiranje ovakvog, novog pristupa duguje se, prije svega, činjenici da su brojni navedeni poremećaji rezultat starenja stanica (Ogrodnik i sur., 2019).

ZAKLJUČAK

Prekomjerna tjelesna masa, a ni pretilost, kako dugoročno, tako ni kratkoročno nisu povoljne za dobrobit organizma. Upala u adipoznom tkivu rezultat je sinteze pro-upalnih citokina koji se luče kao posljedica prekomjerne akumulacije AT, tj. masnih kiselina. Važnost toga proizlazi iz činjenice da pro-upalni citokini cirkulacijom dospijevaju od centra upale (AT) do udaljenih mjesta u organizmu (drugi organi) te tako izazivaju prvo upalu, a zatim i kroničnu bolest (najčešće ukoliko prethodno izostane liječnička intervencija). Odnosno, pretilost svojim upalnim djelovanjem uzrokuje aktivaciju/deaktivaciju brojnih signalnih putova i tako uzrokuje mnoge bolesti. Pretilost je i ključan čimbenik koji pridonosi razvitku vodećeg uzroka smrtnosti današnjice – ateroskleroze, uz brojne bolesti kardiovaskularnog sustava koje izaziva. Također, mnoga ograničenja istraživanja učinka pretilosti proizlaze iz razlika fiziologije modelnih organizama (npr. miš) i čovjeka te je stoga potrebno, razvitkom naprednije tehnologije, povećati uspješnost i vjerodostojnost istraživanja na *in vitro* kulturama ljudskim stanicama. Međutim, promjenom stila života, kao i metodama prevencije u okviru prehrane i tjelovježbe, može se značajno utjecati na smanjenje učestalosti pretilosti kao bolesti, a po potrebi, u podmakloj fazi i odgovarajućim liječenjem.

SAŽETAK

Pretilost je kronična upala niskog intenziteta raširena diljem svijeta. Značajan porast u učestalosti ove bolesti javlja se nakon industrijske revolucije, zbog čega je započela masovna proizvodnja sada lako dostupne hrane. Bijelo adipozno tkivo u visceralnom području glavno je skladište energije i mjesto oslobađanja slobodnih masnih kiselina, a time i središte upale. Upala započinje infiltracijom makrofaga u tkivo uz lučenje različitih niskomolekularnih proteina (npr. $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ i IL-6), citokina, čime se pojačava upala. Iako se akumulacija u najvećoj mjeri odvija u visceralnom adipoznom tkivu, pro-upalni citokini odande cirkulacijom dopijevaju u druga tkiva i organe. Njihovo djelovanje općenito se temelji se na povećavanju ili smanjivanju aktivnosti različitih signalnih putova, npr. $\text{NF-}\kappa\text{B}$, a osim upale izazivaju i oksidativni stres. Na taj način mogu nastati brojne kronične bolesti, od kojih većina ima u podlozi otpornost na inzulin koja je posljedica pretilosti. Bolesti koje su obrađene su otpornost na inzulin, aterogena dislipidemija, bolest masne jetre, upala mišića, upala kostiju, kronična bolest bubrega, poremećaj u sastavu mikrobne zajednice crijeva, poremećaj vida i reproduktivnog zdravlja žena, starenje stanica te rak. Osim navedenoga, razrađen je i utjecaj pretilosti na središnji živčani sustav s eventualnim posljedicama poput anksioznosti i depresije. Također, u citokine se ubrajaju i oni anti-upalni koji održavaju homeostazu i umanjuju učinak upale, npr. adiponektin. Oni, uz uravnoteženu prehranu (i antioksidanse u svom sastavu) i redovitu tjelovježbu pridonose smanjenju indeksa tjelesne mase, ali i sprječavanju značajnog povećanja istoga.

SUMMARY

Obesity is chronic low-grade inflammation spread accros the world. A significant increase in the incidence of this disease occurs after the industrial revolution, which is why mass food production began, now easily accessible. The white adipose tissue in the visceral area is the main energy store and place of free fatty acid release, and thus the center of inflammation. The inflammation begins with the infiltration of macrophages into the tissue and secreting various low molecular weight proteins (e. g. $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ and IL-6), cytokines, which increase inflammation. Although accumulation occurs to the greatest extent in visceral adipose tissue, pro-inflammatory cytokines come from circulation to other tissues and organs. Their action is generally based on increasing or decreasing the activity of different signal paths, e.g. $\text{NF-}\kappa\text{B}$, and besides inflammation, cause oxidative stress. In this way, many chronic diseases can occur, most of which mean an insulin resistance that is a consequence of obesity. The diseases that are discussed are insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, fatty liver disease, muscle inflammation, bone inflammation, chronic kidney disease, disorder in the composition of microbial joints of the gut, vision disorders, reproductive health of women disorders, cell aging and cancer. In addition, the influence of obesity on the central nervous system with possible consequences such as anxiety and depression has been elaborated. Furthermore, there are also anti-inflammatory cytokines that maintain homeostasis and reduce the effect of inflammation, e.g. adiponectin. They contribute to a decrease in the body mass index, but also prevent a significant increase in the body mass index along with a balanced diet (and antioxidants in their composition) and regular exercise.

LITERATURA

- Ahima, R. S. (Ed.). (2010). *Metabolic basis of obesity*. Springer Science & Business Media, 17-33, 65-79, 293-304, 326-329, 346-352.
- Alcalá, M., Calderon-Dominguez, M., Serra, D., Herrero, L., & Viana, M. (2019). Mechanisms of impaired brown adipose tissue recruitment in obesity. *Frontiers in physiology*, 10(94), doi: 10.3389/fphys.2019.00094
- Bamba, V., & Rader, D. J. (2007). Obesity and atherogenic dyslipidemia. *Gastroenterology*, 132(6), 2181-2190.
- Barbir, T., Vulić, A., Pleadin, J. (2014). Masti i masne kiseline u hrani životinjskog podrijetla. *Veterinarska stanica: znanstveno-stručni veterinarski časopis*, 45(2), 97-110.
- Berenbaum, F., Eymard, F., & Houard, X. (2013). Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Current opinion in rheumatology*, 25(1), 114-118.
- Bradford, P. G. (2013). Curcumin and obesity. *Biofactors*, 39(1), 78-87.
- Câmara, N. O. S., Iseki, K., Kramer, H., Liu, Z. H., & Sharma, K. (2017). Kidney disease and obesity: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Nephrology*, 13(3), 181.
- Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., & Burcelin, R. (2008). Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 57(6), 1470-1481.
- Carr, M. C., Ayyobi, A. F., Murdoch, S. J., Deeb, S. S., & Brunzell, J. D. (2002). Contribution of hepatic lipase, lipoprotein lipase, and cholesteryl ester transfer protein to LDL and HDL heterogeneity in healthy women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 22(4), 667-673.
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports*, 100(2), 126.
- Cheung, N., & Wong, T. Y. (2007). Obesity and eye diseases. *Survey of Ophthalmology*, 52(2), 180-195.
- Curti, M.L.R.; Borges, P.; Rogero, M.C.; Ferreira, S.R. (2011). Studies of gene variants related to inflammation, oxidative stress, dyslipidemia, and obesity: Implications for a nutrigenetic approach. *Journal of Obesity*, 1-30.
- deLemos, A. S., Wolfe, M. L., Long, C. J., Sivapackianathan, R., & Rader, D. J. (2002). Identification of genetic variants in endothelial lipase in persons with elevated high density lipoprotein cholesterol. *Circulation*, 106(11), 1321-1326.
- DiBaise, J. K., Zhang, H., Crowell, M. D., Krajmalnik-Brown, R., Decker, G. A., & Rittmann, B. E. (2008). Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(4), 460-469.
- Eaimworawuthikul, S., Thiennimitr, P., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S. C. (2017). Diet-induced obesity, gut microbiota and bone, including alveolar bone loss. *Archives of Oral Biology*, 100(78), 65-81.

- Eckel, R. H., Grundy, S. M., & Zimmet, P. Z. (2005). The metabolic syndrome. *The Lancet*, 365(9468), 1415-1428.
- Eknoyan, G. (2006). A history of obesity, or how what was good became ugly and then bad. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 13(4), 421-427.
- El Khoudary, S. R., Ceponiene, I., Samargandy, S., Stein, J. H., Li, D., Tattersall, M. C., & Budoff, M. J. (2018). HDL (High-Density Lipoprotein) Metrics and Atherosclerotic Risk in Women: Do Menopause Characteristics Matter? MESA. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(9), 2236-2244.
- Fabbrini, E., Sullivan, S., & Klein, S. (2010). Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*, 51(2), 679-689.
- Farrell, G. C., & Larter, C. Z. (2006). Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*, 43(1), 99-112.
- Faust, IM, Johnson, PR, Hirsch, J. (1977). Adipose tissue regeneration following lipectomy. *Science*, 197(4301), 391– 393.
- Grundy, S. M. (2002). Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation*, 106(20), 2526–2529.
- Grundy, S. M. (2004). Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2595-2600.
- Guyenet, S. J., & Schwartz, M. W. (2012). Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(3), 745-755.
- Hall, M. E., do Carmo, J. M., da Silva, A. A., Juncos, L. A., Wang, Z., & Hall, J. E. (2014). Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 7, 75-85.
- Harris RBS, Kasser TR, Martin RJ. (1986). Dynamics of recovery of body composition after overfeeding, food restriction or starvation of mature female rats. *The Journal of Nutrition*, 116(12), 2536–2546.
- Hu, F. (2008). *Obesity epidemiology*. Oxford University Press, 20-24.
- Hulver, M. W., Berggren, J. R., Cortright, R. N., Dudek, R. W., Thompson, R. P., Pories, ... & Houmard, J. A. (2003). Skeletal muscle lipid metabolism with obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 284(4), 741-747.
- Iio, A., Ohguchi, K., Inoue, H., Maruyama, H., Araki, Y., Nozawa, Y., & Ito, M. (2010). Ethanolic extracts of Brazilian red propolis promote adipocyte differentiation through PPAR γ activation. *Phytomedicine*, 17(12), 974-979.
- Kahn, B. B., & Flier, J. S. (2000). Obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 106(4), 473-481.
- Kawser Hossain, M., Abdal Dayem, A., Han, J., Yin, Y., Kim, K., Kumar Saha, ... & Cho, S. G. (2016). Molecular mechanisms of the anti-obesity and anti-diabetic properties of flavonoids. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(4), 569.

- Ke, B., Shen, W., Fang, X., & Wu, Q. (2018). The NLRP3 inflammasome and obesity-related kidney disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 22(1), 16-24.
- Korenblat, K. M., Fabbrini, E., Mohammed, B. S., Klein, S. (2008). Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. *Gastroenterology*, 134(5), 1369-1375.
- Koya-Miyata, S., Arai, N., Mizote, A., Taniguchi, Y., Ushio, S., Iwaki, K., & Fukuda, S. (2009). Propolis prevents diet-induced hyperlipidemia and mitigates weight gain in diet-induced obesity in mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 32(12), 2022-2028.
- Lee, Y. H., Mottillo, E. P., & Granneman, J. G. (2014). Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*, 1842(3), 358-369.
- Lee, Y. M., Yoon, Y., Yoon, H., Park, H. M., Song, S., & Yeum, K. J. (2017). Dietary anthocyanins against obesity and inflammation. *Nutrients*, 9(10), 1089.
- Loman, S., & van der Kamp, J. W. (2016). Insulin resistance as key factor for linking modulation of gut microbiome to health claims and dietary recommendations to tackle obesity. *Trends in Food Science & Technology*, 57, 306-310.
- Marseglia, L., Manti, S., D'Angelo, G., Nicotera, A., Parisi, E., Di Rosa, G., Gitto, E., & Arrigo, T. (2015). Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(1), 378-400.
- McMurray, F., Patten, D. A., & Harper, M. E. (2016). Reactive oxygen species and oxidative stress in obesity—recent findings and empirical approaches. *Obesity*, 24(11), 2301-2310.
- Newgard, C. B., An, J., Bain, J. R., Muehlbauer, M. J., Stevens, R. D., Lien, L. F., ... & Rochon, J. (2009). A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metabolism*, 9(4), 311-326.
- Neyrinck, A. M., Schüppel, V. L., Lockett, T., Haller, D., & Delzenne, N. M. (2016). Microbiome and metabolic disorders related to obesity: Which lessons to learn from experimental models?. *Trends in Food Science & Technology*, 57, 256-264.
- Nicholson, T., Church, C., Baker, D. J., & Jones, S. W. (2018). The role of adipokines in skeletal muscle inflammation and insulin sensitivity. *Journal of Inflammation*, 15(1), 9.
- Ogden, C. L., Yanovski, S. Z., Carroll, M. D., & Flegal, K. M. (2007). The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*, 132(6), 2087-2102.
- Ogrodnik, M., Zhu, Y., Langhi, L. G., Tchkonina, T., Krüger, P., Fielder, E., ... & Podgorni, O. (2019). Obesity-induced cellular senescence drives anxiety and impairs neurogenesis. *Cell Metabolism*, 29(5), 1061-1077.
- Osaki, M., Oshimura, M. A., & Ito, H. (2004). PI3K-Akt pathway: its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis*, 9(6), 667-676.
- Ouedraogo, R., Gong, Y., Berzins, B., Wu, X., Mahadev, K., Hough, K., Chan, L.; Goldstein, B.J., Scalia, R. (2007). Adiponectin deficiency increases leukocyte-endothelium interactions via up-regulation of endothelial cell adhesion molecules *in vivo*. *Journal of Clinical Investigation*, 117(6), 1718–1761.

- Pan H. Y., Guo L., Li Q. (2010). Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 88(1), 29–33.
- Rashid, S., Uffelman, K. D., & Lewis, G. F. (2002). The mechanism of HDL lowering in hypertriglyceridemic, insulin-resistant states. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 16(1), 24–28.
- Rennie, K. L., & Jebb, S. A. (2005). Prevalence of obesity in Great Britain. *Obesity Reviews*, 6(1), 11–12.
- Rocha, V. Z., & Libby, P. (2009). Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, 6(6), 399.
- Roquette, A. R., Monteiro, N. E. S., Moura, C. S., Toret, V. C., de Pace, F., dos Santos, A., ... & Amaya-Farfan, J. (2015). Green propolis modulates gut microbiota, reduces endotoxemia and expression of TLR4 pathway in mice fed a high-fat diet. *Food Research International*, 76(3), 796–803.
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England journal of medicine*, 340(2), 115–126.
- Sharma, A., Tate, M., Mathew, G., Vince, J. E., Ritchie, R. H., & De Haan, J. B. (2018). Oxidative stress and NLRP3-inflammasome activity as significant drivers of diabetic cardiovascular complications: therapeutic implications. *Frontiers in physiology*, 9(114) doi: 10.3389/fphys.2018.00114
- Shoelson, S. E., Lee, J., & Goldfine, A. B. (2006). Inflammation and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(7), 1793–1801.
- Soto, M., Herzog, C., Pacheco, J. A., Fujisaka, S., Bullock, K., Clish, C. B., & Kahn, C. R. (2018). Gut microbiota modulate neurobehavior through changes in brain insulin sensitivity and metabolism. *Molecular Psychiatry*, 23(12), 2287–2301.
- Stenlöf, K., Wernstedt, I., Fjällman, T., Wallenius, V., Wallenius, K., & Jansson, J. O. (2003). Interleukin-6 levels in the central nervous system are negatively correlated with fat mass in overweight/obese subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(9), 4379–4383.
- Swinburn, B. A., Caterson, I., Seidell, J. C., & James, W. P. T. (2004). Diet, nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity. *Public Health Nutrition*, 7(1a), 123–146.
- Tateya, S., Kim, F., & Tamori, Y. (2013). Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Frontiers in endocrinology*, 4, 93.
- Thaler, J. P., Yi, C. X., Schur, E. A., Guyenet, S. J., Hwang, B. H., Dietrich, M. O., ... & Nguyen, H. T. (2012). Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(1), 153–162.
- Trayhurn, P., & Wood, I. S. (2004). Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*, 92(3), 347–355.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027.

- Vajro, P., Mandato, C., Franzese, A., Ciccimarra, E., Lucariello, S., Savoia, M., ... & Migliaro, F. (2004). Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 38(1), 48-55.
- Vucenik, I., & Stains, J. P. (2012). Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1271(1), 37.
- Wahba, I. M., & Mak, R. H. (2007). Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2(3), 550-562.
- Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Ferrante, A. W. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*, 112(12), 1796-1808.
- Xu, P., Werner, J. U., Milerski, S., Hamp, C. M., Kuzenko, T., Jähnert, M., ... & Palmer, A. (2018). Diet-induced obesity affects muscle regeneration after murine blunt muscle trauma—a broad spectrum analysis. *Frontiers in physiology*, 9, 674.
- Yamaguchi, K., Yang, L., McCall, S., Huang, J., Yu, X. X., Pandey, S. K., ... & Diehl, A. M. (2007). Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 45(6), 1366-1374.
- Zhang, H., DiBaise, J. K., Zuccolo, A., Kudrna, D., Braidotti, M., Yu, Y., ... & Krajmalnik-Brown, R. (2009). Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(7), 2365-2370.
- Zhao, L. J., Liu, Y. J., Liu, P. Y., Hamilton, J., Recker, R. R., & Deng, H. W. (2007). Relationship of obesity with osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(5), 1640-1646.

<https://epiphanyasd.blogspot.com/2017/05/metabolic-syndrome-autism.html>