

Regulacija metabolizma masti u pretilosti

Vrhovec, Petra

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of biology / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za biologiju**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:181:978512>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-28**



**ODJEL ZA
BIOLOGIJU**
Sveučilište Josipa Jurja
Strossmayera u Osijeku

Repository / Repozitorij:

[Repository of Department of biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek](#)



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za biologiju

Preddiplomski sveučilišni studij Biologija

Petra Vrhovec

Regulacija metabolizma masti u pretilosti

Završni rad

Mentor: Dr. sc. Senka Blažetić, doc.

Osijek, 2019.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Odjel za biologiju
Preddiplomski sveučilišni studij **Biologija**
Znanstveno područje: Prirodne znanosti
Znanstveno polje: Biologija

Završni rad

REGULACIJA METABOLIZMA MASTI U PRETILOSTI

Petra Vrhovec

Rad je izrađen na: Odjel za Biologija

Mentor: Dr.sc. Senka Blažetić, doc.

Kratak sažetak završnog rada:

Pretilost je bolest modernog doba i predstavlja globalnu prijetnju svjetskom zdravlju. Pretilost je stanje koje nastaje zbog povećanog nakupljanja masnog tkiva. Masno tkivo je glavno skladište triacilglicerola te ima veliku sposobnost plastičnosti. Masno tkivo je endokrini organ koji luči različite adipokine. Metabolizam masti osjetljiv je na promjene u prehrani te na različite hormone i adipokine koji specifično inhibiraju ili potiču sintezu ili razgradnju masnih kiselina. Masti se mogu povećano skladištiti i u drugim organima te izazivati brojne poremećaje i bolesti.

Broj stranica: 27

Broj slika: 11

Broj tablica: 0

Broj literaturnih navoda: 42

Web izvor: 8

Jezik izvornika: hrvatski

Ključne riječi: masno tkivo, triacilglicerol, lipoliza, lipogeneza

Rad je pohranjen: na mrežnim stranicama Odjela za Biologiju te u Nacionalnom repozitoriju završnih i diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu.

BASIC DOCUMENTATION CARD**Bachelor thesis****Josip Juraj Strossmayer University of Osijek****Department of Biology****Undergraduate university study programme in Biology****Scientific Area:** Natural sciences**Scientific Field:** Biology**Regulation of fatty acids metabolism in obesity**

Petra Vrhovec

Thesis performed at: Department of Biology**Supervisor:** Senka Blažetić, PhD

Short abstract: Obesity is a disease of the modern age and represents a global threat to the world's health. It is a condition caused by increased accumulation of fatty tissue. Fat tissue is the main store of triacylglycerol and has a great ability of plasticity. Fat tissue is an endocrine organ that secretes various adipokines. Fat metabolism is susceptible to dietary changes and various hormones as well as adipocines that specifically inhibit or induce the synthesis or oxidation of fatty acids. If the storage of fat in other organs is excessive it could cause many disorders and illnesses.

Number of pages: 27**Number of figures:** 11**Number of tables:** 0**Number of references:** 42**Web source:** 8**Original in:** Croatian**Key words:** fat tissue, triacylglycerol, lipolysis, lipogenesis

Thesis deposited: on the Department of Biology website and the Croatian Digital Theses Repository of the National and University Library in Zagreb.

Sadržaj:

1. UVOD	1
2. OSNOVNI DIO.....	3
2.1. Pretilost – bolest modernog doba.....	3
2.2. Masno tkivo – endokrini organ	4
2.2.1. Sastav masnog tkiva	5
2.2.2. Vrste masnog tkiva.....	6
2.2.3. Uloga lipida u organizmu	8
2.3. Metabolizam masti.....	10
2.3.1. Lipogeneza – sinteza masnih kiselina	10
2.3.2. Metabolizam triglicerida	12
2.3.3. Adipogeneza i lipotoksičnost	13
2.3.4. Lipoliza – razgradnja masti	16
2.3.5. Regulacija metabolizma masnog tkiva.....	18
2.4. Poremećaji metabolizma adipocita uzrokovanih pretilošću	22
3. ZAKLJUČAK	24
4. LITERATURA.....	25

Kratice:

ACP – protein nosač acila

AMP – adenzin monofosfat

AMPK – adenzin monofosfat -ovisna protein-kinaza

ASP - acilacijski stimulacijski protein

ATP – adenzin trifosfat

BMI – indeks tjelesne mase

C/EBP - CCAAT - pojačivač-vezujući proteini

cAMP – ciklički adenzin monofosfat

CDK – ciklin ovisne kinaze

DAMP – molekularni obrazac oštećenja

ECM – izvanstanični matriks

HSL - lipaze regulirane hormonima

PI3K – fosfatidil inozitol kinaza 3

PKA – protein kinaza A

PPAR γ - peroksisom proliferator aktivirani receptor γ

Rb – retinoblastom

SREBP-1 - sterol regulatorni element-vezujući protein 1

TFN α - faktor nekroze tumora α

1. UVOD

Pretilost se smatra globalnom epidemijom i predstavlja ozbiljan zdravstveni problem, posebno u razvijenim zemljama. Znanstvena istraživanja kojima bi se bolje razumjeli i objasnili mehanizmi regulacije tjelesne težine te razvile metode i strategije za prevenciju i terapiju pretilosti jedna su od osnovnih i značajnijih unutar biomedicinskih istraživanja. Pretilost je kronično stanje koje nastaje zbog prekomjerne akumulacije masnog tkiva. Mnoge bolesti kao što su dijabetes tipa 2, kardiovaskularne bolesti, mišićno-koštani poremećaji, određeni karcinomi i bolesti jetre su povezane s pretilošću i utječu na zdravlje i očekivani životni vijek (Mok i sur. 2019). Količina masnog tkiva značajno se povećava zbog neravnomjernog unosa nutrijenata odnosno kada unos premašuje potrošnju tijekom dužeg vremenskog razdoblja. Progresivno povećanje količine masnog tkiva uzrokuje disfunkciju masnog tkiva što je usko povezano s razvojem inzulinske rezistencije (Goossens, 2017). Masno tkivo je metabolički aktivan organ koji je izgrađen od adipocita i neadipocitnih stanica te fibroblasta, endotelnih stanica i različitih vrsta imunoloških stanica. Najveći udio bijelog masnog tkiva pripada adipocitima koji imaju sposobnost skladištenja i sinteze triacilglicerola u svojoj citoplazmi. Masno tkivo je sposobno za pohranjivanje viška energije u obliku triacilglicerola u fazi nakon završetka obroka. S druge strane, masno tkivo u stanjima kada je drugim tkivima potrebna energija (gladovanja i tjelovježbe) oslobađa slobodne masne kiseline (Ahmadian i sur. 2007). Uz svoju ulogu u metabolizmu lipida, masno tkivo je metabolički aktivan endokrini organ koji regulira mnoštvo fizioloških procesa, uključujući energetske homeostazu, krvni tlak, upalu, angiogenezu i unos hrane (Sethi i Vidal-Puig, 2007). Masno tkivo luči različite adipokine te djeluje na energetske homeostazu i unos hrane te na aktivnost hipotalamusa. Jedan od najvažnijih adipokina je leptin. Leptin je hormon koji inhibira unos hrane i potiče potrošnju energije kroz interakcije s neuronskim putovima u mozgu, osobito putevima koji uključuju hipotalamus (Crujeiras i sur. 2015). Uz višak energije, kod unosa prevelike količine masti, postoji dodatna potreba za skladištenjem te se količina masnog tkiva povećava. Pretpostavlja se da masno tkivo ima granicu do koje može proširiti (Haczeyni i sur., 2018). Tijekom progresije pretilosti, povećanje lipida u prehrani može premašiti kapacitet skladištenja masnog tkiva i rezultirati ektopičnim taloženjem lipida (Virtue i Vidal-Puig, 2010).

Masno tkivo zbog svojih mnogobrojnih funkcija je iznimno važan organ. Zbog njegove povezanosti sa pretilošću potrebna su mnogobrojna istraživanja kako bi što bolje objasnili

sve mehanizme i procese koji se događaju u njemu i na temelju toga razvili odgovarajuću terapiju. Također, treba osvijestiti ljude o pravilnoj i umjerenoj prehrani te smanjenju hedonističkog pristupa hrani. Kao glavne smjernice u liječenju prehrane smatra se upravo edukacija i regulacija hormona crijeva. Zbog sve većeg postotka pretilosti kod djece potrebna je edukacija od najranije dobi. Pretilost kao globalni problem i sve veći postotak oboljele djece potaknuo je analiziranje i obradu ove teme. U radu su navedena opća saznanja o masnom tkivu, njegovom metabolizmu i regulaciji.

2. OSNOVNI DIO

2.1. Pretilost – bolest modernog doba

Pretilost je kronična bolest koja je u porastu u posljednjem desetljeću te predstavlja ozbiljan zdravstveni problem, a definira se indeksom tjelesne mase (BMI) iznad 30 kg/m^2 (Slika 1).

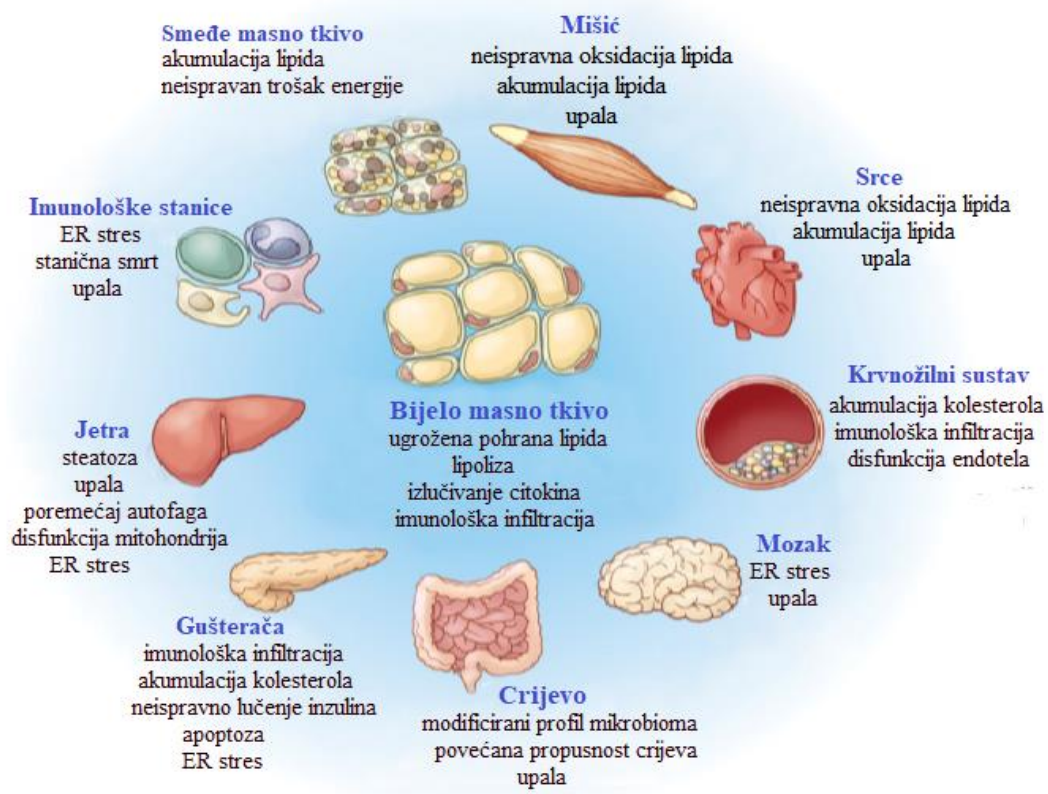


Slika 1. Kategorizacija pretilosti na osnovi BMI. Pretilost klase I definirana je BMI većem od 30 kg/m^2 , klase II veći od 35 kg/m^2 , a klasa III veći od 40 kg/m^2 . Preuzeto i prilagođeno sa mrežne stranice Web 1.

U razvijenim zemljama 2014. godine 39% odraslih osoba starijih od 18 godina imalo je prekomjernu težinu, a 13 % je pretilo. Pretilost se smatra javnim zdravstvenim problemom jer je povezano sa mnogim drugim bolestima kao što su dijabetes, bolesti srca te neke vrste raka (Gómez-Hernández i sur., 2016). Iako postoje genetski, bihevioralni i hormonalni utjecaji na tjelesnu težinu, pretilost se razvija kada u organizam unosimo više kalorija nego što potrošimo kroz dnevne aktivnosti ili vježbanjem. Višak kalorija tijelo pohranjuje kao mast. Dolazi do širenja masnog tkiva, povećanja volumena prosječnih masnih stanica i broja adipocita. Glavni uzroci pretilosti su neaktivnost i nezdrava prehrana te loše prehrambene navike (Web 2). Većina bolesnika sa pretiološću nema zdravu funkciju masnog tkiva zbog genetičkih i vanjskih faktora koji dovode do hipertrofije adipocita, hipoksije, staničnog stresa i upalnih procesa unutar masnog tkiva. Visceralna pretilost posljedica je disfunkcije masnog tkiva (Blüher, 2009).

2.2. Masno tkivo – endokrini organ

Godinama se smatra da masno tkivo ima samo funkciju skladištenja lipida u uvjetima prekomjernog unosa hranjivih tvari te otpuštanja visoko energentskih molekula kada je to potrebno drugim organima. Intenzivna istraživanja usmjerena razvoju terapije pretilosti dovela su do novih otkrića i spoznaja kako masno tkivo ima puno više funkcija te da je u komunikaciji sa ostalim organima (Eckel, 2018). Sada je očito da masno tkivo ima središnju ulogu u složenoj mreži autokrinih, parakrinih i endokrinih veza između organa i tkiva kao što su jetra, skeletni mišić, krvne žile, gušterača i srce (Romacho i sur. 2014) (Slika 2).



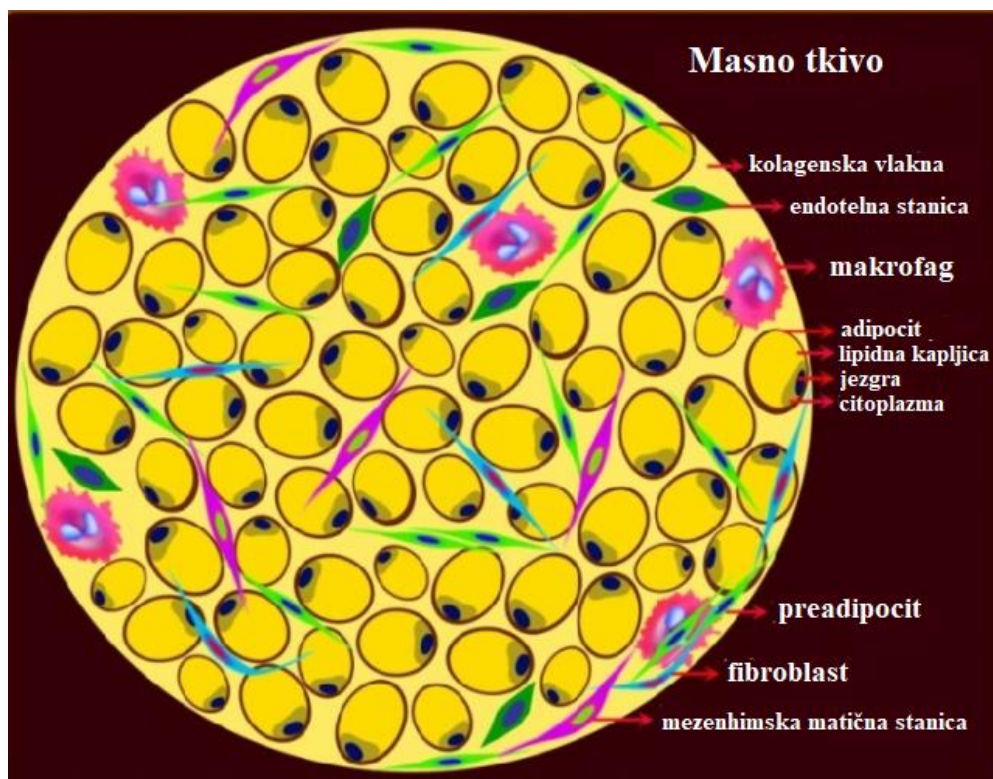
Slika 2. Interakcija masnog tkiva i ostalih organa. Preuzeto i prilagođeno od Ertunc i Hotamisligil, 2016.

Endokrini funkcija masnog tkiva ima glavnu ulogu u komunikaciji između tih organa i veliki utjecaj na homeostazu organizma. Smatra se da signalne molekule koje izlučuje masno tkivo imaju niz funkcija od regulacije unosa i potrošnje energije do kontrole endokrinog izlučivanja gušterače. Masno tkivo sastoji se od različitih tipova stanica koje sudjeluju u izlučivanju velikog broja molekula uključujući metabolite, masne kiseline, različite molekule lipida, hormone, peptide i proteine koji se zajednički nazivaju adipokini. Adipokini

obuhvaćaju, između ostalog, klasične citokine i kemokine, vazoaktivne i koagulacijske faktore, regulatore metabolizma lipoproteina i proteine koje luče adipociti, kao što su leptin ili adiponektin (Eckel, 2018). Mnogi od tih adipokina mogu djelovati lokalno unutar masnog tkiva, dok određeni dio može djelovati na udaljene organe gdje sudjeluju u regulaciji unosa hrane i tjelesne težine, osjetljivosti na inzulin, upalnim procesima, koagulaciji ili vaskularnoj funkciji (Romacho i sur. 2014; Stern i sur. 2016). Adipokini predstavljaju ključne signale i posredničke molekule masnog tkiva čime se uspostavlja složena mreža povratnih informacija sa drugim organima i tkivima što je ključno za održavanje homeostaze (Eckel, 2018).

2.2.1. Sastav masnog tkiva

Sastav masnog tkiva grubo se dijeli na adipocitne i neadipocitne stanice koje uključuju fibroblaste, velik broj različitih imunoloških stanica te endotelne stanice. Najveći udio čine adipociti (diferencirani fibroblasti) koji su sposobni akumulirati velike količine triglicerida (Slika 3).

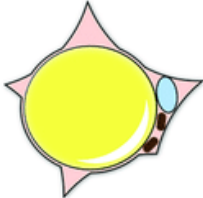
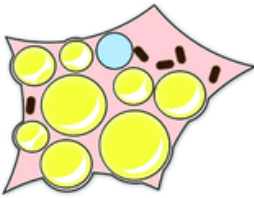
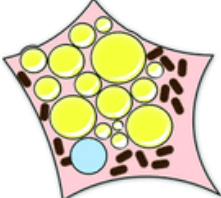


Slika 3. Morfološki prikaz građe masnog tkiva. Preuzeto i prilagođeno sa mrežne stranice Web 3.

Adipociti potječu do mezenhimskih stanica koje se diferenciraju u preadipocite te kasnije u zrele adipocite sposobne pohraniti velike količine lipida. Osjetljivi su na inzulin te imaju sposobnost lučenja adipokina (van Meijel i sur., 2019). Kod osoba normalne tjelesne mase makrofagi čine 10% od ukupnog broja stanica u masnom tkivu, dok se kod pretilih osoba taj postotak povećava na 30-40% (van Meijel i sur., 2019). U pretilosti dolazi do povećane infiltracije imunoloških stanica, posebice makrofaga, koji mogu izazvati lokalnu i sistemsku upalu koja je povezana s rezistencijom na inzulin (Attie i Scherer, 2009).

2.2.2. Vrste masnog tkiva

Masno tkivo možemo podijeliti prema funkciji i mjestu akumulacije. Funkcionalno i morfološki postoje tri tipa masnog tkiva: bijelo, smeđe (perivaskularno) i bež (Slika 4).

	BIJELO MASNO TKIVO	PERIVASKULARNO MASNO TKIVO	SMEĐE MASNO TKIVO
			
<i>sadržaj lipida</i>	vrlo visok, pojedinačna kapljica	visok, više lipidnih kapljica	visok, više lipidnih kapljica
<i>sadržaj mitohondrija</i>	nizak	visok	vrlo visok
<i>ekspresija UCP1</i>	vrlo niska	ovisno o lokaciji tkiva	visoka
<i>prokrvljenost</i>	adekvatna, ugrožena u pretilosti	direktan kontakt sa adventitijom krvnih žila	visoko perfundiran
<i>funkcija</i>	pohrana lipida, endokrina	termoregulacija, regulacija vaskularnog tonusa	termoregulacija
<i>lokacija</i>	potkožno ili unutar abdomena	oko krvnih žila	uglavnom interskapularni i subskapularni
<i>odgovor na HFD</i>	hipertrofija, hiperplazija, upala (ovisno o skladištu)	hipertrofija, upala	ponekad hipertrofija

Slika 4. Morfološke razlike bijelog, smeđeg i perivaskularnog masnog tkiva. Preuzeto i prilagođeno sa mrežne stranice Web 4.

Bijelo masno tkivo sastoji se od adipocita koji su povezani vezivnim tkivom. Adipocitne stanice tog tkiva su promjenjivog oblika, imaju perifernu i ravnu jezgru te sadrže malo citoplazme. Oko 90% volumena stanice zauzima velika kapljica lipida. Adipociti sadrže malo mitohondrija i glatkog i hrapavog endoplazmatskog retikuluma koji su smješteni na periferiji. Njegova uloga nije samo potpora organima i skladištenje triglicerida već i regulacija homeostaze glukoze. Osim navedenog luči adipokine i zato ima i važnu endokrinu funkciju. Adipokini izlučeni iz bijelog masnog tkiva reguliraju apetit, energetske metabolizam, metabolizam glukoze i lipida te angiogenezu (Web 5.).

Smeđe masno tkivo sastoji se od smeđih adipocita i ostalih molekula navedenih u poglavlju 2.2.1 uključujući i progenitore adipocitnih stanica. Smeđi adipocit je poligonalnog oblika s ovalom i centriranom jezgrom. Citoplazma sadrži više malih lipidnih kapljica te se u njoj nalazi veliki broj mitohondrija i nedovoljno razvijen endoplazmatski retikulum. Smeđe masno tkivo je visoko vaskularizirano i inervirano. Smatralo se da je prisutno samo u neonatalnom razvoju no otkrivena je prisutnost i kod odraslih ljudi, ali u puno manjoj količini nego kod odraslih. Sudjeluje u termogenezi, smanjenju razine triglicerida i glukoze i služi kao izvor adipokina koji nemaju iste funkcije u upalnom odgovoru u usporedbi sa onima izlučenim iz bijelog masnog tkiva (Gómez-Hernández i sur., 2016). Razlike u građi bijelog i smeđeg masnog tkiva možemo vidjeti na Slici 5.



Slika 5. Mikroskopski prikaz razlike između bijelog, bež i smeđeg masnog tkiva. Preuzeto i prilagođeno sa mrežne stranice Web 6.

Treća vrsta masnog tkiva građena je od bež adipocita. Podsjećaju na smeđe adipocite ali se od njih razlikuju po ekspresiji gena. Bež adipociti potječu iz lateralne mezoderme, dok smeđi adipociti potječu iz paraksijalne mezoderme i karakterizirani su ekspresijom miogenog markera 5. Aktivira ga simpatički živčani sustav. Izlaganje hladnoći može potaknuti aktivaciju kao i tiroidni hormoni i katekolamini. Zanimljivo je da postoji adekvatna plastičnost adipocita jer se bijeli, bež i smeđi adipociti mogu pretvoriti u druge adipocite tijekom kroničnog prejedanja ili izlaganja hladnoći (van Meijel i sur., 2019).

Podjela masnog tkiva može se gledati i s obzirom na mjesto pohrane u organizmu. U tijelu se bijelo masno skladišti ispod kože (subkutano) i oko unutrašnjih organa (visceralno) koje je puno opasnije i izaziva različita patološka stanja. Kod pretilosti ektopično taloženje lipida javlja se uglavom unutar i oko jetre, srca, bubrega i gušterače. Potkožno i visceralno masno tkivo imaju različite molekularne, stanične i anatomske značajke. Visceralno tkivo ima veću sposobnost skladištenja masnih kiselina kao i otpuštanja istih kada je to potrebno. Perivaskularno masno tkivo nalazi se oko koronarne arterije (ili epikardijalnog masnog tkiva), aorte (periaortno masno tkivo), drugih krvnih žila velikog krvotoka i oko mikrocirkulacijskog sloja mišićnog, bubrežnog i masnog tkiva, osim cirkulacije mozga. Kod ljudi je za sada zabilježeno skladištenje smeđeg masnog tkiva u cervikalnim, supraklavikularnim, paravertebralnim, medijastinalnim, para-aortalnim i nadbubrežnim područjima. Bež masno tkivo nalazi se između skladištenog bijelog masnog tkiva (Gómez-Hernández i sur., 2016).

2.2.3. Uloga lipida u organizmu

Smatralo se da lipidi imaju ulogu samo u skladištenju energije i izgradnji biomembrana. Danas je poznato da imaju puno veću ulogu od toga osobito u unutarstaničnoj signalizaciji ili lokalnoj hormonskoj regulaciji (Web 7). Lipidi su razni spojevi netopljivi u vodi, a topljivi u organskim otapalima kao što su masne kiseline, njihovi derivati i tvari koje su biosintetički ili funkcionalno povezane s tim spojevima (Christie, 1987). Primjer lipida su ulja i masti koje nazivamo triacilgliceroli ili trigliceridi. Molekula triacilglicerola je sastavljena od tri masne kiseline (acilne skupine) vezane esterskim vezama na glicerol (Larsson i sur., 2012). Nakon što se potroši sva glukoza u krvi i zalihe rezerve glikogena triacilgliceroli postaju glavni izvor energije. Lipidi se sintetiziraju u tijelu putem složenih biosintetskih puteva ali neki lipidi su esencijalni odnosno moramo ih unositi prehranom.

Primjer esencijalne masne kiseline je linoleinska kiselina i arahidonska kiselina koja je biosintetski prekursor prostaglandina. 1979. godine otkriven je prvi biološki aktivni fosfolipidni faktor aktivacije trombocita, a povećana je svijest o fosfatidilinozitolu i njegovim metabolitima važnim u staničnoj signalizaciji (Web 7).

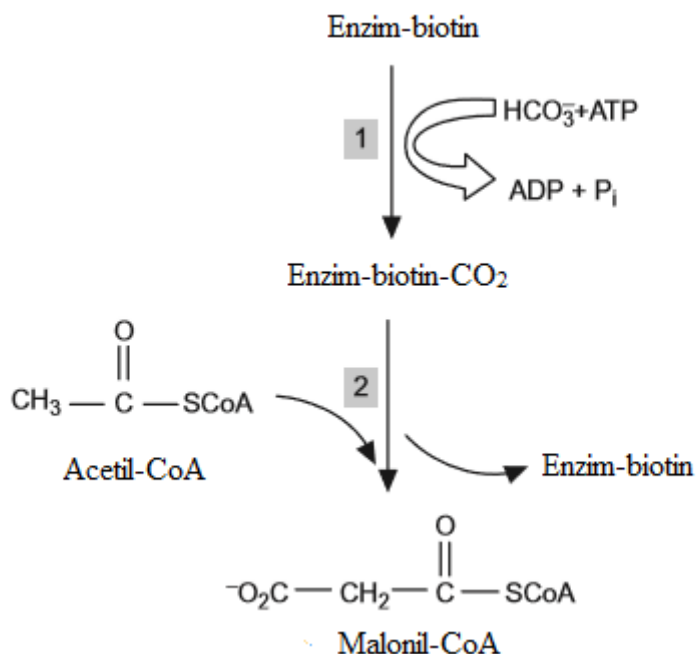
Fosfolipidi su glavni sastojci bioloških membrana. Sastoje se od jedne molekule glicerola esterificirane s dvije masne kiseline na položajima sn-1 i sn-2 i fosforne kiseline na položaju sn-3. S druge strane esterskom vezom su povezane fosfatna skupina i hidrofilna skupina kao što je kolin, serin ili inozitol (Web 8). Svi višestanični organizmi koriste se kemijskim molekulama kao signalnim glasnicima a lipidi su idealni kandidati za to zbog svoje netopljivosti u vodi i male građe. Signalni lipidi mogu se vezati na određene proteine te se neaktivni dok ne dođu na predviđeno mjesto i ne vežu se na odgovarajući receptor. U svom esterificiranom obliku mogu infiltrirati membrane i tako prenijeti signal drugim stanicama. Smeđe masno tkivo sudjeluju u termoregulaciji. Kolesterol održava fluidnost membrana interakcijom s njihovim kompleksnim lipidnim komponentama, posebno fosfolipidima kao što su fosfatidilkolin i sfingomijelin. Prekursor je žučnih kiselina, vitamina D i steroidnih hormona. Linolna i linolenska kiselina su prekursori različitih vrsta eikozanoida koji su bitni kod upalnih procesa, zgrušavanja krvi, groznici i boli. Vitamini A, D, E i K su esencijalni nutrijenti te su topljivi u mastima. Acil-karnitini prenose i metaboliziraju masne kiseline u i iz mitohondrija (Web 7).

2.3. Metabolizam masti

2.3.1. Lipogeneza – sinteza masnih kiselina

Lipogeneza je proces sinteze masnih kiselina koje se koriste kao rezerva energije. Prvenstveno se događa u masnom tkivu a manji dio u jetri. Različite promjene u prehrani utječu na ovaj proces. Prehrana s visokim udjelom ugljikohidrata potiče ovaj proces zbog povišenih količina triacilglicerola u plazmi. Lipogeneza je inhibirana polinezasićenim masnim kiselinama i postom (Coelho i sur., 2013).

Reakcija koja regulira brzinu sinteze masnih kiselina je ona koju katalizira acetil-CoA-karboksilaza koja sadrži biotin kao prostetičku skupinu. U toj reakciji iz acetil-CoA nastaje malonil-CoA u dva koraka (Slika 6). Enzim-biotinski kompleks sastoji se od karboksiliranog biotina (koenzima) nastalog iz bikarbonata uz utrošak energije adenozin trifosfata (ATP) što prikazuje prvi korak. Nakon toga slijedi prijenos karboksilne skupine na acetil-CoA na drugom mjestu. Ukupna reakcija je: $\text{HCO}_3^- + \text{ATP} + \text{acetil CoA} \rightarrow \text{ADP} + \text{Pi} + \text{H}^+ + \text{malonil-CoA}$. Acetil-CoA-karboksilaza inaktivira se fosforilacijom a aktivira defosforiliranjem. Kada je energetska naboj nizak (velike količine AMP-a) aktivira se AMP-ovisna protein-kinaza (AMPK) koja prevodi karboksilazu u aktivni oblik fosforilirajući jedan serinski ostatak. AMPK je inhibirana ATP-om što znači da stanica ima dovoljno energije i nema potrebe za sintezom masnih kiselina. Citrat stimulira karboksilazu a njegov učinak poništava palmitoil-CoA koji signalizira da ima viška masnih kiselina (Berg i sur., 2002).

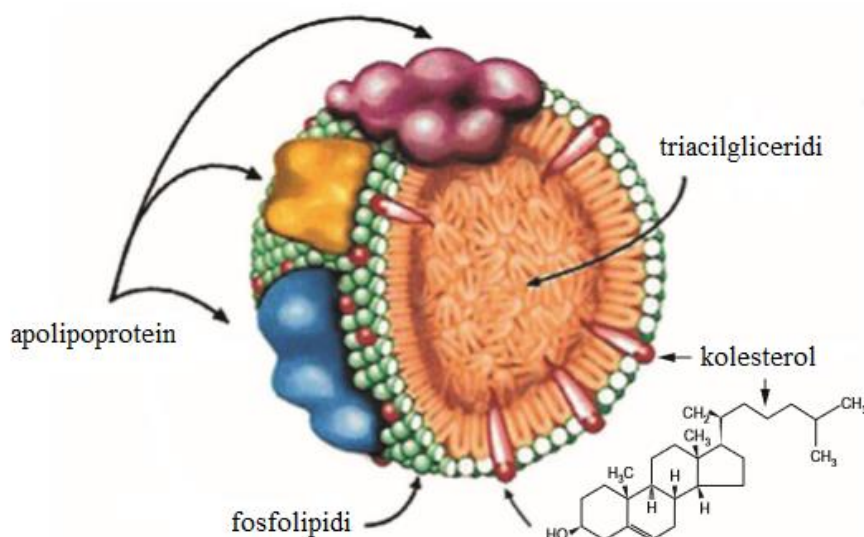


Slika 6. Nastajanje malonil-CoA iz acetil-CoA katalizirano enzimom acetil-CoA karboksilazom. Preuzeto i prilagođeno prema Litwack, 2018

Međuprodukti sinteze vezani su na sulfhidrilni kraj fosfopanteteinske skupine proteina nosača acila (ACP). Sintaza masnih kiselina je enzimski sustav koji katalizira sintezu zasićenih dugolančanih masnih kiselina iz acetil-CoA, malonil-CoA i NADPH. Taj se kompleks sastoji od različitih enzima (Berg i sur., 2002). Nakon završetka svih reakcija u ciklusu konačni produkt je palmitat, masna kiselina od 16 ugljikovih atoma. Ako je masna kiselina koja se sintetizira duža od 16 ugljikovih atoma, njeno produljenje se događa u endoplazmatskom retikulumu i mitohondrijima. U tom produljenju malonil-CoA je donor fragmenata sa dva ugljikova atoma. Sažeta ukupna reakcija za sintezu palmitata je $8 \text{ Acetil-CoA} + 14 \text{ NADPH} + 14 \text{ H}^+ + 7 \text{ ATP} \longrightarrow \text{palmitat} + 14 \text{ NADP}^+ + 8 \text{ CoA} + 7 \text{ ATP} + 7 \text{ P}_i$ (Litwack, 2018a). Glavni enzimi koji sudjeluju u ciklusu su acetil-CoA-karboksilaza, acetil trasacilaza, malonil-transacilaza, enzim za kondenzaciju acil-malonil-ACP, β -ketoacil-ACP-reduktaza, 3-hidroxiacil-ACP-dehidrataza i enoil-ACP- reduktaza (Berg i sur., 2002).

2.3.2. Metabolizam triglicerida

Lipidi iz hrane koju konzumiramo emulgiraju se žučnim kiselinama. Žučne kiseline sintetiziraju se u hepatocitima iz kolesterola i transportiraju se kroz žučne kanale. Oko polovice tih kiselina sprema se u žučni mjehur. Žučne kiseline oslobađaju se iz žučnog mjehura i jetre te emulgiraju masnoću u obliku micela. Micele u sredini sadrže triacilglicerole okružene žučnim kiselina. Jetrena lipaza prolazi kroz praznine između žučnih soli i tako može djelovati na masti. Masti se razgrađuju jetrenom lipazom i fosfolipazom a koju izlučuje gušterača te se aktivira tripsinom. Razgradnja se događa u crijevima do monoglicerida i diglicerida. Transport masnim kiselina kroz sluznicu tankog crijeva događa se kroz transporter proteina masnih kiselina 4 koji je tamo jedini. Kod ljudi postoji 6 homolognih transportera koji se pojavljuju u svim tkivima koji koriste masne kiseline. Nezasićene masne kiseline lakše prolaze kroz transporter od zasićenih. Transporter ima i enzimsku aktivnost acetil-CoA sintaze kako bi se olakšao ulaz masnih kiselina preko biomembrane. Produkte probave apsorbiraju intestinalne stanice u kojima dolazi do resinteze triacilglicerida (Litwack, 2018). Nakon resinteze triacilgliceridi se ugrađuju u hilomikrone, koji se sastoje od triacilglicerola i proteinske komponente što prikazuje (Slika 7).



Slika 7. Ilustracija građe hilomikrona. Preuzeto i prilagođeno prema Litwack, 2018.

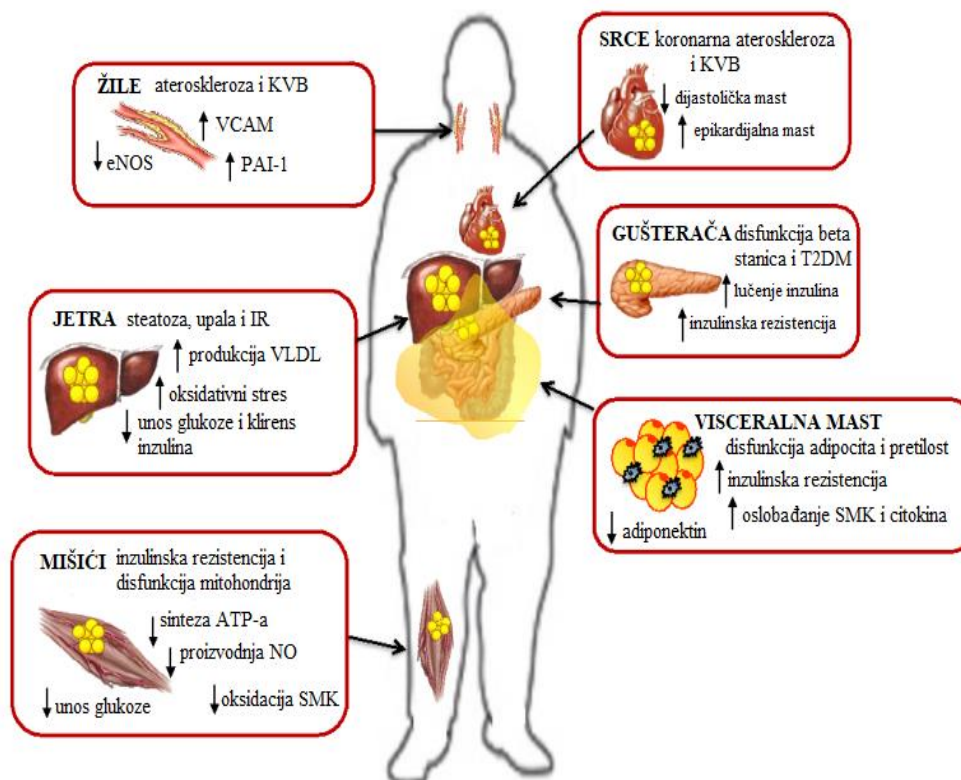
Glavna proteinska komponenta je apolipoprotein B-48. Proteinske komponente nalaze se na površini iznad fosfolipidnog sloja. Unutar fosfolipidnog sloja smještene su molekule kolesterola. U središtu se nalaze triacilgliceridi. Hilomikroni se otpuštaju u limfni sustav i krvotok gdje se vežu na lipaze na staničnim membranama. Na membranama ponovno dolazi do razgradnje triacilglicerola na masne kiseline i glicerol te prolaska u citoplazmu stanica gdje se sintetiziraju i pohranjuju. Najviše se vežu na lipaze masnog i mišićnog tkiva (Berg i sur., 2002).

2.3.3. Adipogeneza i lipotoksičnost

Adipogeneza je proces diferencijacije preadipocita u zrele adipocite (masne stanice) odnosno to je razvoj masnog tkiva ovisan o dobi i spolu. Adipociti su mezenhinskog podrijetla i variraju oblikom. Morfološke i fiziološke promjene koje se događaju odgovaraju promjeni ekspresije transkripcijskih faktora koji aktiviraju promjene multipotentnih stanica do razvoja zrelih stanica sposobnih akumulirati lipide (Coelho i ostali, 2013). Početni korak adipogeneze je ulazak preadipocita, koji su zaustavljeni u rastu, ponovno u stanični ciklus i završetak nekoliko krugova klonalnog dijeljenja. Tumor supresijski protein retinoblastom (Rb) sudjeluje u tom prvom koraku. Stanični ciklus preadipocita ovisi o fosforilaciji Rb. Rb je hipofosforiliran u preadipocitima koji su zaustavljeni u staničnom rastu, a hiperfosforiliran u stanicama koje su u procesu diferencijacije. Hipofosforilirani Rb nalazi se u kompleksu sa transkripcijskim faktorom E2F. Adipogeni hormoni uzrokuju brzu hiperfosforilaciju o ciklinu ovisnim kinazama (CDK). Dolazi do disocijacije E2F od Rb čime se oslobađa E2F koji potiče nastavak staničnog ciklusa u S fazu. Neposredno nakon ulaska u trajno stanje Rb se vraća u hipofosforilirani oblik te stanica trajno izlazi iz staničnog ciklusa. Mnogi proteini povezani s staničnim ciklusom (CDK i njihovi inhibitori p18, p21 i p27) imaju ključnu ulogu tijekom progresiju staničnog ciklusa koja prethodi ulazu u trajno diferencirano stanje (Camp i sur. 2002). Mnogi aspekti adipogeneze mogu se opisati kao kaskadne ekspresije gena reguliranih malom skupinom transkripcijskih faktora. Dvije porodice transkripcijskih faktora se smatraju ključnima u diferencijaciji adipocita a to su CCAAT - pojačivač-vezujući proteini (C/EBP) α , β , δ i peroksisom proliferator aktivirani receptor γ (PPAR γ) (Camp i sur., 2002).

Masno tkivo ima izrazito veliku sposobnost plastičnosti zbog mogućnosti akumulacije velikih količina lipida bez poremećaja metaboličkih procesa što vodi do uspostavljanja pretilosti koja ne uzrokuje teže zdravstvene probleme. . Adipociti i po nekoliko puta mogu povećati količine lipida pohranjenih u svojoj citoplazmi te tako povećati svoju regularnu veličinu što dovodi do hipertrofije masnog tkiva. Povećanje veličine dovodi do metaboličke disfunkcije te ektopične akumulacije masti. Također dolazi do poremećenog lučenja sekreta iz povećanih adipocita. Plastičnost i širenje adipocita utječe i na povećanu diferencijaciju preadipocitnih stanica što dovodi do povećanog broja adipocita (hiperplastični rast) (Eckel, 2018)..

Lipotoksičnost se odnosi na toksičnost koja proizlazi iz stanične akumulacije lipida i lipidnih međuprodukata. Dovodi do stanične disfunkcije i smrti što uzrokuje disfunkciju cijelog organa. (Zlobine i sur., 2016). Neravnoteža lipogeneze, lipolize i β -oksidacije masnih kiselina rezultira viškom slobodnih masnih kiselina u cirkulaciji koju samo djelomično uzima masno tkivo a ostatak preuzimaju organi kao što su mišići, jetra, srce i gušterača. Kapacitet masnog tkiva koji može metabolizirati ove masne kiseline u prisutnosti inzulinske rezistencije je vrlo ograničen tako da se višak lipida pohranjuje kao ektopična mast i potiče lipotoksičnost. Lipotoksičnost uzrokuje mnoge promjene koje se negativno odražavaju na višestruke stanične procese kao što su poremećaji u signalizaciji inzulina, oksidativni stres, promjene u lokanom renin-angiotenzin sustavu, pojačana adrenergijska osjetljivost glatkih mišićnih stanica krvnih žila i mitohondrijske disfunkcije (Saponaro i sur., 2015) (Slika 8). Akumulacija masti u ne-adipoznom obliku tkiva potiče disfunkciju stanica, otpornost na inzulin i upalu u jetri, mišićima, gušterači i visceralnoj masti. Također u žilama i srčanoj lipotoksičnosti dolazi do povećanog rizika za kardiovaskularne bolesti i ateroskleroze. Novije studije pokazuju kako mala nakupljanje lipida u organima kao što su mišići, jetra i gušterača štite od metaboličkih poremećaja povezanih s pretilošću (Zlobine i sur., 2016).



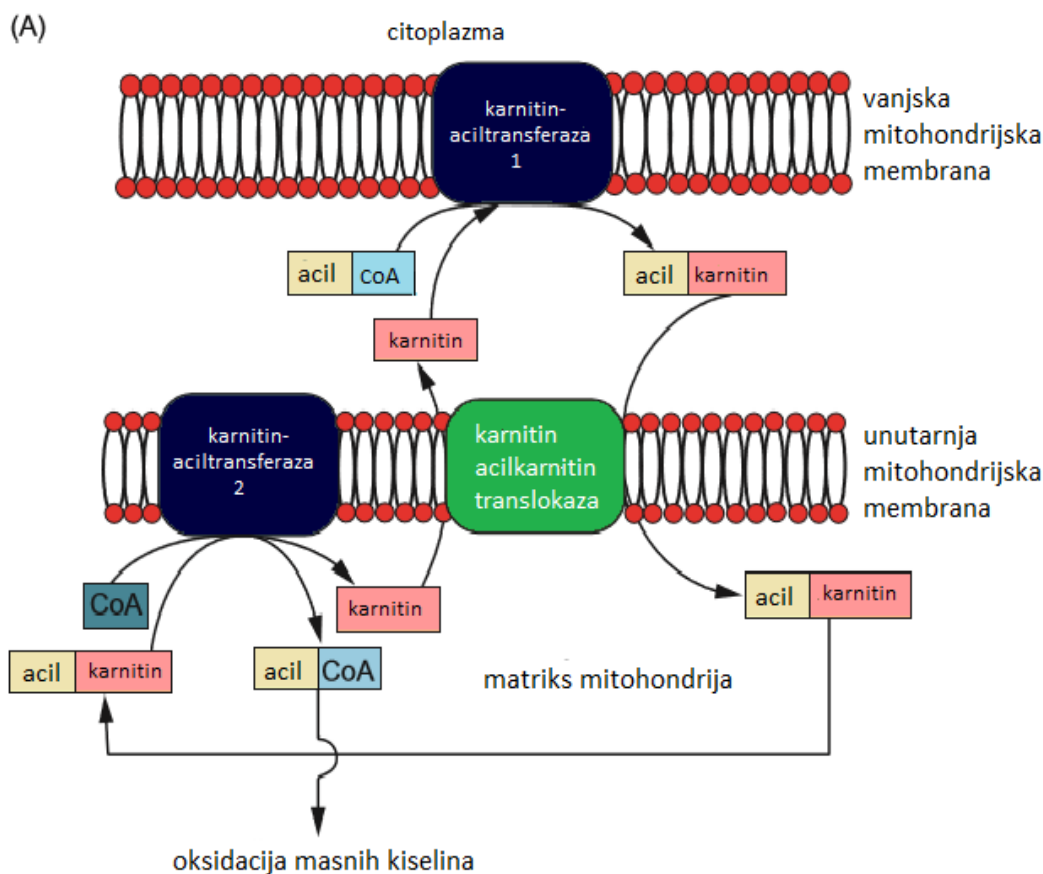
Slika 8. Posljedice nakupljanja ektopične masti i lipotoksičnost. Preuzeto i prilagođeno prema Gaggini i sur., 2015.

Nakupljanje slobodnih masnih kiselina u skeletnim mišićima dovodi do smanjenja translokacije GLUT 4 u plazmatsku membranu, razvoja inzulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2. Lipotoksični efekt ne utječe samo na mišiće nego i na ostale organe kao što su jetra, srce i gušterača te uzrokuje razne bolesti tih organa (Saponaro i sur., 2015).

2.3.4. Lipoliza – razgradnja masti

Najveća zaliha masnih kiselina nalazi se u stanicama adipocita u obliku triacilglicerola (Litwack, 2018b). Za njihovu upotrebu kao izvor energije triacilgliceroli se moraju hidrolizirati u masne kiseline. Tu reakciju katalizira lipaza osjetljiva na hormon kao odgovor na noradrenalin i glukagon. Ključnu ulogu u translokaciji lipaze ima protein perilipin. Perilipin masnu kapljicu razgrađuje na više manjih te je pod regulacijom hormona glukagona i noradrenalina, a nalazi se na površini unutarstaničnih neutralnih lipidnih kapljica. Nefosforilirana lipaza osjetljiva na hormon nalazi se u citosolu. Glukagon i noradrenalin aktiviraju adenilat-ciklazu te dolazi do stvaranja velike količine cikličkog AMP-a (cAMP) u adipocitu. cAMP aktivira protein kinaze A koja zatim fosforilira perilipin i lipazu osjetljivu na hormon. Perilipin translocira lipazu osjetljivu na hormon na površinu lipidne kapljice čime se pospješuje njezino djelovanje. Oslobođene masne kiseline prolaze staničnu membranu i ulaze u krvotok gdje postaju dostupne ostalim tkivima. Masne kiseline mogu se osloboditi u krvotok i iz hilomikrona. Zbog netopljivosti u krvnoj plazmi kao njihov prijenosnik služi serumski albumin (Berg i sur., 2002; Litwack, 2018b).

Kako bi slobodne masne kiseline mogle proći kroz mitohondrijsku membranu moraju se aktivirati. To se događa na vanjskoj mitohondrijskoj membrani. Slobodne masne kiseline se transformiraju u acil-CoA u citosolu. Karnitin-palmitoil-transferaza I katalizira prijenos acilne skupine na karnitin kako bi se formirala molekula acilkarnitina. Karnitin aciltransferaza katalizira prijenos acilkarnitina preko vanjske membrane. Karnit-palmitoil-transferaza II katalizira razdvajanje acilkarnitina na acil-CoA i karnitin. Acil-CoA dalje ulazi u ciklus β -oksidacije masnih kiselina (Saponaro i sur., 2015) (Slika 9). Ukupan rezultat je da se acil-CoA transportira kao acikarnitin u mitohondrijski matriks gdje se nalaze enzimi β -oksidacijskog puta. U mitohondrijskom matriksu acilkarnitin se opet pretvara u acil-CoA i oslobađa karnitin. Regenerirani acilCoA može ući u β -oksidacijski put. U procesu oksidacije masne kiseline se razlažu na dva ugljikova fragmenta (kao acetil-CoA) koji mogu ući u ciklus limunske kiseline za dobivanje ATP-a. Kada se masna kiselina sastoji od parnog broja ugljikovih atoma cijela se može podijeliti odnosno u svakom krugu se skraćuje za dva ugljikova fragmenta. Kod masnih kiselina sa neparnim brojem ugljikovih atoma dijele se na fragmenta acetil-CoA sve do terminalnog fragmenta sa tri ugljikova atoma, propionil-CoA. Propionil-CoA se pretvara u sukcinil-CoA koji može ući u ciklus limunske kiseline gdje se pretvara u malat (Litwack, 2018).



Slika 9. Prijenos dugolančanog acil-CoA u mitohondrije. Preuzeto i prilagođeno od (Litwack, 2018).

β -oksidacija se odvija u mitohondriju i oslobađa se energija za ostala tkiva i održavanje homeostaze. Događa se najviše za vrijeme gladovanja i u odsutstvu ugljikohidrata. U jetrenim mitohondrijima acetil-CoA proizveden tijekom β -oksidacije pretvara se u ketonska tijela to jest u acetoacetat, β -hidroksibutirat i aceton. Ketonska tijela u nedostatku drugog izvora energije opskrbljuju mozak, srce i mišiće pretvarajući se ponovno u acetil-CoA. Pretilost je povezana s povišenom β -oksidacijom u mišićima i srcu zbog povišene koncentracije slobodnih masnih kiselina u cirkulaciji koje aktiviraju peroksisom proliferator aktivirani receptor α (Saponaro i sur., 2015).

2.3.5. Regulacija metabolizma masnog tkiva

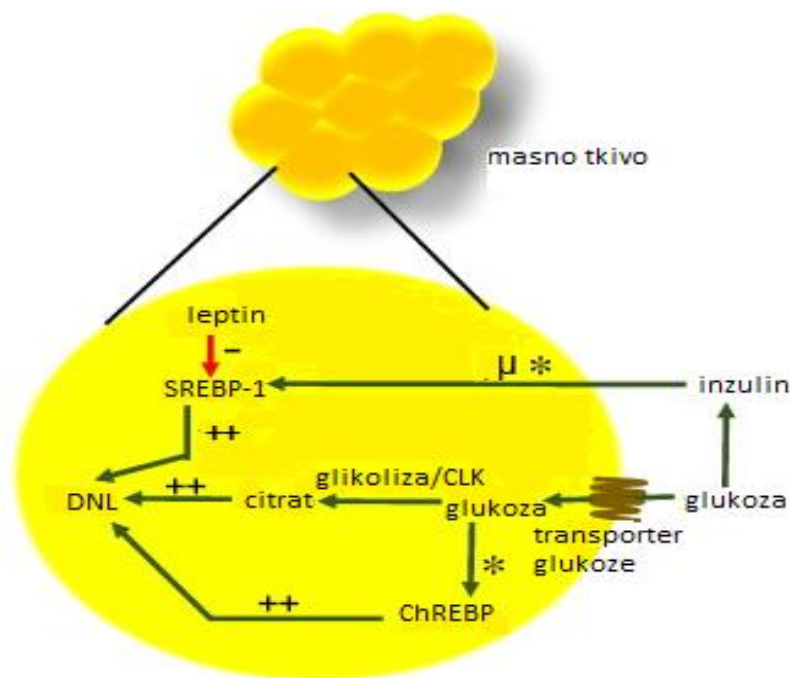
2.3.5.1. Regulacija lipogeneze

Lipogeneza je osjetljiva na promjene u prehrani. Polinezasićene masne kiseline smanjuju stopu lipogeneze potiskujući gensku ekspresiju u jetri. Dijeta bogata ugljikohidratima stimulira lipogenezu u jetri i masnom tkivu što dovodi do povišene razine triglicerida u plazmi. Post ima suprotan učinak, on smanjuje lipogenezu a u kombinaciji s povećanom brzinom lipolize dovodi do smanjenja triacilglicerola u masnim stanicama zbog njihovog iskorištavanja za dobivanje energije. U jetru tada dolazi velika količina masnih kiselina pa se sinteza triglicerida povećava što dovodi do masne jetre (hepatosteatoza). Tijekom posta smanjuje se količina glukoze u plazmi a povećava razina triacilglicerida. Sama glukoza je supstrat koji stimulira proces. U glikolitičkom putu pretvara se u acetil-CoA te potiče sintezu masnih kiselina. Glukoza inducira ekspresiju gena uključenih u lipogenezu tako što stimulira otpuštanje inzulina i inhibira oslobađanje glukagona iz gušterače (Kersten, 2001).

Post je povezan s promjenama koncentracije hormona u plazmi. Dolazi do smanjenja inzulina i leptina a povećanja koncentracije hormona rasta i glukagona u plazmi. Inzulin je jedan od najvažnijih hormona koji utječu na lipogenezu. On snažno stimulira lipogenezu tako što djeluje na ulazak glukoze u stanicu adipocita preko transporetera glukoze na plazmatskoj membrani. Također djeluje aktiviranjem lipogenih i glikolitičkih enzima putem kovalentnih modifikacija. Proces se odvija vezanjem inzulina na inzulinski receptor na staničnoj površini čime se aktivira aktivnost tirozin-kinaze i dolazi do niza nizvodnih reakcija fosforilacijom tirozina (Lane i sur., 1990; Nakae i Accili, 1999). Hormon koji ima suprotan učinak od inzulina je hormon rasta. On drastično smanjuje lipogenezu što dovodi do značajnog gubitka masnog tkiva a povećanja mišićne mase (Etherton, 2000). Prvo djeluje tako što smanjuje osjetljivost inzulina što dovodi do smanjene ekspresije sintaze masnih kiselina u masnom tkivu. Hormon rasta najvjerojatnije ometa nizvodne puteve koje je aktivirao inzulin vezanjem na svoj receptor. Drugi način djelovanja je fosforilacija transkripcijskih faktora stat5a i 5b. Studije su pokazale da inhibicija njihove ekspresije smanjuje nakupljanje masti u masnom tkivu (Teglund i sur., 1998). Leptin je hormon koji je također uključen u regulaciju lipogeneze. On ograničava skladištenje masti inhibiranjem unosa hrane. Postoji sve više studija koje pokazuju kako leptin ograničava skladištenje masti i djeluje na metaboličke puteve u masnom i drugim tkivima, te stimulira oslobađanje glicerola iz adipocita (Siegrist-Kaiser i sur., 1997) čime potiče oksidaciju masnih kiselina i inhibiciju lipogeneze (Bai i sur., 1996; Wang i sur., 1999). Utječe i na regulaciju ekspresije

gena koji su uključeni za sintezu masnih kiselina i triglicerida. Pretpostavlja se da djeluje na transkripcijski faktor sterol regulatorni element-vezujući protein 1 (engl. *sterol regulatory element binding protein 1*, SREBP-1) koji može biti posrednik u inhibiciji ekspresije lipogenih gena. Masno tkivo proizvodi acilacijski stimulacijski protein (ASP) koji potiče nakupljanje triglicerida u masnom tkivu. Taj faktor stimulira povećanje sinteze triglicerida i smanjenje lipolize. Ne zna se točan mehanizam kako ASP djeluje ali se pretpostavlja da se veže na receptor na površini stanice te uzrokuje kaskadnu reakciju koja uključuje fosfodiesterazu 3.

Različite hranjive tvari i hormoni preko SREBP utječu na ekspresiju lipogenih gena. SREBP je skupina transkripcijskih faktora koji reguliraju ekspresiju gena povezanih sa metabolizmom kolesterola i masnih kiselina. Postoje tri skupine SREBP-2, SREBP-1a i SREBP-1c. SREBP-2 najviše je uključen u regulaciji ekspresije gena vezanih za metabolizam kolesterola. Prekomjerna ekspresija SREBP-1a i SREBP-1c u jetri dovodi do nakupljanja triglicerida i povišene ekspresije lipogenih gena. To dovodi do zaključka da SREBP-1 aktivira gene za lipolizu. U masnom tkivu uloga SREBP-1 je drugačija. Kod prekomjerne ekspresije SREBP-1 u masnom tkivu nije došlo do promjene količine masnog tkiva ni do promjene u ekspresiji sintaze masnih kiselina i acil-CoA-karboksilaze. Inzulin i glukoza utječu na aktivnost SREBP-1 (Kersten, 2001) (Slika 10). Glikoliza daje izvor ugljika za sintezu masnih kiselina. Prisutnost glukoze stimulira inzulin koji pozitivno regulira ekspresiju SREBP-1 što dovodi do povećane lipogeneze. Inzulin stimulira ekspresiju SREBP-1 u adipocitima (Kim i sur., 1998) i hepatocitima (Foretz i sur., 1999). Taj učinak vjerojatno je posredovan putem fosfatidilinozitol 3-kinaze (Azzout-Marniche i sur., 2000). Inzulin aktivira SREBP-1 preko o fosforilaciji ovisnoj MAP-kinazi te tako povećava transkripciju. Glukoza također djeluje na SREBP-1 povećavajući njegovu ekspresiju i promotorsku aktivnost (Horton i sur., 1998). Polinezasićene masne kiseline također utječu na ekspresiju lipogenih gena. Oni sudjeluju u nizvodnim putevima i inhibiraju ekspresiju mRNA od SREBP-1 kao i proteolitičku obradu na prekursoru SREBP-1. Važan transkripcijski faktor u masnom tkivu je nuklearni hormonski receptor PPAR γ . Ovaj protein aktiviraju masne kiseline i njihovi eikosanoidni derivati. Poznat je samo mali broj gena koji se reguliraju pomoću PPAR γ u masnom tkivu. Oni kodiraju adipocitni vezni protein masnih kiselina, lipoprotein lipazu, transportni protein masnih kiselina, acil-CoA sintetazu, fosfoenol piruvat karboksikinaza. Ekspresija PPAR γ stimulirana je inzulinom i SREBP-1 pa ima učinak i na lipogenezu (Kersten, 2001).



Slika 10. Nutritivna i hormonska regulacija sinteze masnih kiselina u masnom tkivu. Preuzeto i prilagođeno prema Ameer i sur., 2014.

2.3.5.2. Regulacija lipolize

Post stimulira lipolizu tako što se povećavaju koncentracije masnih kiselina i glicerola u plazmi koji djeluju kao izvor energije za druga tkiva. Katekolamini su primarni aktivatori lipolize izazvane postom. Katekolamin norepinefrin se veže na β -adrenergički receptor na membrani adipocita. Ti receptori su povezani sa G-proteinima koji dalje uzrokuju kaskadnu reakciju. Prenose signal na adenil ciklazu povećavajući proizvodnju cAMP-a. cAMP se veže na protein kinazu A (PKA) i uzrokuje disocijaciju regulacijskih podjedinica od katalitičkih što dovodi do povećane aktivnosti enzima. PKA katalizira fosforilacija lipaze regulirane hormonima (engl. *hormone-sensitive lipase*, HSL) čime dolazi do njene aktivacije i naknadne translokacije iz citosola u lipidnu kapljicu. PKA također fosforilira perilipin na lipidnoj kapljici čime dolazi do promjena koje stimuliraju lipolizu. Remodeliranje lipidnih kapljica perilipinom povećava površinu za lipolitički napad i perilipin posredovanu aktivaciju HSL na površini lipidnih kapljica. Kateholamin stimulirana lipolizu tako što uključuje aktivaciju i drugih triacilglicerol lipaza. Glukagon stimulira lipolizu neovisno o inzulinu tako što uzrokuje povećanje aktivnosti adenil-ciklaze (Duncan i sur., 2007).

Inzulin inhibira lipolizu cAMP ovisnim i neovisnim mehanizmima. cAMP ovisni mehanizam inhibira lipolizu tako što inzulin aktivira fosfodiesterazu 3B. Inzulin svojim vezanje uzrokuje autofosforilaciju svog receptora i fosforilacijom tirozina supstratima receptora. Dolazi do vezanja regulatorne jedinice fosfatidil inozitol kinaze 3 (engl. *phosphoinositide 3-kinases*, PI3K). Aktivirana PI3K se autofosforilira nakon čega dolazi do fosforilacije i aktivacije protein kinaze B koja fosforilacijom aktivira fosfodiesterazu 3B. Fosfodiesteraza 3B degradira cAMP u adipocitu te time deaktivira PKA i smanjuje lipolizu kroz smanjenu aktivaciju HSL. cAMP neovisna regulacija lipolize djeluje tako da stimulira fosfatazu-1 kroz fosforilaciju njene regulatorne podjedinice. Aktivirana fosfataza-1 defosforilira i deaktivira HSL i time se smanjuje stopa lipolize. Inzulin također smanjuje oslobađanje slobodnih masnih kiselina i glicerola iz stanica (Duncan i sur., 2007).

2.3.5.3. Regulacija adipogeneze

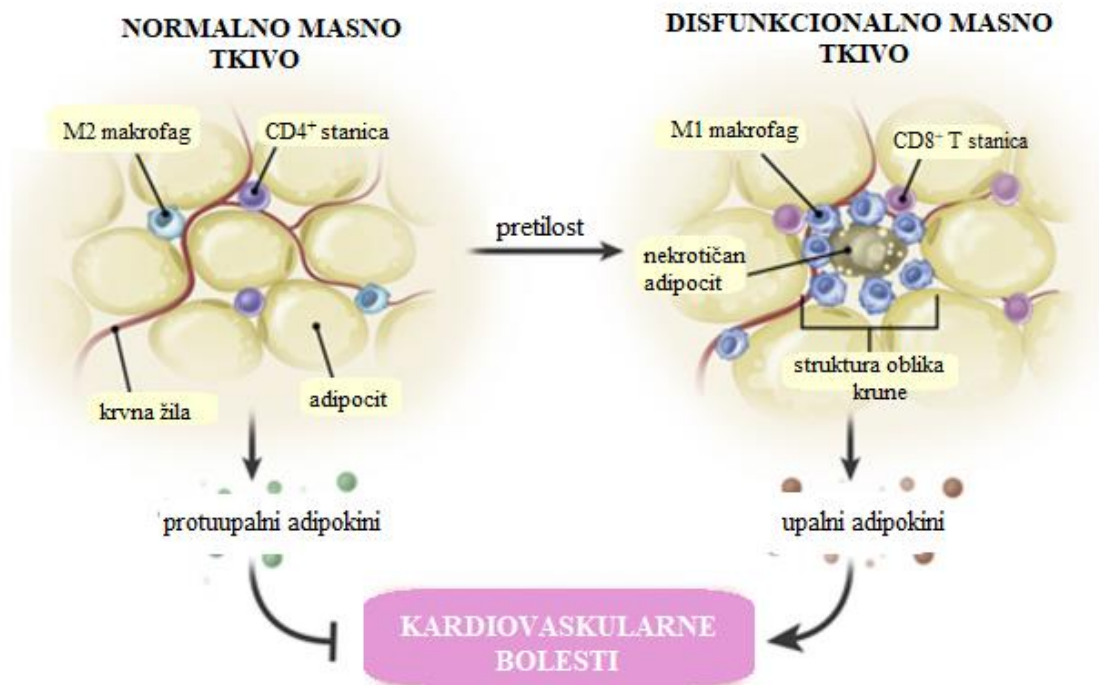
Diferencijacija u adipocite zahtjeva vremenski reguliranu transkripcijsku kaskadu. Ključnu ulogu u adipogenezi imaju transkripcijski faktori PPAR γ i C/EBP. Na adipogenezu mogu utjecati i sekretorni produkti različitih stanica prisutnih u masnom tkivu (imunološke stanice, preadipociti i adipociti). Morfogenetski proteini koji potiču adipogenezu (Schulz i Tseng, 2009) dok transformirajući faktor rasta b inhibira adipogenezu (Zamani i Brown, 2011). Faktor nekroze tumora α (engl. *tumor necrosis factor α* , TNF α) je citokin kojeg izlučuju makrofagi i hipertrofični adipociti te on inhibira diferencijaciju adipocita. Adipokini leptin i adiponektin imaju suprotne učinke na adipogenezu. Leptin je inhibira, a adiponektin stimulira. Većina adipokina koji inhibiraju diferencijaciju adipocita se povećavaju u pretilosti dok proteini koji je stimuliraju se smanjuju (Eckel, 2018).

2.4. Poremećaji metabolizma adipocita uzrokovanih pretilošću

Dugotrajan unos prekomjerne količine kalorija koji dovodi do povećanja težine uzrokuje promjene u sastavu i strukturi masnog tkiva. Pretilo masno tkivo karakterizira povećan broj adipocita (hipertrofija), infiltracija različitih tipova imunoloških stanica te promjene u izvanstaničnom matriksu. Do povećanja količine masnog tkiva dolazi uglavnom zbog hipertrofije ali je moguće povećanje i zbog hiperplazije (van Meijel i sur., 2019).

Širenje masnog tkiva karakterizira hipertrofija adipocita što dovodi do nekroze i apoptoze adipocita. Zbog toga dolazi do povećanog nakupljanja makrofaga u masnom tkivu. Smrt adipocita doprinosi povećanju brojnosti leukocita i otpuštanja molekularnog obrasca oštećenja (engl. *damage-associated molecular patterns*, DAMP) koji aktivira inflammasom. Inflammasom je kompleks koji aktivira prekuzore imunoloških stanica što na kraju niza reakcija dovodi do apoptoze adipocita posredovane upalom. U izvanstaničnom matriksu (engl. *extracellular matrix*, ECM) adipocita nalaze se razni tipovi proteina. Tijekom pretilosti dolazi do preoblikovanja masnog tkiva te se ECM prilagođava odnosno mijenja kao odgovor na različite hormonalne i nutritivne signale. ECM masnog tkiva uglavnom služi kao mehanička potpora odnosno sprječava oštećenja adipocita i otpuštanje triacilglicerida. Kod pretilih ljudi dolazi do fibroze tkiva što je moguće povezano sa rezistencijom na inzulin. Točan mehanizam tog procesa još uvijek nije u potpunosti istražen. Određene studije dokazuju kako do fibroze masnog tkiva dolazi zbog uklanjanja ECM što dovodi do smrti adipocita preko upalnog odgovora (van Meijel i sur., 2019). Još jedan od poremećaja je nakupljanje ektopične masti. Jedan od primjera je nakupljanje u gušterači čime dolazi do disfunkcije β -stanica i neuravnoteženog lučenja inzulina što na kraju dovodi do dijabetesa tipa 2 (Saponaro i sur., 2015).

Pretilost može izazvati promjene u masnom tkivu i dovodi do metabolički disfunkcionalnog stanja tkiva. Tijekom razvoja pretilosti dolazi do hipertrofije zbog povećanog skladištenja triglicerida u adipocitima. U normalnom masnom tkivu dolazi do ekspresije makrofagaM2, dok u pretilosti dolazi do akumulacije i regrutiranja makrofagaM1 ili „klasično aktiviranog“ stanja sa CD8⁺T stanicama (Slika 11). Disfunkcionalno masno tkivo je karakterizirano prisutnošću krunastih histoloških struktura koje predstavljaju aktivirane makrofageM1 koji okružuju nekrotične adipocite i CD4⁺T stanice. Protuupalni adipokini, kao što je adiponektin, preferirano se proizvode u normalnom masnom tkivu, a upalni adipokini u nefunkcionalnom tkivu nastalom zbog pretilosti (Nakamura i sur., 2014).



Slika 11. Promjene povezane sa pretilošću u masnom tkivu. Preuzeto i prilagođeno prema Nakamura i sur., 2014.

3. ZAKLJUČAK

Metabolizam masti strogo je reguliran. Lipogeneza i lipoliza precizno su regulirane prehranom i specifičnim hormonima koji inhibiraju ili aktiviraju navedene procese djelujući na specifične enzime. Post i prehrana bogata ugljikohidratima imaju suprotan učinak. Post povećava brzinu lipolize, a smanjuje lipogenezu dok prehrana bogata ugljikohidratima povećava lipogenezu a inhibira lipolizu. SREBP-1 aktivira gene za lipolizu. Adipogeneza je regulirana raznim produktima koje izlučuju različite stanice masnog tkiva te transkripcijskim faktorima PPAR γ i C/EBP. Pretilost uzrokuje razne poremećaje u organizmu i dovodi do ozbiljnih bolesti kao što su dijabetes tipa 2, inzulinska rezistencija, kardiovaskularne bolesti, mišićno-koštani poremećaji, određeni karcinomi i bolesti jetre.

4. LITERATURA

- Ahmadian, M., Duncan, R. E., Jaworski, K., Sarkadi-Nagy, E., Sul, H. S. (2007). Triacylglycerol metabolism in adipose tissue. *Future lipidology*, 2(2), 229–237.
- Ameer, F., Scandiuzzi, L., Hasnain, S., Kalbacher, H., Zaidi, N. (2014). De novo lipogenesis in health and disease. *Metabolism*, 63(7), 895–902.
- Attie, A. D., Scherer, P. E. (2009). Adipocyte metabolism and obesity: Fig. 1. *Journal of Lipid Research*, 50(Supplement), S395–S399.
- Azzout-Marniche, D., Bécard, D., Guichard, C., Foretz, M., Ferré, P., Foufelle, F. (2000). Insulin effects on sterol regulatory-element-binding protein-1c (SREBP-1c) transcriptional activity in rat hepatocytes. *The Biochemical Journal*, 350 Pt 2, 389–393.
- Bai, Y., Zhang, S., Kim, K. S., Lee, J. K., Kim, K. H. (1996). Obese gene expression alters the ability of 30A5 preadipocytes to respond to lipogenic hormones. *The Journal of Biological Chemistry*, 271(24), 13939–13942.
- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Stryer, L., Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Stryer, L. (2002). *Biochemistry* (5th izd.). W H Freeman.
- Blüher, M. (2009). Adipose Tissue Dysfunction in Obesity. *Experimental and Clinical Endocrinology Diabetes*, 117(06), 241–250.
- Camp, H. S., Ren, D., Leff, T. (2002). Adipogenesis and fat-cell function in obesity and diabetes. *Trends in Molecular Medicine*, 8(9), 442–447.
- Christie, W. W. (1987). *High-performance liquid chromatography and lipids : A practical guide* (1st ed).
- Coelho, M., Oliveira, T., Fernandes, R. (2013). State of the art paper Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. *Archives of Medical Science*, 2, 191–200.
- Crujeiras, A. B., Carreira, M. C., Cobia, B., Andrade, S., Amil, M., Casanueva, F. F. (2015). Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sciences*, 140, 57–63.
- Duncan, R. E., Ahmadian, M., Jaworski, K., Sarkadi-Nagy, E., Sul, H. S. (2007a). Regulation of Lipolysis in Adipocytes. *Annual Review of Nutrition*, 27(1), 79–101.
- Duncan, R. E., Ahmadian, M., Jaworski, K., Sarkadi-Nagy, E., Sul, H. S. (2007b). Regulation of Lipolysis in Adipocytes. *Annual Review of Nutrition*, 27(1), 79–101.
- Eckel, J. (2018). Adipose Tissue. U *The Cellular Secretome and Organ Crosstalk* (str. 9–63).

- Ertunc, M. E., Hotamisligil, G. S. (2016). Lipid signaling and lipotoxicity in metaflammation: Indications for metabolic disease pathogenesis and treatment. *Journal of Lipid Research*, 57(12), 2099–2114.
- Etherton, T. D. (2000). The biology of somatotropin in adipose tissue growth and nutrient partitioning. *The Journal of Nutrition*, 130(11), 2623–2625.
- Foretz, M., Pacot, C., Dugail, I., Lemarchand, P., Guichard, C., Le Lièvre, X., ... Foufelle, F. (1999). ADD1/SREBP-1c is required in the activation of hepatic lipogenic gene expression by glucose. *Molecular and Cellular Biology*, 19(5), 3760–3768.
- Gaggini, M., Saponaro, C., Gastaldelli, A. (2015). Not all fats are created equal: Adipose vs. ectopic fat, implication in cardiometabolic diseases. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 22(1).
- Gómez-Hernández, A., Beneit, N., Díaz-Castroverde, S., Escribano, Ó. (2016). Differential Role of Adipose Tissues in Obesity and Related Metabolic and Vascular Complications. *International Journal of Endocrinology*, 2016, 1–15.
- Goossens, G. H. (2017). The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obesity Facts*, 10(3), 207–215.
- Haczeyni, F., Bell-Anderson, K. S., Farrell, G. C. (2018). Causes and mechanisms of adipocyte enlargement and adipose expansion. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 19(3), 406–420.
- Horton, J. D., Bashmakov, Y., Shimomura, I., Shimano, H. (1998). Regulation of sterol regulatory element binding proteins in livers of fasted and re-fed mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(11), 5987–5992.
- Kersten, S. (2001). Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Reports*, 2(4), 282–286.
- Kim, J. B., Sarraf, P., Wright, M., Yao, K. M., Mueller, E., Solanes, G., ... Spiegelman, B. M. (1998). Nutritional and insulin regulation of fatty acid synthetase and leptin gene expression through ADD1/SREBP1. *The Journal of Clinical Investigation*, 101(1), 1–9.
- Lane, M. D., Flores-Riveros, J. R., Hresko, R. C., Kaestner, K. H., Liao, K., Janicot, M., ... Christy, R. J. (1990). Insulin-Receptor Tyrosine Kinase and Glucose Transport. *Diabetes Care*, 13(6), 565–575.
- Larsson, K., Quinn, P., Sato, K., Tiberg, F. (2012). Basic concepts. U *Lipids* (str. 1–8).
- Litwack, G. (2018a). Lipids. U *Human Biochemistry* (str. 199–255).

- Litwack, G. (2018b). Metabolism of Fat, Carbohydrate, and Nucleic Acids. U *Human Biochemistry* (str. 395–426).
- Mok, J. K.W., Makaronidis, J. M., Batterham, R. L. (2019). The role of gut hormones in obesity. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 4, 4–13.
- Nakae, J., Accili, D. (1999). The mechanism of insulin action. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*, 12 Suppl 3, 721–731.
- Nakamura, K., Fuster, J. J., Walsh, K. (2014). Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. *Journal of Cardiology*, 63(4), 250–259.
- Romacho, T., Elsen, M., Röhrborn, D., Eckel, J. (2014). Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta Physiologica*, 210(4), 733–753.
- Saponaro, C., Gaggini, M., Carli, F., Gastaldelli, A. (2015). The Subtle Balance between Lipolysis and Lipogenesis: A Critical Point in Metabolic Homeostasis. *Nutrients*, 7(11), 9453–9474.
- Schulz, T. J., Tseng, Y.-H. (2009). Emerging role of bone morphogenetic proteins in adipogenesis and energy metabolism. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 20(5–6), 523–531.
- Sethi, J. K., Vidal-Puig, A. J. (2007). Thematic review series: Adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *Journal of Lipid Research*, 48(6), 1253–1262.
- Siegrist-Kaiser, C. A., Pauli, V., Juge-Aubry, C. E., Boss, O., Pernin, A., Chin, W. W., ... Meier, C. A. (1997). Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*, 100(11), 2858–2864.
- Stern, J. H., Rutkowski, J. M., Scherer, P. E. (2016). Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. *Cell Metabolism*, 23(5), 770–784.
- van Meijel, R. L. J., Blaak, E. E., Goossens, G. H. (2019). Adipose tissue metabolism and inflammation in obesity. U *Mechanisms and Manifestations of Obesity in Lung Disease* (str. 1–22).
- Virtue, S., Vidal-Puig, A. (2010). Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome--an allostatic perspective. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1801(3), 338–349.
- Wang, M. Y., Lee, Y., Unger, R. H. (1999). Novel form of lipolysis induced by leptin. *The Journal of Biological Chemistry*, 274(25), 17541–17544.

Zamani, N., Brown, C. W. (2011). Emerging roles for the transforming growth factor- β superfamily in regulating adiposity and energy expenditure. *Endocrine Reviews*, 32(3), 387–403.

Zlobine, I., Gopal, K., Ussher, J. R. (2016). Lipotoxicity in obesity and diabetes-related cardiac dysfunction. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1861(10), 1555–1568.

Web izvori:

Web 1: Aspiring Bariatrics – About Obesity <http://aspiringbariatrics.co.nz/weight-loss-surgery/about-obesity/> (23.6.2019.)

Web 2: Mayo Clinic – Symptoms and causes. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/obesity/symptoms-causes/syc-20375742> (25.5.2019.)

Web 3: https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-adipose-tissue-AT-is-composed-of-a-collagenous-background-together-with_fig2_264551515

Web 4: https://www.researchgate.net/figure/Overview-of-the-characteristics-of-different-adipose-tissues-BAT-brown-adipose_fig1_322958326

Web 5: Adipose tissue: Fat metabolism, adipokines, inflammation. <https://themedicalbiochemistrypage.org/adipose-tissue.php> (27.5.2019.)

Web 6: <https://www.nature.com/articles/emm20165/figures/1>

Web 7: News Medical: Lipid Biological Functions. <https://www.news-medical.net/life-sciences/Lipid-Biological-Functions.aspx>

Web 8: Lipid digestion: steps, enzymes and products. <https://www.tuscany-diet.net/lipids/digestion/> (27.5.2019.)