

# Kapacitet pohrane glikogena i de novo lipogeneza tijekom pretjeranog unosa ugljikohidrata u prehrani čovjeka

---

Kresonja, Matija

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

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:181:776013>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-13**



Repository / Repozitorij:

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



**Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku**  
**Odjel za biologiju**  
**Preddiplomski sveučilišni studij Biologije**

Matija Kresonja

Kapacitet pohrane glikogena i *de novo* lipogeneza tijekom pretjeranog unosa  
ugljikohidrata u prehrani čovjeka

Glycogen storage capacity and *de novo* lipogenesis during massive carbohydrate  
intake in human diet

**Završni rad**

Mentor: dr.sc. Valentina Pavić, docent

Osijek, 2015. godina

## **TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA**

**Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku Odjel za biologiju**  
**Preddiplomski sveučilišni studij Biologije**

**Znanstveno područje: Prirodne znanosti**

**Znanstveno polje: Biologija**

Kapacitet pohrane glikogena i *de novo* lipogeneza tijekom pretjeranog unosa ugljikohidrata u prehrani čovjeka

Matija Kresonja

**Rad je izrađen:** Zavod za biokemiju i ekofiziologiju biljaka

**Mentor:** dr. sc. Valentina Pavić, docent

### **Sažetak:**

Višak ugljikohidrata koji se ne iskorištava kao izvor energije se pohranjuje u zalihe glikogena. Zasićenjem glikogenskih zaliha, višak ugljikohidrata se metabolizira putem *de novo* lipogeneze i pretvara u mast te se pohranjuje u masnom tkivu. Zalihe glikogena mogu primiti i do 500 grama glikogena prije nego što započne *de novo* lipogeneza. Ovaj fenomen je važan radi prevencije nakupljanja masti u tijelu (debljanja). S druge strane, visoka koncentracija lipida u krvi smanjuje osjetljivost na inzulin, što vodi intoleranciji glukoze koja može dovesti do štetnih kroničnih stanja (dijabetes, rezistencija na inzulin).

**Broj stranica:** 20

**Broj slika:** 1

**Broj literarnih navoda:** 50

**Jezik izvornika:** Hrvatski

**Ključne riječi:** prejedanje ugljikohidratima, zalihe glikogena, sinteza lipida *de novo*, otpornost na inzulin

**Rad je pohranjen u:** knjižnici Odjela za biologiju Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku i u Nacionalnoj sveučilišnoj knjižnici u Zagrebu, u elektroničkom obliku, te je objavljen na web stranici Odjela za biologiju

**BASIC DOCUMENTATION CARD**

**Josip Juraj Strossmayer University of Osijek MS thesis Department of Biology  
Undergraduate studies in Biology**

**Scientific Area: Natural science**

**Scientific Field: Biology**

Glycogen storage capacity and *de novo* lipogenesis during massive carbohydrate intake in human diet

Matija Kresonja

**Thesis performed at** Subdepartment of Plant Ecophysiology and Biochemistry

**Supervisor:** Valentina Pavić, Assistant Professor

**Abstract:**

The excess of carbohydrate which is not primarily used as source of energy is stored as glycogen. By saturating the glycogen stores, carbohydrate excess is metabolised by *de novo* lipogenesis pathway and is turn into fat and stored in adipose tissue. Glycogen stores can recieve up to 500 grams of glycogen before inducing *de novo* lipogenesis. This phenomenon is important due to prevency of accumulating fat in body (obesity). On the other hand, high lipid concentration in blood reduces insulin sensitivity, which leads to glucose intolerance and subsequently to deleterious chronic states (diabetes, insulin resistance).

**Number of pages:** 20

**Number of figures:** 1

**Number of references:** 50

**Original in:** Croatian

**Keywords:** Carbohydrate overfeeding, glycogen stores, *de novo* lipid synthesis, insulin resistance

**Thesis deposited in:** Library of Department of Biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek and in National university library in Zagreb in elektronik form. It is also available on the web site of Department of Biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

## **Sadržaj**

UVOD .....	1
OSNOVNI DIO.....	2
ZAKLJUČAK .....	15
Literatura .....	17

## UVOD

Poremećaji prehrane poznati su od davnina, a ne samo kao bolesti modernog doba. Prema suvremenim medicinskim klasifikacijama, spadaju u psihičke poremećaje, a u određenom postotku može ih se naći u svim kulturama. Pored poremećaja prejedanja, poznata su još dva poremećaja prehrane: anoreksija *nervosa* (ekstremna redukcija unosa hrane) i bulimija *nervosa* (kompulzivno prejedanje i pročišćavanje u obliku povraćanja, uporabe laksativa ili iscrpljujućeg vježbanja) (Costin, 2006.). Poremećajima prehrane smatraju se sve promjene u ponašanju koje dovode do oštećenja tjelesnog ili psihičkog zdravlja, a vezane su uz konzumaciju hrane. Pretrpavanje hranom dovodi do gojaznosti i metaboličkih poremećaja, uključujući homeostazu glukoze, poremećaja lipida i pojave masne jetre (Tappy 2004). Razumijevanje nastajanja pretilosti nužno je za razvoj strategije prevencije i liječenja. Taj proces moguće je pojednostaviti boljom sposobnosti prepoznavanja pojedinaca koji imaju veću sklonost razvoja debljine. Takvi pojedinci mogu biti okarakterizirani metaboličkom i/ili bihevioralnom sklonosti gojaznosti (Hill i sur. 1994.). Hill i suradnici pretpostavljaju da bihevioralna sklonost gojaznosti pruža priliku za nastajanje pozitivne energetske bilance (npr. prejedanje i smanjena fizička aktivnost), dok metabolička sklonost gojaznosti određuje metaboličku sudbinu viška energije pri pozitivnoj energetske bilanci. Primjerice, kod pojedinca sa visokom metaboličkom sklonosti gojaznosti dolazi do nakupljanja više masnog tkiva, ali manje glikogena tijekom razdoblja pozitivne energetske bilance. Nekada problem samo bogatih država, pretilost danas pogađa zemlje svih ekonomskih statusa, noseći sa sobom val lošeg zdravlja i izgubljene produktivnosti. Svjetska stopa pretilosti se dvostruko povećala od osamdesetih godina prošlog stoljeća, sa više od 200 milijuna pretilih odraslih muškaraca i nešto manje od 300 milijuna pretilih žena (Finucane i sur., 2011.). Stopa pretilosti se polako povećava i kod djece: u 2010. godini, 43 milijuna predškolske djece je imalo prekomjernu tjelesnu težinu ili bilo pretilo, što je povećanje od 60% u odnosu na 1990. godinu (de Onis i sur., 2010.). Istraživanje iz 2014. godine o prekomjernoj tjelesnoj težini i pretilosti u djece i odraslih od 1980-2013. godine pokazalo je da se na svjetskoj razini razmjeri prekomjerne tjelesne težine ili pretilosti povećavaju u odraslih osoba, a da se kod djece i adolescenata povećava učestalost navedenih parametara u razvijenim zemljama i u zemljama u razvoju (Ng i sur., 2014.). Od svih razvijenih zemalja, Sjedinjene Američke Države imaju najveću stopu pretilosti, gdje je trećina populacije pretila, a predviđa se i porast stope pretilosti na 50% do 2030. godine. (Wang i sur., 2011.).

## OSNOVNI DIO

Mehanizmi kojima su neki pojedinci zaštićeni od povećanja tjelesne težine ostaju nerazjašnjeni. Enzimski put pretvorbe prehrambenih ugljikohidrata u masnoće ili *de novo* lipogeneza, prisutan je kod ljudi, dok suprotan put nije moguć, odnosno pretvorba masti u ugljikohidrate. U ovom pregledu razmatrati će se važnost *de novo* lipogeneze uz osvrt na odgovor ljudskog tijela na povećani unos ugljikohidrata.

Suvišak glukoze unesen prehranom koji se ne iskoristi za energiju, neprekidno ulazi u stanice i pohranjuje se kao glikogen ili se pretvori u mast. Glukoza se prije svega pohranjuje kao glikogen dok se stanice njime ne zasite, a ta je količina dovoljna za podmirenje tjelesnih potreba za energijom tijekom 12-24 sata. Kada se stanice (primarno mišićne i jetrene) gotovo zasite glikogenom, suvišak glukoze se u jetrenim i masnim stanicama pretvara u lipide i pohranjuje u masnim stanicama, a do masnih stanica iz jetre se prenosi lipoproteinima vrlo male gustoće (VLDL). Masno tkivo i jetra dva su glavna tkiva u organizmu u kojima se pohranjuju velike količine masti. Glavna je funkcija masnog tkiva pohranjivanje triacilglicerola dok ne zatrebaju kao izvor energije negdje drugdje u tijelu (Guyton i Hall, 2011.). Zalihe glikogena se koriste kao izvor energije kada tijelo treba više glukoze nego što je lako dostupna u krvi (na primjer, tijekom vježbanja). Tijelo ima ograničen kapacitet pohrane glikogena (oko 2000 kalorija), zbog čega se ugljikohidrate obično naziva kao ograničavajuće gorivo za fizičke aktivnosti.

Glikogen je lako mobilizirajući oblik zaliha glukoze, odnosno vrlo veliki razgranati polimer sastavljen od ostataka glukoze (Stryer i sur., 2002.). Kod ljudi, glikogen se sintetizira i pohranjuje primarno u jetrenim i mišićnim stanicama u hidratiziranoj formi (uz tri do četiri dijela vode) i udružen je s kalijem (Kreitzman i sur., 1992.). Koncentracija glikogena jetre varira ovisno o vrsti dijete s vrijednostima od 50-500 mmol glikozilnih ostataka/kgtkiva u postabsortivnom stanju. Koncentracija glikogena jetre varira značajno tijekom dana u korelaciji s izmjenom jedenja obroka i posta, dok koncentracije glikogena u mišićima variraju ovisno o ispitivanoj mišićnoj skupini (u prosjeku 85 mmol glikozilnih ostataka/kgtkiva). Za čovjeka mase 70 kilograma sa ~40% mase tijela u skeletnim mišićima i jetrom mase 1,8 kg, možemo ustanoviti da je ~3 mola glikozilnih ostataka odnosno gotovo 500 g glikogena pohranjeno u tijelu (Acheson i sur. 1988.). *De novo* lipogeneza je kompleksan i visoko reguliran metabolički put. U normalnim uvjetima *de novo* lipogeneza pretvara višak ugljikohidrata u masne kiseline koje se tada pohranjuju kao triacilgliceroli. Nastali triacilgliceroli se kasnije mogu koristiti kao izvor energije beta oksidacijom masnih kiselina.

Greške u regulaciji *de novo* lipogeneze mogu rezultirati raznim metaboličkim poremećajima kao što su pretilost, masna jetra i metabolički sindrom (Ameer i sur., 2014.). U istraživanjima za procjenu gornje granice kapaciteta pohrane glikogena uglavnom se provode kontinuirana istraživanja metaboličke ravnoteže kroz 10-ak dana, koje uključuju i 7 dana tijekom kojih se u tijelo unosi masivna količina ugljikohidrata.

Put sinteze glikogena troši uridin-difosfat-glukoze (UDP-glukoze) kao aktiviranog donora glukoze (Stryer i sur., 2002.). UDP-glukoza je aktivirani oblik glukoze baš kao što su adenzin-trifosfat (ATP) i acetyl-CoA aktivirani oblici ortofosfata i acetata. Ugljikov atom C-1 glikozilne jedinice UDP-glukoze je aktiviran, jer je njegova hidroksilna skupina esterificirana difosfatnom skupinom molekule UDP. UDP glukoza sintetizira se iz glukoza-1-fosfata i uridin-trifosfata (UTP) u reakciji kataliziranoj fosforilazom UDP glukoze. U toj se reverzibilnoj reakciji oslobađaju dvije vanjske fosforilne skupine kao pirofosfat. No, pirofosfat se brzo hidrolizira *in vivo* u ortofosfat pomoću anorganske pirofosfataze. Ireverzibilna hidroliza pirofosfata pomaže sintezu UDP-glukoze. Nova se glikozilna jedinica dodaje ostacima na nereducirajućem kraju glikogena. Aktivirana glikozilna jedinica UDP-glukoze prenosi se na hidroksilnu skupinu na atomu C-4 krajnjeg ostatka i nastaje  $\alpha$ -1,4-glikozidna veza. UDP se zamjenjuje krajnjom hidroksilnom skupinom rastuće glikogenske molekule. Ta je reakcija katalizirana glikogen-sintazom, ključnim regulacijskim enzimom u sintezi glikogena (Stryer i sur., 2002.).

Glikogen-sintaza može dodati glukoze jedinice samo na polisaharidni lanac koji sadržava više od četiri ostatka, zbog čega je za sintezu glikogena potrebna početnica. Funkciju početnice obavlja glikogenin, glikozil-transferaza koja se sastoji od dviju jednakih podjedinica. Svaka glikogeninska podjedinica katalizira dodatak osam glukoza jedinica na drugu podjedinicu. Te glikozilne jedinice stvaraju kratke  $\alpha$ -1,4-glukoze polimere, koji su kovalentno vezani na fenolnu hidroksilnu skupinu specifičnog tirozinskog ostatka u svakoj glikogeninskoj podjedinici. UDP-glukoza donor je u toj autoglikozilaciji. Potom glikogen sintaza nastavlja posao udruživanja glikogenske podjedinice. Glikogen-sintaza katalizira samo sintezu  $\alpha$ -1,4-veza. Za sintezu  $\alpha$ -1,6-veza, koje glikogen čine razgranatim polimerom, potreban je drugi enzim. Grananje se zbiva nakon što glikogen-sintaza poveže nekoliko glukoza jedinica  $\alpha$ -1,4-vezama. Ogranak se stvara kidanjem jedne  $\alpha$ -1,4-veze i stvaranjem  $\alpha$ -1,6-veze. Ovu reakciju katalizira enzim grananja. Grananje je važno jer povećava topljivost glikogena. Štoviše, grananjem se stvara velik broj terminalnih ostataka, na kojima počinje

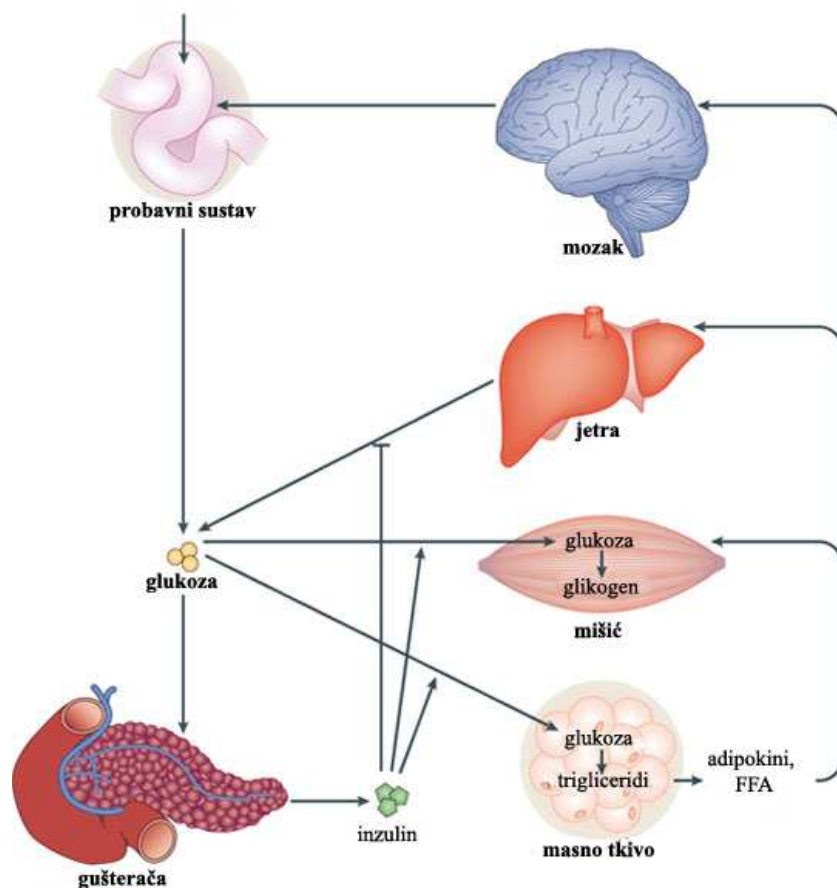


djelovati glikogen-sintaza i glikogen fosforilaza. Stoga grananje povećava brzinu sinteze i razgradnje glikogena (Stryer i sur., 2002.).

Ključni regulacijski enzim u sintezi glikogena je glikogen-sintaza. Aktivnost glikogen-sintaze, kao i fosforilaze, regulirana je kovalentom modifikacijom. Glikogen-sintaza fosforilira se na više mjesta djelovanjem nekoliko protein-kinaza, od kojih su najvažnije protein-kinaza A i kinaza glikogen-sintaze. Fosforilacija ima suprotan učinak na enzimске aktivnosti glikogen-sintaze i fosforilaze. Fosforilacijom se aktivni a-oblik sintaze prevodi u uglavnom neaktivni b-oblik. Fosforilirani b-oblik aktivan je samo pri visokoj razini alosteričkog aktivatora glukoza-6-fosfata, dok je a-oblik aktivan neovisno o nazočnosti glukoza-6-fosfata.

Razgradnja glikogena zahtjeva suradnju nekoliko enzima. Glikogen-fosforilaza, ključni enzim u razgradnji glikogena, kida supstrat dodatkom ortofosfata pri čemu nastaje glukoza-1-fosfat. Fosforilaza katalizira postupnu odgradnju glukoznih jedinica s nereducirajućih krajeva glikogenske molekule. Glukoza-1-fosfat otpuštena s glikogena, djelovanjem fosfoglukomutaze može se lako pretvoriti u glukoza-6-fosfat. Fosforolitičko cijepanje glikogena je energetski povoljno jer je oslobođeni šećer već fosforiliran. Dodatna prednost fosforolitičkog cijepanja kod mišićnih stanica jest u tome što nema prijenosnika za glukoza-1-fosfat, pa se ovaj negativno nabijeni spoj pri fiziološkim uvjetima ne može transportirati iz stanice. Sama fosforilaza tek djelomično razgrađuje glikogen, jer se na mjestima grananja nalaze  $\alpha$ -1,6-glikozidne veze, koje nisu podložne kidanju fosforolizom. Zato stanica sadrži dva dodatna enzima, transferazu i  $\alpha$ -1,6-glukozidazu, koje preslaguju glikogen radi daljnje razgradnje fosforilazom (Stryer i sur., 2002.).

Jedan od glavnih zadataka jetre je održavanje približno konstantne koncentracije glukoze u krvi (**Sl. 1.**). Za ulazak glukoze u stanice potrebna joj je pomoć hormona inzulina. Inzulin djeluje kao vratar i izlučuje se nakon unosa ugljikohidrata, što signalizira stanicama da apsorbiraju glukoze. Glukoza se zatim koristi za energiju, pohranjuje u jetri i mišićima kao glikogen, ili se pohranjuje kao mast. Zalihe glikogena su neophodne za postizanje vrhunskih sportskih rezultata, jer služe kao energetski rezervoar pri smanjenim razinama glukoze u krvi zbog visokog intenziteta vježbanja ili nedovoljnog unosa ugljikohidrata. Zalihe glikogena postaju iscrpljene porastom intenziteta i trajanja vježbi. Obnavljanje glikogena konzumiranjem ugljikohidrata na redovnoj osnovi neophodno je za sportaše, bilo sprintere ili izdržljive atletičare.



**Sl. 1. Distribucija i skladištenje glukoze.**

Kada tijelo treba više glukoze nego što je dostupno u krvotoku za održavanje energetske potrebe, zalihe glikogena se koriste za podizanje razine glukoze u krvi. Međutim, važno je napomenuti da se glikogen pohranjen u mišićima tijekom vježbanja koristi izravno tog mišića, a ne može se „posuditi“ glikogen iz drugih mišića koji se odmaraju. Kako se brzo glikogen može potrošiti ovisi o trajanju i intenzitetu vježbe. Tijekom slabog intenziteta vježbanja (lagano trčanje itd.) zalihe glikogena mogu trajati 90 minuta. Tijekom duljeg visokog intenziteta vježbanja, zalihe glikogena mogu trajati oko 20 minuta. Zbog lake potrošnje glikogena kao izvora goriva tijekom vježbanja, važno je poboljšati sadržaj glikogena prije vježbanja i napuniti rezerve nakon vježbanja. Rezerve glikogena su optimizirane konzumiranjem prehrane sa visokim udjelom ugljikohidrata (~ 60% ukupne kcal iz ugljikohidrata), što znači unosom više voća, povrća i žitarica, a ne rafiniranih šećera.

Za vrijeme mišićne aktivnosti i u razdobljima između obroka jetra otpušta glukozu u krv. Taj proces je ostvariv jer jetra sadrži hidrolitički enzim glukoza-6-fosfatazu, koja glukozu omogućuje napuštanje organa. Ovaj enzim odcjepljuje fosforilnu skupinu dajući slobodnu

glukoze i ortofosfat. Glukoza-6-fosfat nedostaje u većini tkiva, pa ta tkiva zadržavaju glukozu-6-fosfat za stvaranje molekula ATP (Stryer i Berg, 2002.).

Nekoliko hormona ima snažan utjecaj na metabolizam glikogena. Glukagon i adrenalin potiču razgradnju glikogena. Mišićna aktivnost ili priprema na mišićnu aktivnost vodi prema otpuštanju adrenalina, kateholamina nastalog iz tirozina, iz srži nadbubrežne žlijezde. Adrenalin stimulira razgradnju glikogena u mišićima i nešto slabije u jetri. Jetra su osjetljivija na glukagon, polipeptidni hormon koji luče  $\alpha$ -stanice gušterače kada je koncentracija šećera u krvi niska. Fiziološki, glukagon signalizira stanje gladovanja (Stryer i Berg, 2002.). Navedeni hormoni pokreću razgradnju glikogena pokretanjem kaskade prijenosa signala u kojoj sudjeluje ciklički adenozin- monofosfat (cAMP). Prvo se signalne molekule adrenalin i glukagon vežu na specifične transmembranske receptore u plazmatskoj membrani ciljnih stanica. Adrenalin se veže na  $\beta$ -adrenergičke receptore u mišiću, dok se glukagon veže na glukagonske receptore u jetri. Takva vezanja aktiviraju G protein. Podjedinica G proteina na koju je vezan GTP aktivira transmembranski protein adenilat-ciklazu. Ovaj enzim katalizira stvaranje drugoga glasnika, cAMP iz molekule ATP. Povećana razina citoplazmatskog AMP-a aktivira protein kinazu A koja fosforilira kinazu fosforilaze, koja potom aktivira glikogen-fosforilazu. Kaskada cAMP snažno pojačava učinak hormona. Vezanje malog broja hormonskih molekula na receptore na površini stanice dovodi do otpuštanja velikog broja šećernih jedinica, tako da će se većina pohranjenog glikogena mobilizirati u nekoliko sekundi ako ne nastupi obrnuta regulacija.

Kad se zalihe glikogena zasite, višak energije se pohranjuje u masti *de novo* lipogenezom. Mehanizam sinteze masti se odvija u nekoliko koraka. Sinteza masnih kiselina započinje karboksilacijom acetil-CoA u malonil-CoA. Ta ireverzibilna reakcija odlučujući je korak u sintezi masnih kiselina. Sintezu malonil-CoA katalizira acetil-CoA-karboksilaza, koja kao prostetičku skupinu sadržava biotin (Stryer i sur., 2002.). Karboksilna skupina biotina je kovalentno vezana na  $\epsilon$ -amino skupinu lizinskog ostatka. U tom i sličnim enzimima karboksibiotinski međuprodukt nastaje na račun hidrolize ATP-a. Aktivirani  $\text{CO}_2$  zatim se prenosi na acetil-CoA i daje malonil-CoA. Međuprodukti sinteze masnih kiselina vezani su na protein nosač acila (ACP) ili točnije sulfhidridni kraj njegove fosfopanteteinske skupine. U razgradnji masnih kiselina ta je skupina prisutna kao dio koenzima A, dok je u njihovoj biosintezi vezana na serinski ostatak proteina nosača acila. Stoga se ACP, peptid od 77 aminokiselina, može smatrati velikom prostetičkom skupinom, „makro-CoA“.

Enzimski se sustav, koji katalizira sintezu zasićenih dugolančanih masnih kiselina iz acetil-CoA, malonil-CoA i NADPH, naziva sintazom masnih kiselina. Ta je sintaza zapravo kompleks različitih enzima. Kompleks sintaze masnih kiselina lako disocira u pojedinačne enzime kad se bakterije razore, što je omogućilo rasvjetljavanje koraka sinteze masnih kiselina. Kod ljudi te su reakcije jednake bakterijskima. Rast lanca masne kiseline počinje stvaranjem acetil-ACP i malonil-ACP. Te reakcije kataliziraju enzimi acetil-transacilaza i malonil-transacilaza. U reakciji acetil ACP-a s malonil-ACP-om nastaje acetoacetyl-ACP. Tu reakciju katalizira enzim za kondenzaciju acil-malonil-ACP. U sljedeća se tri koraka sinteze masnih kiselina keto-skupina na C-3 reducira u metilensku skupinu. Najprije se acetoacetyl-ACP reducira u D-3-hidroksibutiril-ACP. On se zatim dehidratira u krotonil-ACP, koji je trans-2-enoil-ACP. Konačni korak ciklusa je redukcija krotonil-ACP u butiril-ACP. Enzim koji katalizira tu reakciju, enoil-ACP-reduktaza, podložan je inhibiciji trikosanom, protubakterijskim sredstvom širokog spektra, koji se dodaje u mnogim proizvodima, kao što su paste za zube, sapuni i kreme za kožu. Ove tri posljednje reakcije: redukcija, dehidratiranje i druga redukcija, pretvaraju acetoacetyl-ACP u butiril-ACP, čime je dovršen prvi ciklus elongacije. U sljedećem krugu sinteze masnih kiselina butiril-ACP se spaja s malonil-ACP-om i nastaje C<sub>6</sub>-β-ketoacil-ACP. Ta je reakcija istovjetna reakciji iz prvog kruga, u kojoj se acetyl-ACP spaja s malonil-ACP-om u C<sub>4</sub>-β-ketoacil-ACP. Krugovi reakcije se nastavljaju sve dok ne nastane C<sub>16</sub>-acil-ACP. Taj je međuprodukt dobar supstrat za tioesterazu, enzim koji katalizira hidrolizu C<sub>16</sub>-acil-ACP u palmitat i ACP. Tioesteraza djeluje poput ravnala kojim se mjeri duljina masne kiseline.

U istraživanju Achesona i suradnika iz 1988. godine tijekom prvih 3 dana ispitanici su konzumirali hranu po restriktivnoj dijeti, s visokim udjelom masti i niskim udjelom ugljikohidrata, uz program vježbanja. Tijekom ovog perioda ispitanici su poslani u respiratornu komoru u kojoj su mjerene promjene u disanju kontinuirano tijekom 10 dana. Nakon 36 sati u komori prehrana je promijenjena u prehranu sa visokim udjelom ugljikohidrata i niskim udjelom masti koja je primjenjivana u slijedećih 7 dana (period prejedanja). Tijekom posljednja 2 dana, ispitanici su u komori primili ograničenu količinu visokoproteinske hrane (PSMF<sup>1</sup>), odnosno 600 kcal, u suštini bez ugljikohidrata. Nakon toga su ispitanici napustili respiracijsku komoru, ali nastavili konzumirati prehranu sa visokim udjelom masti i niskim udjelom ugljikohidrata u slijedeća 2 dana. Restriktivna prehrana sa

---

<sup>1</sup> Protein- sparing modified fast- metoda mršavljenja za patološku pretilost osmišljena 70-ih godina prošlog stoljeća.

visokim udjelom masti i niskim udjelom ugljikohidrata konzumirana je prva tri i posljednja dva dana istraživanja. Tijekom perioda prejedanja primijenjena je prehrana sa visokim udjelom ugljikohidrata i niskim udjelom masti. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je tjelesna masa ispitanika pala u prosjeku za  $0.8 \pm 1.4$  kg tijekom 3 dana na restriktivnoj dijeti s visokim udjelom masti i niskim udjelom ugljikohidrata, a nakon 7 dana prejedanja dijetom sa visokim udjelom ugljikohidrata i niskim udjelom masti, tjelesna masa se povećala za  $4.6 \pm 1.3$  kg. Tijekom 2 dana na niskokaloričnoj dijeti s visokim udjelom proteina, tjelesna masa subjekata smanjila se za  $4.4 \pm 0.9$  kg. Rezultati također pokazuju da je sa početkom perioda prejedanja ugljikohidratima došlo do značajnog povećanja oksidacije ugljikohidrata sa  $74 \pm 40$  g/dan (3. dan), na  $398 \pm 87$  g/dan (4. dan). Oksidacija ugljikohidrata i njihovo korištenje za *de novo* lipogenezu se povećava progresivno sa povećanjem unošenja ugljikohidrata, postižući  $1010 \pm 37$  g/dan zadnjeg dana prejedanja. Povećanjem oksidacije ugljikohidrata posljedično dolazi do smanjenja oksidacije masti. Prelaskom sa hipokalorične prehrane s visokim udjelom masti i niskim udjelom ugljikohidrata na hiperkaloričnu prehranu sa visokim udjelom ugljikohidrata i niskim udjelom masti, došlo je ne samo do velikog porasta oksidacije ugljikohidrata nego i do povećanja zaliha glikogena ( $339 \pm 82$  g/dan). Nakon 4 dana prejedanja, zalihe glikogena su bile popunjene i dobiveno je povećanje zaliha za  $\sim 770$  g. Kad su dijetom ukinuti ugljikohidrati iz prehrane, oni su i dalje korišteni kao primarni izvor energije na štetu zaliha glikogena. Inicijalno povećanje zaliha glikogena od  $\sim 500$  g je pratilo povećanje srednjeg 24-satnog neproteinskog respiratornog koeficijenta, čija je vrijednost prešla 1.00 (što ukazuje na neto povećanje sinteze lipida) drugog dana perioda prejedanja ugljikohidratima. Tijekom 6 dana u kojima je lipogeneza bila veća od oksidacije masti, neto *de novo* lipogeneza je dosegla razinu od  $\sim 580$  g. Osim *de novo* lipogeneze, nešto masti se dobivalo u prehrani ( $\sim 85$  g/dan) pa ukupno povećanje mase masti iznosi  $\sim 1.1$  kg. Hipokalorična prehrana s visokim udjelom masti i niskim udjelom ugljikohidrata uzrokovala je smanjenje koncentracije glukoze i inzulina u plazmi, a povećala je razinu slobodnih masnih kiselina u krvi. Tijekom prejedanja ugljikohidratima koncentracija glukoze u plazmi se inicijalno povisila, ali je održavana na normalnoj razini povećanjem razine inzulina u krvi. Triacilgliceroli u plazmi su se povisili 10 puta tijekom prejedanja ugljikohidratima. Ovo povećanje se također očituje u promjenama u razini lipoproteina gdje vidimo povećanje lipoproteina vrlo male gustoće (VLDL) s 20% na 70%. Zbog vrlo male količine masti dobivene dijetom u eksperimentu, viša koncentracija navedenih lipida je rezultat njihove sinteze u jetri, koja je glavni organ za sintezu triacilglicerola u čovjeka (Angel i Bray, 1979.). Nakon 3 dana hipokalorične dijete s visokim udjelom masti i niskim udjelom ugljikohidrata

kombinirane s rigoroznim programom vježbanja, pretpostavlja se da su zalihe glikogena u tijelu vrlo niske. Tijekom prejedanja ugljikohidratima razina zaliha glikogena je bila u početku velika, smanjujući se tijekom zasićenja zaliha glikogena. Kad su zalihe glikogena narasle za ~500 g (već na kraju drugog dana perioda prejedanja ugljikohidratima), oksidacija ugljikohidrata i kapacitet pohrane glikogena nisu bili dovoljni za odlaganje svih ugljikohidrata dobivenih u prehrani. Problem tog viška ugljikohidrata je riješen pretvorbom u mast, odnosno *de novo* lipogenezom. Tijekom posljednja 3 dana prejedanja, ukupna razgradnja ugljikohidrata (oksidacija i pretvorba glukoze u mast), je bila vrlo slična količini unesenih ugljikohidrata. Ovi rezultati pokazuju da je ponovo uspostavljena ravnoteža metabolizma ugljikohidrata. Također, rezultati pokazuju da kapacitet pohrane glikogena može biti maksimalno 800- 900 g ugljikohidrata, iznimno 1-1.1 kg kod treniranih sportaša. Koncentracija glukoze u krvi je bila normalna dok je koncentracija inzulina rasla. Istraživanje je pokazalo da *de novo* lipogeneza ne pridonosi povećanju tjelesnih zaliha masti čak i kad su konzumirane velike količine ugljikohidrata (~500 g), jer zalihe glikogena mogu prihvatiti relativno veliki dnevni priljev ugljikohidrata bez potrebe za pretvaranjem u masti. Također, rezultati istraživanja pokazuju da se zalihe glikogena moraju povećati za ~500 g prije početka sinteze lipida *de novo* (Acheson i sur., 1982.). Ovo povećanje zaliha glikogena može biti značajno kao što su i Eckel i suradnici 2006. godine pokazali u svom istraživanju. Istraživali su kako sastav prehrane, osjetljivost na inzulin i energetska ravnoteža utječu na tijelo. U svom istraživanju ispitanicima su osigurali dvije vrste prehrane koje su trajale 15 dana: prva je prehrana s visokim udjelom masti i druga s visokim udjelom ugljikohidrata, dok su obje imale istu kalorijsku vrijednost. Nakon svakog završenog ciklusa, ispitanicima je mjerena energetska ravnoteža indirektnom kalorimetrijom, i mjerena je osjetljivost na inzulin metodom hiperglikemijske stezaljke<sup>2</sup>. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da su ispitanici na prehrani s visokim udjelom ugljikohidrata nakupili manje masti, imali manji postotak masti u tijelu i manju tjelesnu težinu, što znači da povećanje kapaciteta pohrane glikogena može smanjiti unos energije i služiti kao prevencija protiv sinteze lipida *de novo* i debljanja. Kontinuiranim unosom velikih količina ugljikohidrata popunjavaju se sve zalihe glikogena tako da je u tom slučaju jedini način odlaganja viška ugljikohidrata njihova pretvorba u mast. Iako je predloženo da je kapacitet za *de novo* lipogenezu ograničen čak i kod prejedanja ugljikohidratima, u eksperimentu je pokazano da se ovim metaboličkim putem može pregraditi gotovo 500 g glukoze dnevno. Nadalje, veliki višak ugljikohidrata unesen u

---

<sup>2</sup> Metoda hiperglikemijske stezaljke: metoda koja se koristi za mjerenje osjetljivosti na inzulin

organizam nije čak ni uzrokovao povišenje koncentracije glukoze u krvi. Uzevši u obzir da je razina glukoze u krvi bila u normalnim rasponima i da se lipogeneza događala tijekom cijelog dana, pretpostavlja se da je 80% ugljikohidrata unesenih hranom pretvoreno u glikogen prije korištenja za stvaranje energije i lipogenezu (Acheson i sur., 1988.). Ovaj postotak pretvorbe ugljikohidrata (glukoze) u glikogen je značajan zbog sprječavanja nakupljanja tjelesne masti kod ljudi čija se prehrana sastoji od mnogo ugljikohidrata i koji u opusu svojih tjelesnih aktivnosti prakticiraju sjedilački način života (Shepard i sur., 2001.). Ugljikohidrati pohranjeni u obliku glikogena zahtijevaju potrošnju od 2 mola ATP-a po jedinici glukoze pretvorenu u glikogen uz 0.5 mola za troškove transporta aktivnim prijenosom u crijevima i drugim fenomenima, kao što su sinteza probavnih enzima i pokretljivost crijeva (Flatt, 1978.). Oksidacija mola glukoze daje 36 mola ATP-a, što znači da je cijena sinteze glikogena  $2.5/36$  ili 7% energije dobivene oksidacijom glukoze. Pretvorba glikogena u masne kiseline i njihova esterifikacija prije izlaska iz jetre, a zatim i njihova pohrana u masno tkivo dodatno troši ATP, procijenjeno na 18%. Na ovaj način se ~25% energije dobivene razgradnjom glukoze troši na sam proces lipogeneze, što znači da se 75% viška energije pohrani u zalihe (Acheson i sur., 1988.). Slično istraživanje su proveli Horton i suradnici 1995. godine. Cilj njihovog istraživanja bio je utvrditi dovodi li višak lipida u prehrani do većeg nakupljanja masti nego višak ugljikohidrata u prehrani. U istraživanju su koristili prehranu koja je sadržavala višak masti i prehranu sa viškom ugljikohidrata (50% više od dnevnih energetske potrebe), te je provedena na ispitanicima kroz 14 dana. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je prekomjerno uzimanje ugljikohidrata povećalo oksidaciju ugljikohidrata i ukupnu potrošnju energije što je rezultiralo pohranom viška energije u iznosu od 75-85% (što se slaže s rezultatima ranije navedenog istraživanja Achesona i suradnika iz 1988.). Alternativno, prekomjerna konzumacija masti je imala minimalan učinak na oksidaciju masti i ukupnu potrošnju energije, što je dovelo do pohrane viška energije u iznosu od 90 do 95%, što znači da višak masti u prehrani dovodi do veće akumulacije masti u zalihe nego višak ugljikohidrata. Gotovo potpuna razgradnja masti iz prehrane je važna jer velika koncentracija lipida u krvi uzrokuje rezistenciju na inzulin koja pridonosi razvitku intolerancije glukoze što je dokazano u istraživanju Kaiyala i suradnika, 1999. godine. Njihovo istraživanje na psima s prehranom koja je sadržavala visoki postotak masti provodili test intolerancije glukoze i ispitivali osjetljivost na inzulin. Rezultati istraživanja pokazuju da nakon provođenja takve prehrane dolazi do značajno smanjene osjetljivosti na inzulin i tolerancije na glukozu. Zaključili su da prehrana s visokim udjelom masti uzrokuje otpornost na inzulin koja nije

nadoknađena povećanom sekrecijom inzulina iz  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače i da ta pojava doprinosi razvitku intolerancije glukoze.

Inzulinska rezistencija definira se kao odgovor na inzulin manji od normalnog, što dovodi do hiperinzulinemije kako bi se održali euglikemijski uvjeti (Eckel i sur., 2005.). Stoga je kompenzacijska hiperinzulinemija zbog pojačanog lučenja  $\beta$ -stanica obvezatno popratno obilježje uz inzulinsku rezistenciju. Glavne značajke inzulinske rezistencije su loše inhibirana glukoneogeneza, poremećeno preuzimanje glukoze u mišićima i loše inhibirana lipoliza u masnom tkivu. Klinički biljezi su visceralna pretilost, crnkasta akantoza (Granberry i sur., 1999.), akne, prekomjerna dlakavost (Greenfield i sur., 2004.), jetrena steatoza (Eckel i sur., 2005.). Etiologija uključuje genetske čimbenike koji rezultiraju sindromnim oblicima inzulinske rezistencije, te čimbenike okoline: unos hrane, nedostatna tjelesna aktivnost, starenje, pušenje ili uzimanje lijekova – tiazidnih diuretika, beta adrenergičnih antagonista, glukokortikoida, koji mogu uzrokovati inzulinsku rezistenciju ili doprinijeti njegovu nastanku (Granberry i sur., 1999.). Povećana razina šećera u krvi podiže razinu inzulina, zbog koje se smanjuje inzulinska osjetljivost stanica (rezistencija) za prijenos energije u unutrašnjost stanice, što dovodi do daljnjeg povećanja razine inzulina. Kalorijski prevelik unos hrane u organizam, posebice ugljikohidrata s visokim glikemijskim indeksom (kao što su rafinirani i koncentrirani proizvodi od žitarica, krumpir i šećer, tj. koncentrirani škrob i šećer), brzo podiže razinu glukoze u krvi. Obrana organizma od visoke razine glukoze u krvi manifestira se izlučivanjem hormona inzulina od strane gušterače radi smanjivanja te razine, što je zapravo i najvažnija zadaća inzulina da prenosi glukozu iz krvi u druga tkiva, kao rezervu energije. Najvažniji čimbenik je pretilost koja je obično složenog poligenetskog i okolinskog podrijetla (Granberry i sur., 1999., Cummings i sur., 2003.). Abdominalno masno tkivo je izvor slobodnih masnih kiselina (engl. *free fatty acids*, FFA) i različitih hormona (adipokina) koji su upleteni u razvoj inzulinske rezistencije. Nasuprot tome, ograničen unos kalorija, smanjenje težine i tjelesna aktivnost poboljšavaju inzulinsku osjetljivost (Granberry i sur., 1999.; Greenfield i sur., 2004.; Grundy i sur. 2004.).

Suvišak triglicerida se nakuplja u jetri (Eckel i sur., 2005.). U mišićima pak visoke koncentracije slobodnih masnih kiselina pogoduju  $\beta$ -oksidaciji, čime se smanjuje preuzimanje i oksidacija glukoze (Jenkins i sur., 2004.). No,  $\beta$ -oksidacija je nedostatna za djelotvorno uklanjanje slobodnih masnih kiselina iz krvotoka, osobito ako nema tjelesne aktivnosti (Jenkins i sur., 2004.), a sinteza glikogena u mišićima je suspregnuta. Mišić ima glavnu ulogu u uklanjanju glukoze (80–90%), pa njezino smanjeno preuzimanje u velikoj mjeri doprinosi



hiperglikemiji (Ruan i sur., 2000.; DeFronzo i sur., 1985.). Suvišne slobodne masne kiseline pohranjuju se kao kapljice triglicerida u mišićima (Eckel i sur., 2005.; Grundy i sur. 2004.; Jenkins i sur., 2004.).

U masnom tkivu slobodne masne kiseline suzbijaju aktivnost lipoprotein lipaze, koju inače potiče inzulin, te tako onemogućavaju uklanjanje slobodnih masnih kiselina iz krvotoka (Saxena i sur., 1989.). Sve u svemu, lipidi otpušteni iz adipocita kao slobodne masne kiseline prenose se kao trigliceridi pomoću lipoproteina vrlo male gustoće i premještaju u nemasna tkiva (Sharma i Chetty., 2005.).

Debljina, kao posljedica inzulinske rezistencije potiče intenzivno izlučivanje hormona leptina od strane masnog tkiva, s namjerom da signalizira hipotalamusu smanjivanje apetita, zbog dovoljnih zaliha energije u obliku masnoća, te da omogući neposredno trošenje masnoća iz krvi u mišićnom tkivu. Leptin je hormon što ga u najvećoj mjeri luči masno tkivo, a označava dostatnu količinu energije. Leptin smanjuje unos hrane i povećava potrošnju energije (Webber, 2003.). Ovi učinci nastupaju djelovanjem leptina na hipotalamus i izravno na ciljna tkiva (mišić, gonade, b-stanice, jetru) (Bjorbaek i sur., 2004.). U normalnim uvjetima održavanja težine koncentracije leptina pozitivno koreliraju s ukupnom tjelesnom masom. Kod kratkotrajnog uskraćivanja hrane serumske razine leptina se snižavaju, dok se obrnuto događa kod kratkotrajnog prekomjernog hranjenja (Meier i sur., 2004.). Leptin predstavlja bitan čimbenik plodnosti, jer se je pokazalo kako su snižene koncentracije leptina nakon uskraćivanja hrane odgovorne za suzbijanje hipotalamo-hipofizno-gonadne osi (Chehab i sur., 2002.). Klinička stanja sa smanjenom masnom masom (lipodistrofije) obilježena su sniženim koncentracijama leptina u plazmi i inzulinske rezistencije. Davanjem leptina značajno se poboljšava inzulinska osjetljivost u ovim stanjima (Oral i sur., 2002.), što pokazuje da je normalna količina masnog tkiva presudna za normalnu inzulinsku osjetljivost, a to se barem djelomice ispunjava kroz lučenje leptina i njegovim učincima. Važan učinak leptina je simpatička stimulacija putem neurona koji odgovaraju na leptin u hipotalamusu (Kershaw i sur., 2004.). To bi moglo djelomice objasniti razvoj hipertenzije kod visceralne pretilosti te u nepretilim stanjima. U skladu s tim, mišićna simpatička aktivnost kod nepretilih normotenzivnih muškaraca dobro korelira s koncentracijama leptina vezanog za bjelančevine (Tank i sur., 2003.).

Ako nema odgovarajuće tjelesne aktivnosti, koja bi trošila raspoloživu energiju masnoća prebačenu u mitohondrij mišićnih stanica, mišićne se stanice brane od povišene

razine leptina smanjivanjem svoje osjetljivosti na njega čime se, uz inzulinsku rezistenciju, stvara i leptinska rezistencija mišićnog tkiva u sustavu metabolizma masnoća, koja onemogućava neposredno trošenje povišenih masnoća u krvi. Moždanim stanicama hipotalamusa, koje bi trebale reagirati na povišenu razinu leptina smanjivanjem apetita, njihovu osjetljivost na leptin blokiraju prevelike koncentracije masnoća u krvi, koje nije iskoristilo mišićno tkivo. Zbog te blokade leptinskih receptora od strane masnoća, dolazi i do leptinske rezistencije hipotalamusa u sustavu signalizacije, zbog koje izostaje važna funkcija leptina, a to je gubitak apetita. Posljedice su tih dviju leptinskih rezistencija pojačani apetit zajedno s daljnjim rastom debljine. Srčani mišić, zbog svoje stalne aktivnosti, ne bi trebao biti niti u inzulinskoj niti leptinskoj rezistenciji, ali mu visok sadržaj masnoća u krvi i visok sadržaj leptina ne dopuštaju korištenje glukoze kao izvora energije (čime postaje inzulinski rezistentan), pa je njegov metabolizam usmjeren isključivo na trošenje masnoća iz mitohondrija srčanih stanica. Kako masnoće za svoju oksidaciju troše ogromne količine kisika, moguće suženje srčanih arterija, zbog ateroskleroze, stresa i drugih razloga, ozbiljno ugrožava rad srca i, u ekstremnim slučajevima, dovodi do srčanog udara.

Kao vanjski simptom inzulinske rezistencije kod čovjeka najčešće se javlja povećana tjelesna težina (debljina). Unutarnji simptom inzulinske rezistencije je stvaranje povećanih masnoća u krvi, koje prelaze normalne vrijednosti (trigliceridi i 'loš' kolesterol - LDL) te smanjivanje korisnih masnoća u krvi ("dobar" kolesterol - HDL). Često se inzulinska rezistencija s povećanim sadržajem inzulina i masnoća u krvi te povećanom tjelesnom masom (debljinom) naziva i 'sindromom inzulinske rezistencije', koji u relativno visokom postotku (ovisno o genetskoj predispoziciji čovjeka), nakon duljeg vremena dovodi do razvoja dijabetesa tipa 2.

Visoka koncentracija lipoproteina male gustoće (LDL) u krvnoj plazmi je važan čimbenik u nastanku ateroskleroze (Guyton i Hall, 2011.). Ateroskleroza je bolest velikih i srednje velikih arterija, pri kojoj se na unutarnjoj površini arterijske stijenke odlažu masne naslage nazvane ateromatozne ploče. Plazmatsku koncentraciju lipoproteina male gustoće, bogatih kolesterolom, povećava više čimbenika, među kojima su uzimanje hrane s veoma zasićenim mastima, pretilost i fizička neaktivnost. Sklerotične arterije postanu slabije rastezljive, a zbog degeneriranih područja u njihovoj stijenci lako pucaju. Na mjestima gdje ateromatozne ploče strše u krv koja teče, hrapavost njihove površine pogoduje nastanku krvnih ugrušaka. Zbog toga se stvara tromb ili *embolus*, koji naglo može potpuno zapriječiti protok krvi. Gotovo polovica svih ljudi u Sjedinjenim Američkim Državama i Europi umire

od bolesti krvnih žila. Približno u dvije trećine tih smrtnih slučajeva uzrok je tromboza jedne ili više koronarnih arterija, a u ostale trećine tromboza ili krvarenje iz žila u drugim organima, osobito u mozgu, što uzrokuje moždanu kap.

Glikogenoze su nasljedne bolesti poremećaja enzima koji sudjeluju u razgradnji i sintezi glikogena. Glikogenoza tipa I (von Gierkova bolest), karakterizirana je nakupljanjem glikogena i masti u jetri i bubrezima, što uzrokuje hepatomegaliju i renomegaliju (Chen 2001.). Postoje dva podtipa glikogenoze tipa I (Chen 2001.; Matern i sur., 2002.; Chen 2004.; Chen i Bali, 2004.): prvi tip je uzrokovan poremećenom katalitičkom aktivnošću enzima glukoza-6-fosfataze, dok je drugi podtip bolesti uzrokovan deficitom glukoza-6-fosfataza translokaze (transportera). U oba navedena podtipa bolesti pojavljuju se simptomi poput hipoglikemije, laktoacidoze, hiperurikemije i hiperlipidemije. Neliječena glikogenoza se povezuje s kroničnom neutropenijom i smanjenom funkcijom neutrofila i monocita (Visser i sur., 1998.; Visser i sur., 2002.). Bolest se manifestira i u usnoj šupljini u obliku čireva, gingivitisa, krvarenja desni i zubnog karijesa (Mortellaro i sur., 2005.). Neke od dugoročnih komplikacija neliječene glikogenoze su nizak rast, osteoporoza, bolesti bubrega i hipertenzija (Weinstein i sur., 2001.; Rake i sur., 2002.).

## ZAKLJUČAK

Višak ugljikohidrata iz prehrane koji se ne koristi kao izvor energije se pohranjuje u obliku glikogena. Kapacitet pohrane glikogena kod čovjeka je velik, i može pohraniti velike količine neiskorištenih ugljikohidrata, što maksimalno odgađa pretvorbu viška ugljikohidrata u mast. Također, veliki kapacitet pohrane glikogena omogućava održavanje razine glukoze u krvi normalnom između obroka. Zasićenjem zaliha glikogena, višak ugljikohidrata se metabolizira u metaboličkom putu *de novo* lipogeneze. *De novo* lipogeneza je jedan od ključnih metaboličkih puteva za odlaganje viška glukoze u prehrani. Istraživanja pokazuju da *de novo* lipogeneza ne pridonosi povećanju tjelesnih zaliha masti čak i kad su konzumirane velike količine ugljikohidrata, jer zalihe glikogena mogu prihvatiti relativno veliki dnevni priljev ugljikohidrata bez potrebe za pretvaranjem u masti. Povećanjem unosa ugljikohidrata raste razina glukoze u krvi, a posljedično i koncentracija inzulina. Rezistencija na inzulin se javlja kao posljedica pretilosti, pušenja, uzimanja nekih lijekova, nepravilne prehrane i manjka tjelesne aktivnosti. Rezistencija na inzulin vodi prema intoleranciji glukoze, što može biti posebno opasno kod ljudi predisponiranih za nastanak dijabetes melitusa tipa 2. Leptin djeluje na središnji živčani sustav tako da signalizira hipotalamusu smanjivanje apetita, što dovodi do smanjenja unosa hrane i iskorištenja energije koja je tijelu dostupna. Leptin izlučen iz masnog tkiva je također odgovoran za normalnu inzulinsku osjetljivost. Moguće je zaključiti da su putevi metabolizma viška ugljikohidrata i masti usmjereni prema zaštiti od debljanja i prevenciji nastanka kroničnih stanja, kao što je šećerna bolest, rezistencija na inzulin i ateroskleroza. Leptinska rezistencija u mišiću sa leptinskom rezistencijom hipotalamusa ima za posljedicu izostanak iskorištavanja masti u mišiću sve do izostanka supresije gladi, čime se stvara "začarani krug" u kojem dolazi do pojačavanja apetita, sve većeg unosa hrane, daljnjeg povećanja koncentracije masnoća u krvi, što posljedično za sobom vuče još veću rezistenciju na inzulin i leptin, što uzrokuje nemogućnost srčanog mišića da iskorištava glukozu kao izvor energije, pa koristi masti što dovodi do arteroskleroze i koronarnih bolesti srca. Koncept da "kalorija je kalorija" je temelj većine konvencionalnih strategija mršavljenja. Prema tom načelu, pretilost proizlazi iz neravnoteže između unosa i potrošnje energije. Predložena liječenja predstavljaju : jesti manje i vježbati više. Međutim, kalorijski ograničene, prehrane sa niskim sadržajem masnoća imaju slabu dugoročnu učinkovitost. U određenom smislu, takva prehrana može predstavljati simptomatsko liječenje koje ne rješava fiziološke pogone za prejedanje. Sa hormonalnog gledišta, sve kalorije zaista nisu podjednake. Nedavna istraživanja predlažu da prehrana osmišljena za snižavanje odgovora inzulina na unesene

ugljikohidrate (npr. nizak glikemijski indeks) može poboljšati pristup pohranjenim metaboličkim gorivima, smanjiti osjećaj gladi i potaknuti mršavljenje (Ludwig, 2000.). Takva dijeta treba sadržavati izobilje povrća, voća i mahunarki, umjerenu količinu proteina i zdravih masti te smanjen unos rafiniranih žitarica, krumpira i koncentriranih šećera. Doista, ova prehrana pokazuje veliku sličnost s prehranom ljudskih predaka prije nekoliko stotina tisuća godina (Eaton i Konner 1985.). Konačno, smanjenje prehrambenog glikemijskog indeksa može također smanjiti rizik za različita stanja povezana s hiperinzulinemijom, kao što su dijabetes *mellitus* (Salmeron i sur., 1997.) i kardiovaskularnih bolesti (Frost i sur., 1999.; Jenkins i sur., 1985.; Lamarche i sur., 1998.).

## Literatura

1. Acheson KJ, Schulz Y, Bessard T, Anantharaman K, Flatt JP, Jegueier E. 1988. Glycogen storage capacity and de novo lipogenesis during massive carbohydrate overfeeding in man. *Am J Clin Nutr* 1988;48:240-7.
2. Acheson KJ, Flatt JP, Jegquier E. 1982. Glycogen synthesis versus lipogenesis after a 500 gram carbohydrate meal in man. *Metabolism* 31:1234-40.
3. Ameer F, Scandiuzzi L, Hasnain S, Kalbacher H, Zaidi N. 2014. *De novo* lipogenesis in health and disease. *Metabolism*, Volume 63, Issue 7, Pages 895-902.
4. Angel A, Bray GA 1979. Synthesis of fatty acids and cholesterol by liver, adipose tissue and intestinal mucosa from obese and control patients. *Eur J Clin Invest* ; 9:355-62.
5. Bjorbaek C, Kahn BB. 2004. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res*;59:305-31.
6. Chehab FF, Qiu J, Mounzih K, Ewart-Toland A, Ogus S. 2002. Leptin and reproduction. *Nutr Rev*;60:S39-46.
7. Chen YT. 2001. Glycogen storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Vogelstein B, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8 ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1521-51.
8. Chen YT. 2004. Glycogen storage disease and other inherited disorders of carbohydrate metabolism. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Jameson J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16 ed. New York, NY: McGraw-Hill.
9. Chen YT, Bali DS. 2004. Glycogen storage diseases. In: Fuchs J, Podda M, eds. *Encyclopedia of Diagnostic Genomics and Proteomics*. New York: Marcel Dekker Inc.;543-9.
10. Costin C. 2006. The Eating Disorders Sourcebook: A Comprehensive Guide to the Causes, Treatments, and Prevention of Eating Disorders, 3<sup>rd</sup> ed. McGraw-Hill Companies. 1-35.
11. Cummings DE, Schwartz MW. 2003. Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annu Rev Med*;54:453-71.
12. DeFronzo RA, Gunnarsson R, Bjorkman O, Olsson M, Wahren J. 1985. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *J Clin Invest*;76:149-55.
13. Eaton, SB, Konner, M. 1985. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N. Engl. J. Med.* 312: 283–289.
14. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. 2005. The metabolic syndrome. *Lancet*;365:1415-28.
15. Eckel RH, Hernandez TL, Bell ML, Well KM, Shepard TY, Grunwald GK, Sharp TA, Francis CC, Hill JO. 2006. Carbohydrate balance predicts weight and fat gain in adults. *Am Jun Clin Nutr*, 83(4):903-8.

16. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M. 2011. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* Volume 377(9765):557-67.
17. Flatt JP, 1978. The biochemistry of energy expenditure. In: Bray GA, ed. *J R Soc Med* Recent advances in obesity research. Vol 2. London: Newman, 211-28.
18. Frost G, Leeds AA, Dore CJ, Madeiros S, Brading S, Dornhorst A, 1999. Glycaemic index as a determinant of serum HDL-cholesterol concentration. *Lancet* 353: 1045–1048.
19. Granberry MC, Fonseca VA. 1999. Insulin resistance syndrome: options for treatment. *South Med J*;92:2-15.
20. Greenfield JR, Campbell LV. 2004. Insulin resistance and obesity. *Clin Dermatol*;22:289-95.
21. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; 2004. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*;109:433-8.
22. Hall JE, Guyton AC 2006. *Textbook of medical physiology*, Philadelphia, Elsevier Saunders, 11<sup>th</sup> edition.
23. Hill JO, Pagliassotti MJ, Peters JC. 1994. Nongenetic determinants of obesity and fat topography. In: Bouchard C, ed. Genetic determinants of obesity. *Boca Raton, FL: CRC Press, Inc*:35-48.
24. Horton TJ, Drougas H, Brachey A, Reed GW, Peters JC, Hill JO. 1995. Fat and carbohydrate overfeeding in humans: different effects on energy storage. *Am J Clin Nutr* 62(1):19-29.
25. Jenkins DJ, Wolever TM, Kalmusky J, Giudici S, Giordano C, Wong GS, Bird JN, Patten R, Hall M, Buckley G, Little JA. 1985. Low glycemic index carbohydrate foods in the management of hyperlipidemia. *Am. J. Clin. Nutr.* 42: 604–617.
26. Jenkins AB, Campbell LV. 2004. The genetics and pathophysiology of diabetes mellitus. *J Inherit Metab Dis*;27:331-47.
27. Kaiyala KJ, Prigeon RL, Kahn SE, Woods SC, Porte D Jr., Schwartz MW. 1999. Reduced beta-cell function contributes to impaired glucose tolerance in dogs made obese by high-fat feeding. *Am J Physiol* 277(4 Pt 1):E659-67.
28. Kershaw EE, Flier JS. 2004. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*;89:2548-56.
29. Kreitzman S, Coxon A, Szaz K. 1992. Glycogen storage: illusions of easy weight loss, excessive weight regain and distortions in estimates of body composition. *Am J Clin Nutr* 56:292S-3S.
30. Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Despres JP. 1998. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein

- particle size as risk factors for ischemic heart disease. *J. Am. Med. Assoc.* 279: 1955–1961.
31. Ludwig DS. 2000. Dietary Glycemic Index and Obesity, Symposium: Dietary Composition and Obesity: Do We Need to Look beyond Dietary Fat? *J. Nutr.* 130: 2280-283.
  32. Matern D, Seydewitz HH, Bali D, Lang C, Chen YT. Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation. *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 1:S10–9.
  33. Meier U, Gressner AM. 2004. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem*;50:1511-25.
  34. Mortellaro C, Garagiola U, Carbone V, Cerutti F, Marci V, Bonda PL. 2005. Unusual oral manifestations and evolution in glycogen storage disease type Ib. *J Craniofac Surg.*;16:45–52.
  35. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwari P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A, Dharmaratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DF, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Husseini A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SE, Kengne AP, Khader YS, Khang YH, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreas J, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan KM, Nelson EL, Neuhouser ML, Nisar MI, Ohkubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shiue I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg NJ, Sturua L, Sykes BL, Tobias M1, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver S, Vasankari TJ, Veerman JL, Velasquez-Melendez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wang C, Wang X, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J, Yoon SJ, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E. 2014. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.*, Volume **384**(9945):766-81.
  36. de Onis M, Blossner M, Borghi E. 2010. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr.*;92:1257-64.
  37. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. 2002. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr.*;161 Suppl 1:S20–34.



38. Ruan H, Lodish HF. 2000. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Cytokine Growth Factor Rev*;14:447-55.
39. Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. 1997. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *J. Am. Med. Assoc.* 277: 472–477.
40. Saxena U, Witte LD, Goldberg IJ. 1989. Release of endothelial cell lipoprotein lipase by plasma lipoproteins and free fatty acids. *J Biol Chem*;264:4349-55.
41. Sharma AM, Chetty VT. 2005. Obesity, hypertension and insulin resistance. *Acta Diabetol*;42 (Suppl 1):S3-8.
42. Shepard TY, Well KM, Sharp TA, Grunwald GK, Bell ML, Hill JO, Eckel RH, 2001. Occasional physical inactivity combined with a high-fat diet may be important in the development and maintenance of obesity in human subjects. *Am Jou Clin Nutr*, 73(4):703-8.
43. Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. 2002. *Biochemistry* (5th ed.), New York: W. H. Freeman, ISBN 0716746840.
44. Tappy L, 2004. Metabolic consequences of overfeeding in humans. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*;7(6):623-8.
45. Tank J, Jordan J, Diedrich A, Schroeder C, Furlan R, Sharma AM et al. 2003. Bound leptin and sympathetic outflow in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab*;88:4955-9.
46. Visser G, Herwig J, Rake JP, Niezen-Koning KE, Verhoeven AJ, Smit GP. 1998. Neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type 1c. *J Inherit Metab Dis.* ;21:227–31.
47. Visser G, Rake JP, Kokke FT, Nikkels PG, Sauer PJ, Smit GP. 2002. Intestinal function in glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis.* ;25:261–7.
48. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. 2011. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet.*;378:815-25.
49. Webber J. 2003. Energy balance in obesity. *Proc Nutr Soc*;62:539-43.
50. Weinstein DA, Somers MJ, Wolfsdorf JI. 2001. Decreased urinary citrate excretion in type 1a glycogen storage disease. *J Pediatr.* ;138:378–82.