

**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Preddiplomski studij Nutricionizam**

**MAJA GREDELJ**

**6924/N**

**UTJECAJ INHIBITORA HMG – CoA REDUKTAZE NA  
ESTERAZE I LEPTIN**

**ZAVRŠNI RAD**

**Modul: Kemija i biokemija hrane**

**Mentor: Izv. prof. dr. sc. *Irena Landeka Jurčević***

**Zagreb, 2016**

# DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrabeno-biotehnološki fakultet  
Preddiplomski studij Nutricionizam  
Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda  
Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane

## Utjecaj inhibitora HMG – CoA reduktaze na esteraze i leptin

*Maja Gredelj, 6924/N*

**Sažetak:** Cilj ovog rada bio je ispitati utjecaj inhibitora HMG –CoA reduktaze na esteraze i leptin. Inhibitori HMG – CoA reduktaze ili statini su lijekovi koji se često koriste u liječenju hiperkolesterolemije. HMG – CoA reduktaza je enzim koji katalizira ključni korak u sintezi kolesterola: pretvorbu 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzima A (HMG-CoA) u mevalonat. Inhibitori HMG – CoA reduktaze su strukturni analozi HMG – CoA reduktaze, na čemu se i temelji njihov reverzibilni inhibicijski učinak na taj enzim. Leptin je hormon koji u najvećoj mjeri luči masno tkivo, a označava dovoljnu količinu energije, te je razina leptina u krvi veća kod ljudi čiji indeks tjelesne mase (ITM) je veći i koji imaju veći ukupini udio masti. Pretilost, dakle, uzrokuje povišene razine leptina u krvi, ali i povišene razine kolesterola i ukupnih lipida. Smanjenjem tjelesne mase postiže se poboljšanje profila lipida u krvi, a jedan od načina za mršavljenje je prehrambena intervencija uz odgovarajuću tjelesnu aktivnost.

**Ključne riječi:** inhibitori HMG-CoA reduktaze, leptin, pretilost, esteraze

**Rad sadrži:** 25 stranice, 7 slika, 1 tablica, 38 literaturnih navoda

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad je u tiskanom i elektroničnom (pdf format) pohranjen u:** Knjižnica Prehrabeno-biotehnološkog fakulteta, Kačićeva 23, Zagreb

**Mentor:** *Izv. prof. dr. sc. Irena Landeka Jurčević*

**Rad predan:** lipanj, 2016.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Final work

University of Zagreb  
Faculty of Food Technology and Biotechnology  
Undergraduate studies Nutrition  
Department of Food Quality Control  
Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry

### The impact of HMG – CoA reductase on esterases and leptin

*Maja Gredelj, 6924/N*

**Abstract:** The aim of this final thesis was to examine how HMG-CoA reductase inhibitors act on esterases and leptin. HMG-CoA reductase inhibitors, also known as statins, are class of lipid-lowering medications, that are often used in the treatment of hypercholesterolemia. HMG - CoA reductase is the enzyme that catalyzes a key step in the synthesis of cholesterol: the conversion of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A ( HMG- CoA ) to mevalonate. HMG - CoA reductase inhibitors are structural analogs of HMG - CoA reductase , on which is based their reversible inhibitory effect on that enzyme. Leptin is a hormone made by adipose cells that helps to regulate energy balance by inhibiting hunger. Level of leptin in the blood is higher in people whose body mass index (BMI) is higher. Obesity, therefore, causes increased levels of leptin in blood and also higher levels of cholesterol and total lipids. Improvement of the lipid profile in blood can be achieved by reducing body weight, and one way to lose weight is a nutritional intervention with appropriate physical activity.

**Key words:** HMG-CoA reductase inhibitors, leptin, obesity, esterase

**Thesis contains:** 25 pages, 7 figures, 1 table, 38 references

**Original in:** Croatian

**Final work in printed and electronic (pdf format) version is deposited in:** Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23, Zagreb

**Mentor:** PhD. *Irena Landeka Jurčević*, Associate professor

**Thesis delivered:** June, 2016.

## **SADRŽAJ**

<b>1. UVOD</b>	<b>1</b>
<b>2. TEORIJSKI DIO</b>	<b>2</b>
<b>2.1. LIPIDI</b>	<b>2</b>
2.1.1. Kolesterol	2
2.1.2. Triacilgliceroli	3
<b>2.2. INHIBITORI HMG – COA REDUKTAZE</b>	<b>3</b>
2.2.1. Učinci inhibitora HMG – CoA reduktaze na kolesterol	4
2.2.2. Ne – lipidni učinci inhibitora HMG – CoA reduktaze na zdravlje	5
<b>2.3. ESTERAZE</b>	<b>6</b>
<b>2.4. REGULACIJA GLADI I SITOSTI</b>	<b>6</b>
2.4.1. Leptin	8
2.4.2. Hormonalne molekule probavnog sustava	11
<b>2.5. PRETILOST</b>	<b>15</b>
2.5.1. Definicija pretilosti	15
2.5.2. Uzroci pretilosti	18
2.5.3. Pretilost kao uzrok bolesti	19
2.5.4. Liječenje pretilosti	20
<b>3. ZAKLJUČAK</b>	<b>22</b>
<b>5. LITERATURA</b>	<b>23</b>

## 1. UVOD

Inhibitori HMG – CoA reduktaze ili statini su skupina lijekova koji se koriste za snižavanje razine kolestrola, te su postali lijekovi prvog izbora kod pacijenata s visokim rizikom od pojavljivanja aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti. Njihov inhibitorski učinak na HMG – CoA reduktazu, enzim koji katalizira ključni korak u sintezi kolesterola, zasniva se na strukturnoj sličnosti sa samim enzimom.

Cilj ovog rada bio je ispitati utjecaj inhibitora HMG – CoA reduktaze na esteraze i leptin.

Kod osoba s povišenom tjelesnom masom i pretilih osoba razine lipida i kolesterola su povišene pa takve osobe imaju veći rizik oboljevanja od hiperkolesterolemije i aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti. Razine leptina, hormona kojeg luči adipozno tkivo, također su u korelaciji s indeksom tjelesne mase (ITM) i veća je produkcija leptina kod osoba s većim udjelom ukupnih masti. Leptin u cirkulaciju opušta adipozno tkivo koje ima ulogu pohrane energije, a leptin označava dovoljnu količinu energije. Do prije nekoliko godina smatralo se da leptin ima značajnu ulogu samo kod dugoročne regulacije ravnoteže energije, no nedavni podaci ukazuju da leptin vjerojatno ima ulogu i u kratkoročnoj kontroli unosa hrane i održavanju tjelesne mase. Na unos hrane i ravnotežu energije ne utječe samo leptin već unos hrane reguliraju mozak i njegovi neurotransmiteri, hormonalne molekule probavnog sustava te endokrini hormoni.

Pretilost ili debljina kronična je endokrino-metabolička bolest karakterizirana prekomjernim nakupljanjem suvišne energije u masnom tkivu, što uzrokuje njegovu disfunkciju s posljedičnim komplikacijama od strane drugih organa. Zdravstveno značenje pretjerane uhranjenosti proizlazi iz činjenice što ona jasno povećava rizik od razvoja niza bolesti i poremećaja: arterijske hipertenzije, dislipidemije, šećerne bolesti tipa 2, koronarne bolesti srca, cerebrovaskularnoga inzulta, bolesti žučnjaka, osteoartritisa, apneje u snu, drugih različitih poremećaja respiracije, kao i zloćudnih bolesti maternice, dojke, prostate i debeloga crijeva. Prehrambena intervencija uz odgovarajuću tjelesnu aktivnost pomaže smanjenju tjelesne mase i poboljšanju profila lipida u krvi.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. LIPIDI

Lipidi su sastavni dio živih organizama. U plazmi se nalaze slobodni i esterificirani kolesterol (ili esteri kolesterola), triacilgliceroli (trigliceridi) i fosfolipidi.

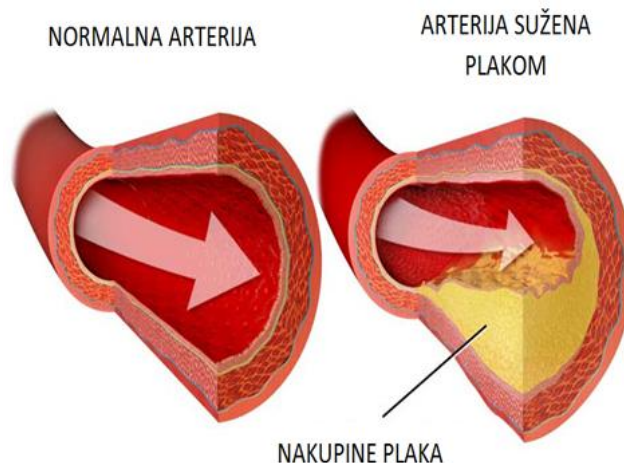
#### 2.1.1. Kolesterol

Kolesterol ima brojne važne funkcije u našem organizmu: mijenja fluidnost staničnih membrana, preteča je steroidnih hormona poput progesterona, testosterona, estradiola i kortizola, preteča je žučnih soli i vitamina D koji se sintetizira u koži.

Kolesterol koji se nalazi u organizmu se može dobiti iz hrane (egzogeni kolesterol) ili se može iznova sintetizirati (endogeni kolesterol). Jetra je glavno mjesto sinteze kolesterola u sisavaca, iako se zamjetna količina stvara i u crijevu. Prvi korak u sintezi kolesterola je stvaranje izopentil-pirofosfata iz acetil-CoA. Taj niz reakcija započinje nastankom 3-hidoksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG – CoA). Taj se međuprodukt reducira u mevalonat iz kojeg se sintetizira kolesterol. Sinteza mevalonata odlučujući je korak u sintezi kolesterola, a enzim koji katalizira taj ireverzibilni korak je 3-hidoksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaza (HMG – CoA reduktaza). Brzina sinteze kolesterola jako ovisi o staničnoj razini kolesterola. Posrednici u takvoj regulaciji povratnom spregom su promjene količine i aktivnosti HMG – CoA reduktaze (Stryer i sur., 2013).

U plazmi se kolesterol prenosi u sastavu lipoproteina. U plazmi ljudi, lipoproteini male gustoće (engl. *low density lipoproteins*, LDL) su glavni prijenosnici kolesterola i estera kolesterola, a omogućuju i njihov unos u različita tkiva. Nedostatak LDL – receptora dovodi do hiperkolesterolemije i ateroskleroze (Stryer i sur., 2013).

Iako kolesterol ima važne uloge u organizmu, visoke razine kolesterola u krvi mogu biti štetne. Prekomjerna količina kolesterola u organizmu je posljedica njegovog povećanog unosa ili stvaranja te smanjenog izlučivanja iz tijela. Bez obzira na uzrok prekomjerne količine kolesterola u organizmu, najvažnija štetna posljedica njegovog nakupljanja je poticanje aterogeneze (Daniels i sur., 2009). Slika 1. prikazuje normalnu arteriju i arteriju suženu aterosklerotskim plakom.



**Slika 1.** Prikaz normalne arterije i arterije sužene aterosklerotskim plakom (South County Internal Medicine, 2016.)

### 2.1.2. Triacilgliceroli

Triacilgliceroli su esteri glicerola i masnih kiselina. Slično kolesterolu, i triacilgliceroli u organizmu su dvojakog porijekla: endogeni, koji se stvaraju u jetri, i egzogeni, koji se unose hranom. Za razliku od kolesterola, triacilgliceroli služe prvenstveno kao izvor energije. U sisavaca je glavno mjesto nakupljanja triacilglicerola citoplazma adipoznih stanica (masnih stanica) (Stryer i sur., 2013).

Adipozne su stanice specijalizirane za sintezu i pohranu triacilglicerola, te za njihovu mobilizaciju kao gorivnih molekula koje se krvlju upućuju u ostala tkiva (Stryer i sur., 2013).

Enzim odgovoran za mobilizaciju slobodnih masnih kiselina iz adipoznog tkiva je hormon-senzitivna lipaza (engl. *hormon-sensitive lipase*, HSL). To je unutarstanična, neutralna lipaza koja katalizira hidrolizu triacilglicerola, diacilglicerola, monoacilglicerola i kolesteril estera, kao i retinil estera, ali nema fosfolipaznu aktivnost. Glavni cilj svih tretmana pretilosti je smanjiti količinu pohranjenih triglicerida, tj. masti u adipoznom tkivu (Kraemer i sur., 2006).

## 2.2. INHIBITORI HMG – CoA REDUKTAZE

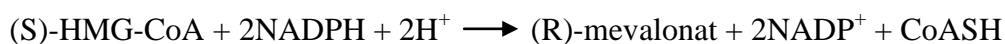
Inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A-reduktaze (HMG – CoA reduktaza) ili statini najvažnija su skupina lijekova koji se u današnje vrijeme koriste za snižavanje razine kolestrola, te su postali lijekovi prvog izbora kod pacijenata s visokim rizikom pojavljivanja aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti (Istvan i sur., 2001).

Prvi prototip statina ispitan u ljudi, koji je pokazao potencijalno terapijsko djelovanje istovjetno za cijelu skupinu, je biokompaktin (kasnije preimenovan u mevastatin). Predstavlja metabolit plijesni *Penicillium citrinum*. Iako mevastatin nikada nije bio registriran, svi današnji statini nastali su kao strukturni derivati mevastatina. Prvi statin odobren za terapijsku uporabu u ljudi bio je lovastatin (nekada poznat pod nazivom mevinolin), a dobiven je fermentacijom iz gljivice *Aspergillus terreus*. Pravastatin i simvastatin su kemijski modificirani derivati lovastatina, dok su atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin i pitavastatin strukturno različiti sintetski spojevi. Lovastatin i simvastatin su predlijekovi s laktonskim prstenom, koji se u jetri metaboliziraju u aktivne oblike, tj.  $\beta$ -hidroksi kiseline. Aktivni oblik simvastatina je mevinolinska kiselina. Svi ostali ranije spomenuti statini primjenjuju se u aktivnoj formi.

### 2.2.1. Učinci inhibitora HMG – CoA reduktaze na kolesterol

Osnovni učinci statina na lipide jesu izrazito smanjenje koncentracije ukupnog kolesterola i LDL, uz slabije izraženo smanjenje vrijednosti koncentracije triacilglicerola, te povećanje koncentracije HDL čestica u plazmi (Vrhovac i sur., 2008).

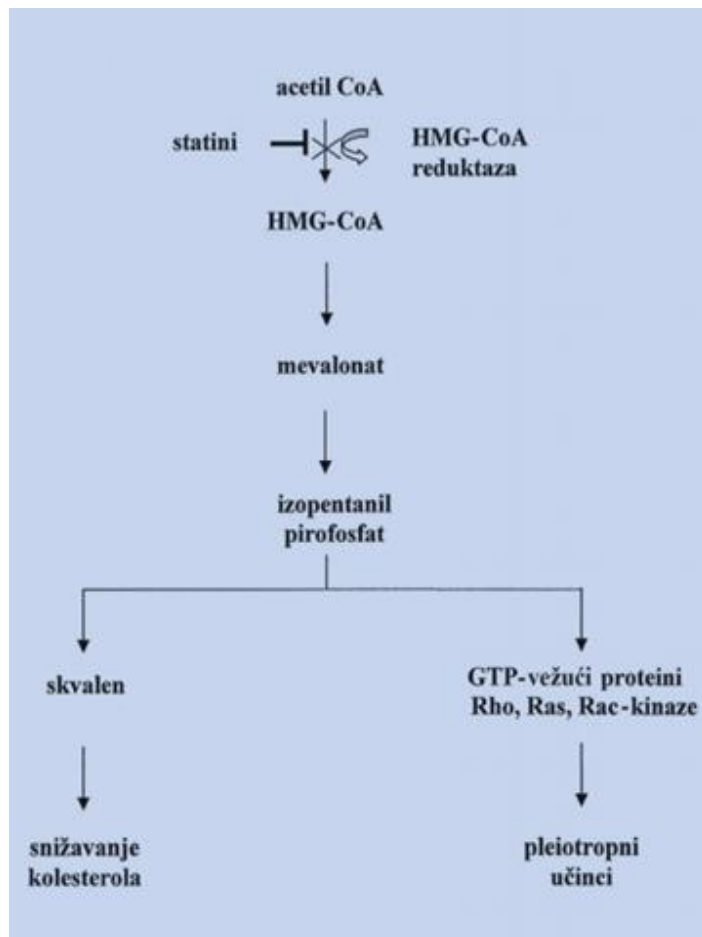
HMG – CoA reduktaza je enzim koji katalizira ključni korak u sintezi kolesterola: pretvorbu 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzima A (HMG-CoA) u mevalonat (Gajski i sur., 2010). Reakcija koju katalizira HMG – CoA reduktaza:



Inhibitori HMG – CoA reduktaze su strukturni analozi HMG – CoA reduktaze, na čemu se i temelji njihov reverzibilni inhibicijski učinak na HMG – CoA reduktazu. Inhibiranjem te reakcije snižavaju razinu kolesterola u plazmi. Na slici 2. je shematski prikaz djelovanja statina. Neiskorišteni HMG-CoA se metabolizira u acetil-koenzim A (acetil-CoA) iz kojega je nastao, te nastali acetil-CoA dalje sudjeluje u brojnim procesima biosinteze u tijelu. Kao reakcija na smanjenu količinu kolesterola dostupnog u stanicama, povećava se



sinteza specifičnih LDL receptora u stanicama različitih tkiva putem kojih se kolesterol u povećanoj mjeri uklanja iz plazme. Na taj način se u krvi smanjuju koncentracije ukupnog i LDL-kolesterola.



**Slika 2.** Shematski prikaz djelovanja statina, blokiranjem enzima HMG-CoA-reduktaze, statini smanjuju stvaranje kolesterola, ali i izoprenoida što rezultira inhibicijom proteina upalne kaskade - Rho, Ras i Rackinaza (Fabijanac D, 2010).

Inhibitori HMG – CoA reduktaze su učinkoviti i sigurni lijekovi koji se često koriste u terapiji snižavanja razine kolesterola. Unazad pet godina definitivno je prihvaćeno da su učinci statina na lipide, barem djelomično, posredovani i aktivacijom specifičnih peroksisomnim proliferatorom aktiviranih receptora (engl. *peroxisome proliferator activated receptor*, PPAR) podtipova alfa (PPAR $\alpha$ ) i gama (PPAR $\gamma$ ) (Istvan i sur., 2001).

### 2.2.2. Ne - lipidni učinci inhibitora HMG – CoA reduktaze na zdravlje

Uz snižavanje razine kolesterola inhibitori HMG- CoA reduktaze imaju i druge povoljne učinke na zdravlje, neki od njih su poboljšanje funkcije endotelne stanice krvnih žila, štite od oksidacije lipoproteine niske gustoće (LDL), snižavaju razinu C-reaktivnog proteina, imaju protuupalno djelovanje i stimuliraju izgradnju kosti (Istvan i sur., 2001). Mehanizam nastanka korisnih nelipidnih učinaka statina nije u potpunosti poznat.

### 2.3. ESTERAZE

Esteraze se s obzirom na njihovu interakciju s organofosforinim spojevima dijele na A-esteraze i B-esteraze. A-esteraze hidroliziraju organofosforne spojeve, dok B-esteraze organofosforne spojeve inhibiraju. U A-esteraze se ubrajaju arildialkylfosfataza (paraoksonaza, PON) i diizopropilfluorofosfataza. U skupinu B-esteraza pripadaju karboksil esteraze i karboksil ester hidrolaze (acetilkolinesteraza i pseudokolinesteraza ili butirilkolinesteraza, BuChE) (Aldridge i sur., 1953).

Paraoksonaza 1 (PON1) se sintetizira u jetri, a nakon sinteze izlučuje se u krv, gdje je najvećim dijelom vezana za HDL. Manjim se dijelom PON1 nalazi vezana i na postprandijalnim hilomikronima i na lipoproteinu vrlo niske gustoće (VLDL) (Draganov i sur., 2004).

Fiziološka funkcija PON i BuChE nije u potpunosti razjašnjena tako da je i danas predmet brojnih istraživanja u ljudi i pokusnih životinja.

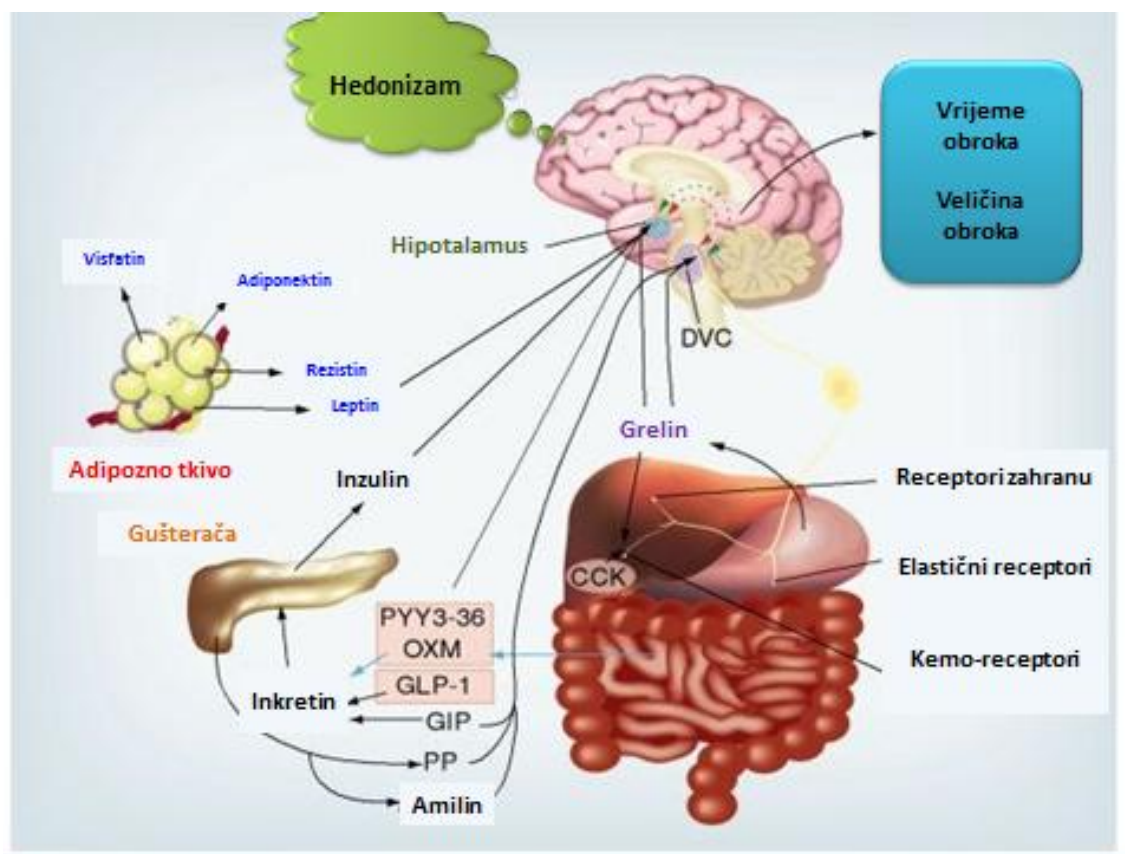
### 2.4. REGULACIJA GLADI I SITOSTI

U stvaranju osjećaja gladi sudjeluju brojni faktori poput senzornih, kognitivnih, fizioloških kao i životni stil, prehrambene navike i dr. Kao što tjelesni biološki sat sugerira vrijeme spavanja, tako i „hranidbeni biološki sat“ podsjeća da je vrijeme za jelo, te je glad definirana i bioritmom i instinktom.

Mehanizmi gladi i sitosti su vrlo složeni te postoji više teorija koje ih objašnjavaju. Glukostatska teorija polazi od hipoteze da smanjenje koncentracije glukoze u krvi izaziva glad i objašnjava započinjanje i završavanje obroka. Aminostatska teorija polazi od hipoteze da glad uzrokuju aminokiseline, dok lipostatska teorija da glad uzrokuje smanjenje koncentracije ketokiselina ili nekih masnih kiselina i objašnjava dugotrajnu regulaciju uzimanja hrane. Postoji i teorija pozitivnih poticaja – anticipacija ugođe koju hrana izaziva.

Pregastroički faktor je bitan za ovu teoriju – izgled i tekstura hrane, okus i miris; naučene i stečene preferencije i averzije povezane sa prehranbenim navikama i običajima, te psihološko-sociološki faktori povezani s poremećajima u prehrani kao što su anoreksija i bulimija (Gaćina, 2015).

U ljudskom organizmu brojni signali koji putuju iz tijela u mozak utječu na unos hrane. Nekad davno mislilo se da je želudac glavni organ koji regulira glad, sitost i tek. U 50–tim godinama 20. stoljeća praćen je unos hrane vezano uz hipotalamus, jer je utvrđeno da stimuliranje jednog dijela hipotalamusa izaziva proždrljivost (halapljivost), a da drugi njegov dio odbija hranu, te je zaključeno da poremećaji u hipotalamusu izazivaju pretilost.



**Slika 3.** Mehanizam reguliranja apetita (Anonymus 1, 2016)

Živčani centri koji reguliraju uzimanje hrane su centar za glad – lateralni dio hipotalamusa i centar za sitost – jezgra hipotalamusa. Drugi dijelovi mozga takođe utječu na osjećaj gladi ili sitosti. To su donji dijelovi moždanog debla koji reguliraju intenzitet osjećaja i amigdala koja sadrži i olfaktorne centre, a njihovo oštećenje izaziva gubitak mehanizma

kojim apetit kontrolira vrstu hrane. Hipotalamus reagira na vanjske podražaje uglavnom kroz niz hormona poput leptina, grelina, PYY 3-36, oreksinogen i kolecistokinin (CKK); svi mijenjaju odgovor hipotalamusa (slika 3.). Oni su proizvedeni od strane probavnog trakta i masnog tkiva (leptin). Razni posrednici, kao što su TNF – alfa (TNF $\alpha$ ), interleukin 1 i 6 te kortikotropin – otpuštajući hormon (CRH) utječe negativno na apetit. Čak i naša crijeva kad su puna, javljaju upravo hipotalamusu da smo siti. Međutim drugi hormoni povećavaju apetit.

Danas se zna da je mozak samo jedan od organa koji imaju utjecaj na unos hrane. Mnoga znanstvena istraživanja baziraju se na determiniranju energetskeg balansa kroz peptide gastrointestinalnog trakta. Razumijevanje biomolekularnog nivoa može uspostaviti nove farmakološke ciljeve u tretmanu debljine i poremaćajima apetita (Mendieta-Zero i sur., 2008).

Dakle, regulaciju unosa hrane reguliraju: mozak i njegovi neurotransmiteri, želudac i crijeva i njihovi peptidi, jetra i njen metabolizam, masno tkivo i proteini koje izlučuje, te endokrini hormoni (Gaćina, 2015).

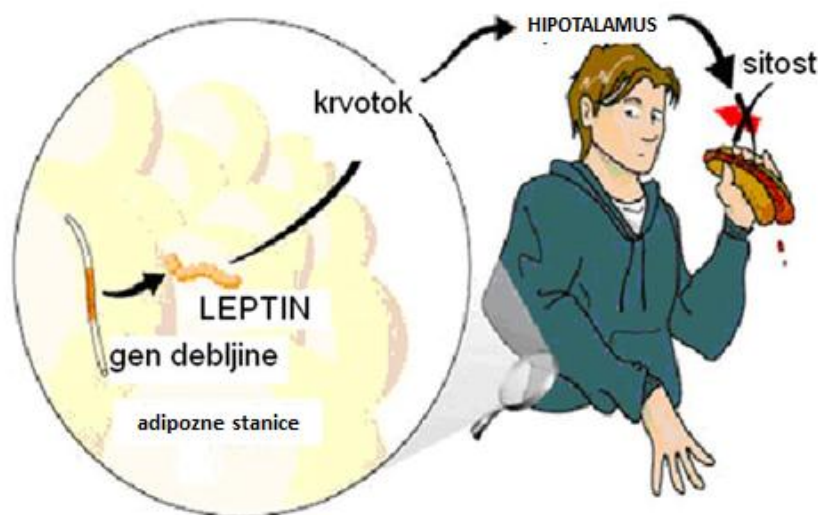
#### **2.4.1. Leptin**

Leptin su 1994. identificirali i okarakterizirali Zhang i sur. Leptin je hormon koji u najvećoj mjeri luči masno tkivo, a označava dovoljnu količinu energije. Leptin smanjuje unos hrane i povećava potrošnju energije (Webber i sur., 2003). Osim masnog tkiva, leptin u manjoj količini luče i druga tkiva i organi kao želudac, epitel dojke, placenta i srce.

Leptin djeluje vezanjem na receptore za leptin (LEPR ili OBR). Gen za OBR je smješten na kromosomu 1 (1p31) i kodira za protein koji se sastoji od 1162 aminokiseline (Meier i sur., 2004). Jedna od inačica OBR proteina, i to ona koja ima pune sposobnosti signalizacije, je prisutna u mozgu, najviše u hipotalamusu i malom mozgu. Receptori za leptin prisutni su i u drugim tkivima i organima kao što su krvne žile, želudac i placenta.

Porast razine leptina signalizira da je organizam sit te suprimira apetit, dok pad razine signalizira mozgu da je organizam gladan i stimulira apetit (slika 4.). Kad u organizmu dođe do nedostatka leptina ili receptora za leptin, javlja se povećana želja za unosom hrane i dolazi do debljanja. Kod pretilih osoba, kojima organizam zbog mutacija ne proizvodi leptin, mozak se ponaša kao da stalno prima informaciju da je organizam gladan jer nema leptina koji bi suprimirao apetit. Leptin može djelovati i na rezistenciju organizma na inzulin. Leptin i inzulin utječu na osjetljivost mozga prema signalima sitosti koje šalje organizam.

Leptin u cirkulaciju opušta masno tkivo koje ima ulogu pohrane energije. Razina leptina u serumu i plazmi veća je kod ljudi čiji indeks tjelesne mase (ITM) je veći i koji imaju veći udio ukupnih tjelesnih masti (Schwartz i sur., 1996). Na slici 5. prikazana je razina leptina kod osoba klasificiranih s obzirom na indeks tjelesne mase (ITM).

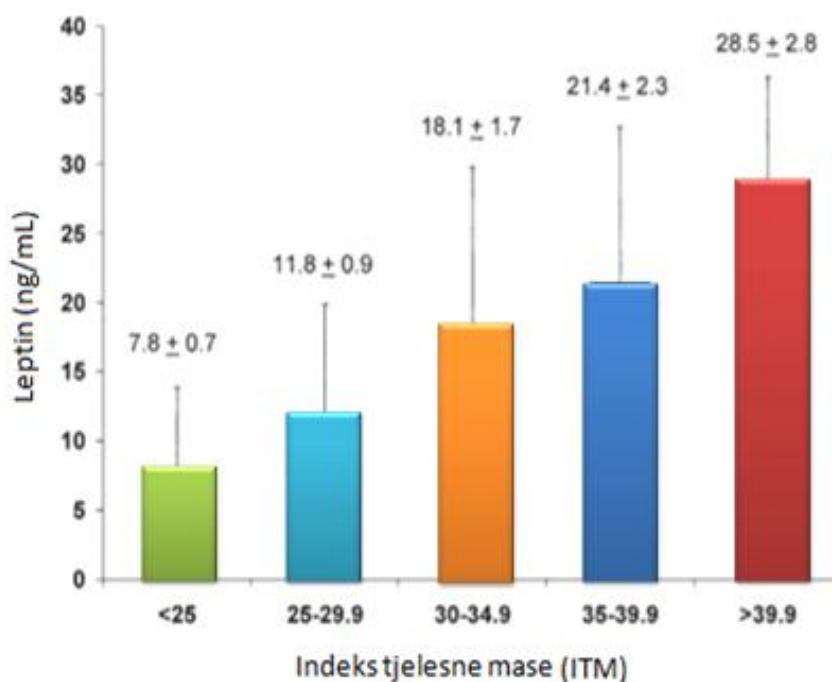


**Slika 4.** Razina leptina u krvotoku predstavlja svojevrsnu informaciju koja mozgu govori je li organizam sit ili gladan

Pokazalo se da leptin iz plazme može prelaziti krvno moždanu barijeru, a leptin u cerebrospinalnoj tekućini također korelira s indeksom tjelesne mase. Nakon što je otpušten iz masnog tkiva, leptin ima ulogu signalizacije mozgu, dajući informacije o statusu energije u organizmu. Kod glodavaca i kod ljudi to rezultira manjim unosom hrane i povećanjem potrošnje energije kako bi količina masnih zaliha ostala jednaka, tj. da se nebi povećavala. Kod kratkotrajnog uskraćivanja hrane serumske razine leptina se snižavaju, dok se obrnuto događa kod kratkotrajnog prekomjernog hranjenja (Meier i sur., 2004).

Uloga leptina u ravnoteži energije posredovana je hipotalamusom. Leptin ima ulogu na brojne biološke mehanizme, uključujući reproduktivni sustav (započinanje puberteta), imunološki i upalni odgovor, hematopoezu, angiogenezu, formaciju kosti i cijeljenje rana. Njegova najvažnija uloga je mehanizmom povratne sprege signalizirati centralnom živčanom sustavu kada da inhibira unos hrane i na taj način sudjeluje u regulaciji tjelesne mase i homeostaze energije. Ovo djelovanje leptina pokazano je u brojnim studijama s glodavcima.

Istraživanja sa štakorima i miševima su pokazala da je hipotalamus najvažniji centar za regulaciju unosa hrane i tjelesne mase. Važan učinak leptina je simpatička stimulacija putem neurona koji odgovaraju na leptin u hipotalamusu. 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 (Klok i sur., 2006).



**Slika 5.** Razina leptina kod osoba klasificiranih s obzirom na indeks tjelesne mase (ITM) (Monti i sur., 2006).

Nakon što masno tkivo otpusti leptin u cirkulaciju, on prelazi u krv, prolazi barijeru mozga i veže se na receptore leptina u hipotalamusu, dajući tako informacije o statusu zaliha energije u tijelu. Vežanjem na receptore hipotalamusa, utječe na aktivnost neurona u hipotalamusu i ekspresiju raznih oreksigeničnih i anoreksigeničnih neuropeptida. Leptin utječe na razinu oreksigeničnih peptida. Smatra se da je jedan od mehanizama kojim leptin sudjeluje u kontroli unosa hrane i tjelesne mase regulacija utjecaja grelina na neurone u hipotalamusu. Ipak, rezultati studija o utjecaju leptina na cirkulirajuće razine grelina u ljudi su kontradiktorni (Tschop i sur., 2001).

Čini se da leptin utječe na ekspresiju anoreksigeničnih peptida. Oreksigenični i anoreksogenični peptidi smješteni su u različitim regijama hipotalamusa i u međusobnim su interakcijama (Horvath i sur., 1999). Sudjelovanje leptina u tim interakcijama jedan je od mogućih mehanizama djelovanja leptina u hipotalamusu.

Do prije nekoliko godina smatralo se da leptin ima značajnu ulogu samo kod dugoročne regulacije ravnoteže energije. Nedavni podaci ukazuju da leptin vjerojatno ima ulogu i u kratkoročnoj kontroli unosa hrane i održavanju tjelesne mase. Leptin ne proizvodi samo masno tkivo, već u malim količinama i želudac. Zbog toga se smatra da leptin u suradnji s ostalim peptidima sitosti ima ulogu u kontroli veličina obroka, tj. unesene hrane. Pokazalo se da neki probavni peptidi potiču otpuštanje želučanog leptina. Također, sekreciju želučanog leptina stimulira inzulin, hormon koji se otpušta u krvotok kratko nakon konzumiranja hrane. Visokomasni obroci i mješoviti obroci (koji uključuju sve makronutrijente: ugljikohidrate, masti i proteine) snižavaju razine cirkulirajućeg leptina 24 sata nakon konzumacije. Međutim, moguće je da želučani leptin ima samo lokalne učinke i to tako da utječe na probavu hrane i apsorpciju nutrijenata. Potrebna su daljnja istraživanja da se potvrdi ovakva hipoteza (Klok i sur., 2006).

Kod pretilih osoba koncentracija leptina u plazmi je povišena pa endogeno davanje leptina nema učinka na tjelesnu masu. Ova se pojava objašnjava leptinskom rezistencijom ili senzibilizacijom. Uz to, kod pretilosti su koncentracije topljivog leptinskog receptora niske, a time i koncentracije frakcije vezanog leptina. Ovo obilježje je neovisno udruženo s abdominalnom pretilošću. Smatra se kako topljivi leptinski receptori imaju važnu ulogu u prijenosu i kroz krvno-moždanu barijeru, pa bi zasićenost ovoga prijenosa ili poremećaj u pretvaranju signala leptinskog receptora mogli biti uzrokom leptinske rezistencije (Meier i sur., 2004).

#### **2.4.2. Hormonalne molekule probavnog sustava**

Prva saznanja o endokrinoj funkciji probavnog sustava potiču sa početka prošlog stoljeća. 1902. godine Baliss i Starling su otkrili sekretin, 1905. godine Edkins je otkrio gastrin, a 1928. godine Ivy i Oldberg kolecistokinin. U posljednjih 30 godina otkriveno je više od 40 peptida u probavnom sustavu, u različitim tipovima stanica i one su svrstane u difuzni neuroendokrini sustav (DNS). S obzirom da je više od 40 peptida identificirano u probavnom traktu on predstavlja najveći endokrini organ našeg organizma (Gaćina, 2015). Postoji velik

broj hormonalnih molekula koje sintetizira probavni sustav i pankreas koji direktno utječu na osjećaj gladi i sitosti (Hunda i sur., 2006).

Peptidi koje luči probavni sustav, a utječu na osjećaj gladi i sitosti, mogu se s obzirom na mehanizam djelovanja podijeliti na stimulatore i supresore apetita.

**Hormonski stimulatori apetita:** Grelin (koji se još naziva i hormon gladi) i obestantin.

**Grelin** je jedini endogeni periferni hormon za koji se pokazalo da iducira glad i povećava unos hrane. Sastoji se od 28 aminokiselina (Hunda i sur., 2006), pri čemu je u strukturi oktanoila serin na poziciji 3 ključan za brojne učinke grelina na apetit i otpuštanje hormona rasta. Grelin svojim vezanjem na receptore (GHS-R) potiče lučenje hormona rasta. Struktura dezoktanoila nema takve učinke, ali se u nekim studijama pokazalo se da je grelin u takvoj strukturi uključen u stimulaciju adipogeneze, kontrolu rasta stanica i ima učinke na kardiovaskularni sustav (Klok i sur., 2006).

Grelin utječe na gastrointestinalni sustav tako da povećava lučenje želučane kiseline i pokretljivost želuca. Time se ubrzava pražnjenje želuca i na taj način smanjuje osjećaj sitosti te potiče daljnji unos hrane. Istraživanja na glodavcima pokazala su da povećane razine grelina povećavaju kratkorčno unos hrane (Hunda i sur., 2006).

Tschop i sur. su 2000. na miševima i štakorima pokazali da je grelin uključen u regulaciju unosa hrane i energetske ravnoteže.

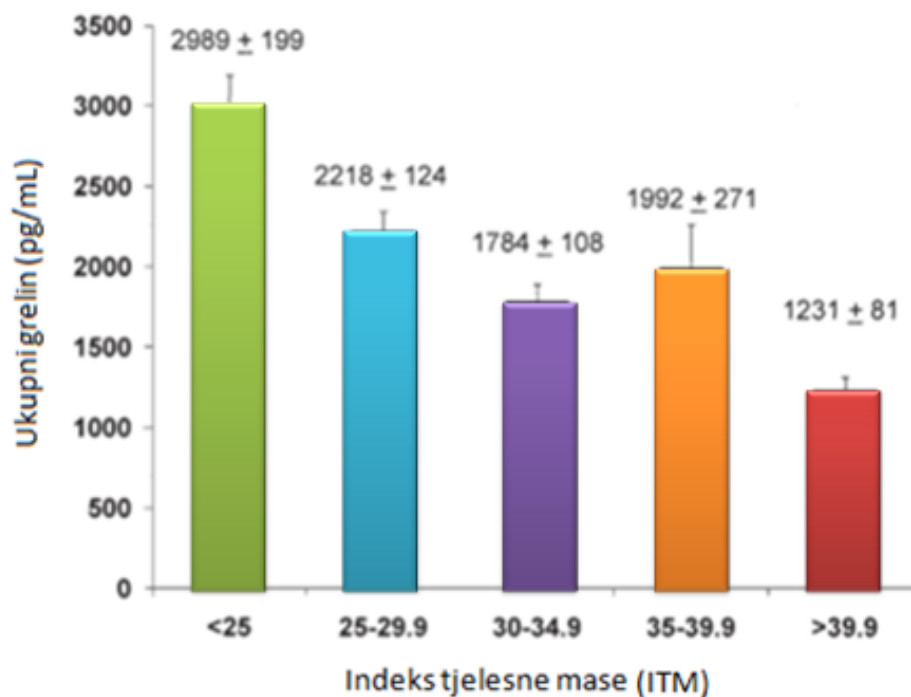
Receptori na koje se veže grelin nađeni su prvotno u ljudskoj hipofizi i djelovima hipotalamusa, a kasnija istraživanja pokazala su su takvi receptori prisutni i u drugim tkivima i organima kao što je gastrointestinalni trakt, jajnici i testisi (Klok i sur., 2006).

Utvrđeno je da grelin u plazmi postoji u dva oblika: neacilirani i acilirani oblik. Neacilirani oblik se nalazi u čak 2,5 puta većoj koncentraciji od aciliranog oblika grelina. Acilirani oblik koji je aktivni oblik grelina je bitan zbog mogućnosti prolaska krv – mozak barijere kako bi se omogućilo otpuštanje GH hormona (hormona rasta), i tako omogućilo djelovanje na apetit i druge endokrine funkcije kojima upravlja hipokampus. Neacilirani oblik grelina ima ne-endokrine funkcije koje se primarno odnose na adipogenezu i proliferaciju stanica, dok su receptori za neacilirani oblik grelina rasprostranjene duž perifernog srčano-krvožilnog sustava.

Želudac luči grelin ovisno o nutritivnom stanju. Razine grelina prije hranjenja su povećane, a nakon hranjenja niže. Pokazalo se da sekrecija grelina ovisi i o drugim čimbenicima, a to su dob, spol, indeks tjelesne mase (ITM), hormon rasta, glukoza i inzulin.



Pokazalo se da leptin utječe na razinu cirkulirajućeg grelina. Pretpostavlja se da je supresija sekrecije grelina jedan od načina na koje leptin utječe na osjećaj sitosti (Yildiz i sur., 2004). Razina grelina u osoba klasificiranih s obzirom na indeks tjelesne mase (ITM) prikazana je na slici 6.



**Slika 6.** Razina grelina u osoba klasificiranih s obzirom na indeks tjelesne mase (ITM) (Monti i sur., 2006).

Utjecaj leptina na homeostazu energije je suprotan utjecaju grelina (iako ne u potpunosti): leptin inducira gubitak tjelesne mase smanjujući količinu konzumirane hrane, dok grelin stimulira apetiti i time povećava unos hrane. Dosad prikupljeni rezultati indiciraju da leptin i grelin imaju različite učinke na jezgre u hipotalamusu, potičući hipotalamus na produkciju oksigeničnih i anoreksigeničnih peptida, što rezultira u manje-više suprotnim utjecajima na ravnotežu energije (Hunda i sur., 2006).

Utjecaj grelina na ravnotežu energije velikim je dijelom posredovan hipotalamusom. Korbonits i sur. predložili su tri različita puta kojim grelin utječe na povećanje apetita. Prvi, nakon što želudac otpusti grelin u cirkulaciju, grelin prelazi krv – mozak barijeru i veže se na receptore u hipotalamusu. Drugi, grelin možda djeluje na hipotalamus posredno preko nervus vagusa. Treći, dio grelina je proizveden lokalno u hipotalamusu gdje na različite načine utječe na jezgre u hipotalamusu (Korbonits i sur., 2004).

Grelin regulira lučenje hormona rasta koji luči hipofiza, uječe na gastrointestinalni trakt, aktivaciju stanične imunosti i upalu. Intravenozno injektiranje grelina kod ljudi uzrokuje glad i povećava unos hrane. Grelin ima ulogu signalizacije na početku obroka u sustavu kratkoročne regulacije ravnoteže energije. Osim kod kratkoročne regulacije ravnoteže, grelin možda ima ulogu i u dugoročnoj regulaciji, ali za to još nema dovoljno ispitivanja na ljudima. Koncentracije cirkulirajućeg grelina negativno koreliraju s indeksom tjelesne mase (ITM) kod ljudi. Kada pretili ljudi smršave koncentracije cirkulirajućeg grelina se povećava, a kada osobe koje pate od poremećaja u prehrani anoreksia nervosa povise tjelesnu masu, koncentracija grelina se povećava. Prema ovom se, dakle, razina grelina mijenja s obzirom na prehranu kako bi se tjelesna masa održala stalnom (Klok i sur., 2006.)

**Obestatin** je peptidni hormon koji ima sličnu funkciju kao grelin tj. stimulira apetit. Sintetizira se istim genskim mehanizmom kao grelin što znači da jedan gen kodira grelin drugi obestatin (Zhang i sur., 2005). Obestatin je otkriven 2005. godine.

**Hormonski supresori apetita:** Hormoni probavnog trakta koji suzbijaju apetit su: kolecistokinin (CCK), hormon PYY3-36, oksintomodulin (OXM), GLP-1 (peptid-1 nalik glukonu) i PP hormon (Gaćina, 2015).

**Kolecistokinin (CCK)** je hormon koji postoji u nekoliko strukturnih oblika s različitim brojem aminokiselina u svom lancu. To je endogeni hormon koji izlučuju epitelne stanice u tankom crijevu, posebno u duodenumu i jejunumu. Kolecistokinin je prisutan i u mozgu gdje ima ulogu neurotransmitera u korteksu, amigdali, hipokampusu, septumu, talamusu hipotalamusu, bazalnim ganglizima i dorsalnog dijelu stražnjeg mozga. U probavnom sustavu olakšava apsorpciju nutrijenata, stimulira kontrakcije žučnog mjehura, sekreciju gušteračnih enzima i inhibira pražnjenje želuca (Hunda i sur., 2006).

**Hormon PYY 3-36** otkriven je 2002. godine, sastoji se od 34 aminokiseline i homologan je sa NPY (neuropeptid Y). PYY 3-36 je najvažniji oblik peptida YY, u ovom obliku ga ima najviše pospremljenog u organizmu i cirkulirajućeg. PYY 3-36 može prijeći krv-mozak barijeru i ima visok afinitet za receptore Y2 u hipotalamusu. Ovaj peptid usporava pražnjenje želuca i na taj način poboljšava apsorpciju nutrijenata u tankom crijevu (Hunda i sur., 2006). Koncentracija hormona PYY 3-36 raste nakon unosa obroka i proporcionalna je kalorijskoj vrijednosti unesene hrane. Porast koncentracije hormona PYY 3-36 šalje informaciju mozgu da organizam više nije gladan. Količina izlučenog peptida povećava se s energetske vrijednosti unesene hrane posebno ako je bogata proteinima.

Djeluje na hipotalamusne centre za sitost, gušteraču i stimulira izlučivanje probavnih enzima i žučni mjehur na lučenje žući. Supresija apetita djelovanjem PYY3-36 hormonom odvija se sporije nego kolecistokininom, a brže nego leptinom (Gačina, 2015).

**Oksintomodulin** je peptid koji se sastoji od 37 aminokiselina, a produkt je procesiranja proglukagona u crijevima i mozgu (Hunda i sur., 2006). Oksintomodulin smanjuje apetit i šalje signal mozgu kada je u organizam uneseno dovoljno hrane. Oslobađa se u tankom crijevu za vrijeme konzumiranja hrane. Također, osim što smanjuje unos utječe i na potrošnju energije i možda je uključen u regulaciju dugoročne ravnoteže energije. Otpušta se brzo nakon konzumacije hrane i otpuštena količina proporcionalna je kalorijskom unosu, a otpuštanje najviše stimuliraju masne kiseline u tankom crijevu koje su produkt hidrolize masti (Hunda i sur., 2006).

**GLP-1 (antihiperглиkemijski hormon)** luče L stanice ileuma i kolona (zajedno sa PYY i OXM). Sekretija ovisi o nutrijentima prisutnim u tankom crijevu (ugljikohidrati, proteini i masti). Supresor je apetita i veoma je važan u regulaciji apetita i energetske homeostazi te je zbog toga vrlo zanimljiv i značajan za buduće liječenje dijabetesa tipa 2 i pretilosti (Gačina, 2015).

**Pankreasni polipeptid** izlučuju PP stanice u gušterači. Sastoji se od 36 aminokiselina. Sekretiju PP hormona smanjuje somatostatin i intravenozna glukoza, a povećana je nakon proteinskog obroka, posta, vježbanja i akutne hipoglikemije. Funkcija pankreasnog polipeptida je regulacija endokrinog i egzokrinog lučenja pankreasa, a utječe i na nivo glikogena u jetri i sekretiju probavnog trakta.

## 2.5. PRETILOST

### 2.5.1. Definicija pretilosti

Pretilost ili debljina kronična je endokrino-metabolička bolest karakterizirana prekomjernim nakupljanjem suvišne energije u masnom tkivu, što uzrokuje njegovu disfunkciju s posljedičnim komplikacijama od strane drugih organa. (Jelčić i sur., 2010).

Radi se o kroničnoj bolesti skromnoga simptomatskog iskaza i velikoga polimorbidnog potencijala koja se razvija u međudjelovanju različitih etioloških činitelja, nasljednih odrednica i različitih utjecaja okoline. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definirala je pretilost kao bolest još 1948. godine, kada je kao takva dobila svoje mjesto u 6.

reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB6), ali je tek nekoliko desetljeća kasnije prepoznata kao jedan od vodećih javnozdravstvenih problema koji se mora prevenirati i liječiti.

Pretilost se tijekom protekloga desetljeća, zbog svoga ogromnog kliničkog, javnozdravstvenog i socioekonomskog utjecaja, kontinuirane progresije prevalencije i stupnja pretjerane uhranjenosti te terapijske tvrdokornosti, uvrstila u red globalno najznačajnijih medicinskih tema. Zdravstveno značenje pretjerane uhranjenosti proizlazi iz činjenice što ona jasno povećava rizik od razvoja niza bolesti i poremećaja: arterijske hipertenzije, dislipidemije, šećerne bolesti tipa 2, koronarne bolesti srca, cerebrovaskularnoga infarkta, bolesti žučnjaka, osteoartritisa, apneje u snu, drugih različitih poremećaja respiracije, kao i zloćudnih bolesti maternice, dojke, prostate i debeloga crijeva (Ružić i Peršić, 2011).

Stanje uhranjenosti se najbolje opisuje pomoću indeksa tjelesne mase (ITM). ITM se izračunava tako da se tjelesna masa osobe u kilogramima podijeli kvadratom visine u metrima. Uz neke iznimke ITM dobro korelira s količinom ukupne tjelesne masti. (Mlinar i sur., 2006) . Osobe se prema ITM-u mogu klasificirati u normalno uhranjene i preuhranjene ili pretilo, dok se sama pretilost dodatno dijeli u tri stupnja (Tablica 1.). ITM je vrlo koristan u rutinskoj kliničkoj praksi i primjenjiv u većini slučajeva procjene stupnja uhranjenosti, ali s obzirom na to da predstavlja samo omjer tjelesne težine i kvadrata visine, iskazuje značajna ograničenja. Naime, omjer koji ITM predstavlja ne uključuje komponentu tjelesnoga sastava pa u ekstremnim slučajevima možemo očekivati moguće zablude koje mogu proizaći iz nekritičke primjene ITM-a. (Ružić i Perešić, 2011).

**Tablica 1.** Stupnjevi uhranjenosti procijenjeni indeksom tjelesne mase (ITM) (Ružić i Perešić, 2011).

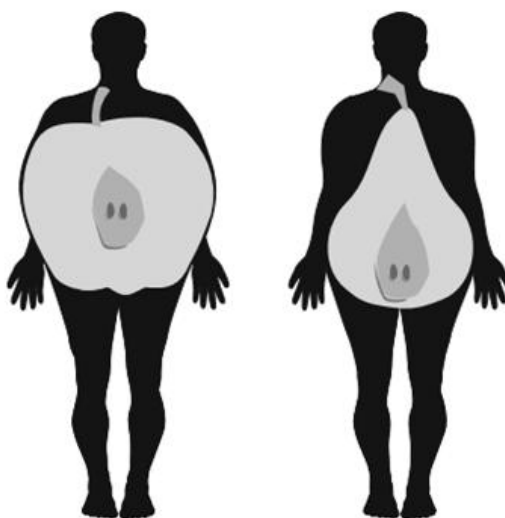
<b>Pretilost</b>	<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>
normalna tjelesna masa	18,5 – 24,9
preuhranjenost	25,0 – 29,9
pretilost stupanj I.	30,0 – 34,9
pretilost stupanj II.	35,0 – 39,9
pretilost stupanj III.	≥40,0

Za dodatnu procjenu i objektivizaciju stupnja, ali i tipa uhranjenosti, u kliničkoj praksi koristimo i neke druge mjere. Među njima se ističu opseg struka i bokova te njihov omjer. Prema kriterijima Međunarodne dijabetičke federacije (engl. International Diabetes Federation) koji su usvojeni i u 4. hrvatskim smjernicama o dijagnostici i liječenju debljine normalnim se opsegom struka za bijelce (Europljane) smatra do 94 cm u muškaraca i do 80 cm u žena. Osim granica za normalan opseg struka, u literaturi je definirana i vrijednost opsega struka koja upućuje na ozbiljnu pretilost i rizike od pobola koje ona nosi, a iznosi >102 cm u muškaraca i >88 cm u žena (Lean i sur., 1995).

Opseg struka veći od 102 cm u muškaraca, odnosno veći od 88 cm u žena, smatraju se značajno uvećanima, predstavljaju biljeg pretilosti, tretiraju se kao izolirani rizični čimbenici za razvoj kardiovaskularne bolesti i visok rizik ukupnoga pobola te predstavljaju indikaciju za aktivno mršavljenje (European guidelines on cardiovascular disease prevention, 2007).

Ako je omjer opsega struk/bokovi u muškaraca veći od 0,90 ili u žena veći od 0,85; govorimo o centripetalnoj, androidnoj ili jabukolikoj pretilosti koja, za razliku od necentripetalne, ginoidne ili kruškolike pretilosti karakterizirane u prvom redu masnim naslagama na bokovima, sjedinjuje sve negativne zdravstvene učinke te je izravno povezana s razvojem različitih poremećaja i bolesti (Wajchenberg, 2000).

Na slici 7. prikazane su tipične vrste pretilosti prema dominantnoj raspodjeli masnoga tkiva (lijevo jabukoliki, centripetalni ili androidni tip; desno kruškoliki, necentripetalni ili ginoidni tip) (Ružić i Perešić, 2011).



**Slika 7.** Tipične vrste pretilosti prema dominantnoj raspodjeli masnoga tkiva (Ružić i Perešić, 2011).

### 2.5.2. Uzroci pretilosti

Pretilost je uzrokovana kompleksnim interakcijama različitih okolišnih čimbenika, genetske predispozicije i ljudskog ponašanja. Ona u svom konačnom kliničkom obliku nastaje varijabilnom individualnom integracijom socijalnih, bihevioralnih, kulturnih, psiholoških, metaboličkih i genetskih činilaca (Ružić i Perešić, 2011).

Patofiziologija pretilosti uvjetovana je povećanom količinom energije koja se zadržava u organizmu te se u obliku masti skladišti u masnim stanicama. Postoji vrlo jednostavna formula koja opisuje taj proces, a temelji se na prvom zakonu termodinamike; unos energije, određen unosom prehrambenih namirnica, umanjen za potrošnju energije jednak je energiji koja ostaje uskladištena u organizmu. Kada u navedenoj formuli dođe do neravnoteže, tj. kada je unos povećan ili potrošnja smanjena, količina energije koja se zadržava u organizmu je povećana i skladišti se u obliku masti u masnim stanicama. *In vivo* je međutim homeostaza energije mnogo složenija i, iako fundamentalno točan, prvi zakon termodinamike ne može u potpunosti objasniti mehanizam nastanka debljine jer ne uzima u obzir nekoliko vrlo važnih principa (Rosen i sur., 2006).

Već je sama mjera unosa energije hranom, kao što su kalorije, ograničena jer ne mjeri stvarne kalorije apsorbirane probavnim sustavom pojedine osobe i time ne određuje stvarnu energiju unesenu u organizam. Osim toga, način na koji tijelo reagira na promjene u unosu energije nije statičan. Tijekom evolucije ljudski je organizam razvio mehanizme preživljavanja u razdoblju gladovanja te je homeostaza energije podešena u svrhu očuvanja tjelesne mase. Stoga je namjerno smanjeni unos hrane suprotstavljen nesvjesnim mehanizmima smanjene potrošnje energije, što proces mršavljenja čini mnogo složenijim od formule koja se temelji na zakonima fizike. Energetska ravnoteža i unos energije određeni su naime različitim čimbenicima; uz fiziološke i kulturološke faktore, oni su hormonski i neurološki uvjetovani, tj. regulirani osjetom gladi.

Okolišni čimbenici uvelike pridonose epidemiji pretilosti. Posjedovanje auta, dugoročno sjedenje pred televizijom, primjeri su radnji povezanih s tjelesnom neaktivnošću, a to uzrokuje manju energetska potrošnju. Tjelesna neaktivnost je u porastu. Cijena i dostupnost hrane također uvelike utječu na konzumaciju pa tako sve veća dostupnost hrane visoke energetske gustoće i visoka cijena voća i povrća doprinose epidemiji pretilosti. Brojni drugi

okolišni čimbenici kao što je kvaliteta lokalnih parkova utječu na tjelesnu aktivnostu zajednici (Nguyen i sur., 2010).

Osim okolišnih čimbenika, u razvoju pretilosti bitno je i postojanje genetske predispozicije za pretilost. Doprinos nasljeđa u nastanku pretilosti dokazan je još 80-tih godina prošloga stoljeća kada su Stunkard i suradnici u studiji na blizancima pokazali da je podudarnost stupnja pretilosti među jednojajčanim parovima blizanaca bila čak dva puta veća nego među dvojajčanim blizancima.

### **2.5.3. Pretilost kao uzrok bolesti**

Pretilost, koju Svjetska zdravstvena organizacija definira kao bolest, jedan je od vodećih, neovisnih i promjenjivih rizika ukupne smrtnosti (WHO, 2008). Pretilost je povezana s povišenom stopom smrtnosti (Nguyen i sur., 2010). Adams i sur. (2006) procjenjivali su rizik od smrti u prospektivnoj kohortnoj studiji u istraživanju na području SAD-a u kojem je sudjelovalo više od 500.000 muškaraca i žena i došli do rezultata da je kod pretilih nepušača rizik od smrti povećan za 20 do 40%.

Pretilost je usko povezana s kroničnom, tinjajućom i generaliziranom upalom te s razvojem disfunkcije endotelnooga sloja stanica što u tankome sloju pokrivaju sve cirkulacijske šupljine tijela, integrirajući brojna zbivanja važna za očuvanje zdravlja i presudna za razvoj bolesti. Pretilost dovodi, navedenim mehanizmima i potičući pridružena stanja rezistencije tkiva na inzulin te visoke trombotske sklonosti, do razvoja aterosklerotske tromboembolijske bolesti koja se klinički najčešće manifestira akutnim kardiovaskularnim poteškoćama (Ružić i Perešić, 2011).

Pretilost se povezuje i s povećanim rizikom oboljevanja od brojnih kroničnih bolesti, uključujući dijabetes, hipertenziju, bolesti srca i srčani udar. Nadalje, pretilost je rizični čimbenik i za gastrointestinalne bolesti, uključujući gastroezofagealni refluks i komplikacije vezane uz tu bolest (erozivni ezofagitis, Barrettov ezofagus i ezofaealni adenokarcinom), kolorektalne polipe i rak, i bolesti jetre, kao što je nealkoholna masna infiltracija jetre, ciroza i hepatocelularni karcinom (Nguyen i sur., 2010).

Stanje pretjerane uhranjenosti, i posredno, značajno djeluje na razvoj tih velikih kliničkih događaja, podržavanjem razvoja aterogene dislipidemije s visokim ukupnim LDL-kolesterolom te niskim protektivnim HDL-kolesterolom, razvojem arterijske hipertenzije, urične dijateze i šećerne bolesti tipa 2. Također, posebno je naglašena veza između pretilosti i

bolesti lokomotornoga sustava koje zbog visoke tjelesne mase u pravilu ubrzano napreduju, potičući daljnje debljanje redukcijom tjelesne aktivnosti u začaranome krugu minimalne energetske potrošnje (Ružić i Perešić, 2011).

Široka međuovisnost patološke uhranjenosti s razvojem bolesti, čini uvjerljivom dokazanu povezanost pretilosti s rizikom od preuranjene kardiovaskularne, ali i ukupne smrtnosti. Možemo zaključiti kako značajno povećana tjelesna masa iskazuje izravnu povezanost s pojavnošću većine klasičnih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika, općim obolijevanjem te ukupnom i kardiovaskularnom smrtnošću. Takvom definicijom dugoročnih pogubnih zdravstvenih učinaka spoznajemo značenje koji ova opasna i pritajena bolest ima za asimptomatske osobe oboljele od pretilosti (Ružić i Perešić, 2011).

#### **2.5.4. Liječenje pretilosti**

Promjene ponašanja iz klasične tetrade bihevioralnih rizika (posebice prehrambenih navika i tjelesne aktivnosti) osnova su svakog programa mršavljenja kojemu je cilj prevencija i redukcija čimbenika rizika srčano-žilnih oboljenja. Terapijski je potencijal prehrambenih intervencija u unaprjeđenju zdravlja definitivno nedostavno iskorišten (Burguera i sur., 2007).

Prehrana je sastavni dio kulturne baštine, tradicije, običaja, vjerovanja i predrasuda, a u ukupnom razmatranju prehrambenih intervencija, nezaobilazan postaje i aspekt uživanja u okusima, te funkcija hrane kao aktivnoga sudionika različitih psiholoških odnosa i zbivanja. Kriitička analiza dostupnih činjenica, njihova oprezna interpretacija i primjereno korištenje u praksi, od posebnoga su značenja zbog navedenih zapreka i ograničenja (Ružić i Perešić, 2011).

Velik gubitak tjelesne mase u kratkom razdoblju nije preporučljiv. Naprotiv, tjelesnu je masu potrebno postupno gubiti tijekom duljeg razdoblja. Cilj je steći dugotrajnu stabilnost u održavanju postignute niže tjelesne mase prije ponovnog mršavljenja. Prijevremeno ponovno mršavljenje smatra se kontraproduktivnim. Najnovija istraživanja pokazuju da smanjenje od samo 3 do 5% početne tjelesne mase dovodi do klinički značajnih rezultata u vidu smanjenja rizika od obolijevanja od niza bolesti povezanih s debljinom. Također dolazi i do poboljšanja lipidnog profila ovisno o broju smanjenih kilograma; smanjenje tjelesne mase od 3 kg rezultiralo je smanjenjem koncentracije triglicerida od 0,17 mmol/L, dok je smanjenje mase od 5 do 8 kg dovelo do smanjenja koncentracije LDL-a od 0,13 mmol/L i povećanja HDL-a od 0,05-0,08 mmol/L (Jensen i sur., 2014).



Najbolja terapija za mršavljenje je umjerena, raznolika i uravnotežena prehrana. Promjena prehrane s naglaskom na smanjenje unosa kalorija dio je sveobuhvatne intervencije za promjenu loših životnih navika. Za postizanje energetskeg deficita žene bi trebale unositi 1200-1500, a muškarci 1500-1800 kcal na dan.

Programi mršavljenja koji se temelje na sveobuhvatnoj intervenciji za promjenu loših životnih navika obično preporučuju aerobnu tjelesnu aktivnost (primjerice brzi hod ili vožnja biciklom) u trajanju od  $\geq 150$  min/tjedan (što odgovara  $\geq 30$  min/dan). Istraživanja koja su uspoređivala učinak same dijeta ili tjelesne aktivnosti i dijeta u kombinaciji s tjelesnom aktivnošću ukazala su na to da je njihova kombinacija dala najbolje rezultate. Avenell i suradnici su pokazali da je uključivanje tjelesne aktivnosti u programe mršavljenja dovelo do većeg gubitka tjelesne mase te do boljih vrijednosti HDL-a, triglicerida i arterijskog tlaka (Avenell i sur., 2004).

### 3. ZAKLJUČAK

Prekomjerna tjelesna masa i pretilost predstavljaju rastući medicinski i socioekonomski problem modernog društva s brojnim zdravstvenim posljedicama. Prekomjerna tjelesna masa povećava rizik od nastanka kroničnih i degenerativnih oboljenja, od metaboličkih, kardiovaskularnih i malignih bolesti preko podložnosti infekcijama do više stope smrtnosti. Masno tkivo pored uloge skladištenja energije ima i brojne endokrine i imunološke funkcije. Ono može utjecati na razvoj inzulinske neosjetljivosti, nastanak metaboličkog sindroma, a lučenjem adipokina, čimbenika stvorenih u masnim stanicama, doprinosi upalnim procesima, pa se i iz tog razloga pretilost smatra kroničnom upalnom bolešću.

Planiranje "zdravog" mršavljenja podrazumijeva stručan pristup i najčešće pomoć nutricionista. Vrlo je važno dijetu krojiti prema individualnim potrebama, preferencijama i navikama kada je riječ o odabiru hrane. Pritom omjeri hranjivih tvari trebaju biti adekvatno zastupljeni, a valja odabirati hranu visoke nutritivne gustoće (to su najčešće niskokalorične namirnice s visokim udjelom vitamina, minerala, prehrambenih vlakana i fitokemikalija).

Brojni su čimbenici koji utječu na unos hrane, odnosno energije, uključujući fiziološke, bihevioralne i okolišne čimbenike. Promjenom životnih i prehrambenih navika moguće je smanjiti energetske unos. Smanjenjem energetske unosa mijenja se sastav tijela, a postoje i adaptacije na smanjeni energetske unos. Smatra se da je "obična pretilost" poligenog podrijetla uz utjecaj "pretilogene" okoline – povećan unos hrane i nedostatak tjelesne aktivnosti. Današnja visoka učestalost pretilosti mogla bi se objasniti evolucijskim pritiskom za odabir gena koji promiču pohranu masti za preživljenje u vrijeme gladovanja.

Leptin je hormon koji luči masno tkivo. Uz druge čimbenike, leptin sudjeluje u regulaciji ravnoteže energije. Razine leptina povećane su kod osoba s većim udjelom ukupnih masti. Inhibitori HMG – CoA reduktaze snižuju razinu kolesterola i ukupnih lipida u krvi, te se ponovnim vraćanjem u stanje normalne uhranjenosti smanjuje lučenje leptina, poboljšava se profil lipida i na taj način se smanjuje rizik od kroničnih bolesti.

#### 4. LITERATURA

Adams, K.F., Schatzkin, A., Harris T.B. (2006) Overweight, obesity and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med.* **355**(8), 763-78.

Aldridge, W.N. (1953) Serum esterase I. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenoyl acetate, propionate and butyrate and a method to their determination. *Biochem J.* **53**, 110-117.

Anonymus 1, Mehanizam reguliranja apetita, <<http://img.medscape.com/article/746/807/746807-fig1.jpg>>. Pristupljeno, 12. lipnja 2016.

Avenell, A., Brown, T.J., McGee, M.A., Campbell, M.K., Grant, A.M., Broom, J. (2004) What interventions should we add to weight reducing diets in adults with obesity? A systematic review of randomized controlled trials of adding drug therapy, exercise, behaviour therapy or combinations of these interventions. *J Hum Nutr Diet.* **17**(4), 293-316.

Burguera, B., Agusti, A., Arner, P., Baltasar, A., Barbe, F., Barcelo, A. i sur. (2007). Critical assessment of the current guidelines for the management and treatment of morbidly obese patients. *J Endocrinol Invest*, **30**, 844-852.

Daniels, T.F., Killinger, K.M., Michal, J.J. (2009) Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health. *Int J Biol Sci.* **5**, 474-488.

Draganov, D.I., La Du, B.N. (2004) Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **369**, 78 – 88.

European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). (2007) *Eur JI of Cardiovasc Prev Rehabil*, **14**, 1-113.

Fabijanic, D. Statins in general. (2010) *Medicus.* **19**, 147-167.

Foster-Schubert, K.E., Cummings, D.E. (2006) Emerging therapeutic strategies for obesity. *Endocr Rev.* **27**, 779–793.

Gaćina, N. (2015) Hormonalne molekule probavnog sustava i regulacija apetita. *Zbornik radova Veleučilišta u Šibeniku.* **2**, 185-192.

Gajski, G., Garaj – Vrhovac, V. (2010) Atorvastatin therapy safety from the aspect of genotoxicity. *Med Jad* **40**(1-2), 11-17.

Horvath, T.L., Diano, S., van den Pol, A.N. (1999) Synaptic interaction between hypocretin (orexin) and neuropeptide Y cells in the rodent and primate hypothalamus: a novel circuit implicated in metabolic and endocrine regulations. *J Neurosci.* **19**, 1072– 1087.

Huda, M.S.B, Wilding, J.P.H., Pinkney. (2006) Gut peptides and the regulation of appetite. *Obesity reviews.* **7**, 163-182.

Istvan, E.S., Deisenhofer, J. (2001) Structural Mechanism for Statin Inhibition of HMG-CoA Reductase. *Science* **292**, 1160.

Jelčić, J., Baretić, M., Koršić, M. (2010) 4. smjernice o dijagnostici i liječenju debljine. *Liječnički Vjesnik.* **132**, 269-271.

Jensen, M.D., Ryan, D.H., Apovian, C.M., Ard, J.D., Comuzzie, A.G., Donato, K.A. (2014) AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* **63**, 2985- 3023.

Klok, M.D., S. Jakobsdottir, S., Drent M.L. (2006) The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity reviews.* **8**, 21-34.

Korbonits, M., Goldstone, A.P., Gueorguiev, M., Grossman, A.B. (2004) Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol.* **25**: 27–68.

Kraemer, F., Shen, W. (2006) Hormon-Sensitive Lipase Knockouts. *Nutrition & Metabolism.* **3**, 12.

Lean, M.E., Han, T.S., Morrison, C.E. (1995) Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ.* **311**(6998), 158-161.

Meier, U., Gressner, A.M. (2004) Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem.* **50**, 1511–1525.

Mendieta-Zero, H., Miguel, L., Carlos, D. (2008) Gastrointestinal peptides controlling body weight homeostasis. *Science Direct General and Comparative Endocrinology.* **155**, 481–495.

Mlinar, B., Marc, J., Pfeifer, M. (2006) Molecular Mechanisms of Insulin Resistance, Obesity and Metabolic Syndrome. *Biochemia Medica.* **1**, 8-24.

Monti, N.V., Carlson, J.J., Hunt, S.C., Adams T.D. (2006) Relationship of Ghrelin and Leptin Hormones with Body Mass Index and Waist Circumference in a Random Sample of Adults. *J Am Diet Assoc.* **106**.

Nguyen, D.M., El-Serag, H.B. (2010) The epidemiology of obesity. *Gastroenterol Clin North Am.* **39**(1), 1-7.

Rosen, E.D., Spiegelman, B.M. (2006) Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature.* **444**(7121), 847-853.

Ružić, A., Peršić, V. (2011) Pretilost - milenijska prijetnja: tvrdokorna pandemijska bolest modernoga društva. U: Pretilost - spremnost za promjenu načina življenja, (Pokrajac-Bulian A, ured.), Naklada Slap, Jastrebarsko, str.13-25.

Schwartz, M.W., Peskind, E., Raskind, M., Boyko, E.J., Porte, D.Jr. (1996) Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med* **2**, 589–593.

South County Internal Medicine <<http://scinternalmed.com/uncategorized/september-cholesterol/>>. Pristupljeno 10. Lipnja 2016.

Stryer, L., Tymoczko, J.L., Berg, J. M. (2013) Biokemija, 1. Izd., Školska knjiga, Zagreb.

Stunkard, A.J., Foch, T.T., Hrubec, Z. (1989) A twin study of human obesity. *JAMA.* **256**(1), 51-54.

Tschop, M., Smiley, D.L., Heiman, M.L. (2000) Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature.* **407**, 908–913.

Tschop, M., Weyer, C., Tataranni, P.A., Devanarayan, V., Ravussin, E., Heiman, M.L. (2001) Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes.* **50**, 707–709.

Vrhovac, B., Jakšić, B., Reiner Ž. (2008) Interna medicina, 4 izd., Naklada Ljevak. Zagreb.

Webber, J. (2003) Energy balance in obesity. *Proc Nutr Soc.* **62**, 539-43.

WHO: The World Health Report (2008) Primary health care now more than ever. Geneva: World Health Organisation.

Yildiz, B.O., Suchard, M.A., Wong, M.L., McCann, S.M., Licinio, J. (2004) Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* **101**, 10434–10439.

Zhang, J.V., Ren, P.G., Kretchmer-Avsian, O., Luo, C.W., Rauch, R., Klein, C., Hsueh, A.J.W. (2005) Obestatin a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin effects on food intake. *Science.* **310**, 996-999.