

Povezanost nefunkcionalnosti masnog tkiva, dijabetesa i pretilosti

Odobašić, Božena

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:645515>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2021-07-26**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET

BIOLOŠKI ODSJEK

**POVEZANOST NEFUNKCIONALNOSTI MASNOG TKIVA,
DIJABETESA I PRETILOSTI**

SEMINARSKI RAD

Božena Odobašić

Preddiplomski studij biologije

Mentor: izv. prof. dr. sc. Zoran Tadić

Zagreb, 2017.

SADRŽAJ

1. UVOD	2
2 BIOLOGIJA MASNOG TKIVA	3
2.1. ADIPOCITI.....	3
2.2. SKLADIŠTENJE I POTROŠNJA ENERGIJE	4
2.3. ADIPOKINI	5
2.4 IMUNOLOŠKI SUSTAV U INTERAKCIJI SA MASNIM TKIVOM	6
3 PRETILOST	7
3.1. PATOFIZIOLOGIJA PRETILOSTI.....	7
3.2. METABOLIČKA PRETILOST PRI NORMALNOJ TEŽINI	9
4 DIJABETES	9
4.1. PATOFIZIOLOGIJA DIJABETESA TIPA 2.....	10
4.2. PRETILOST I DIJABETES TIPA 2.....	10
5 ZAKLJUČAK	11
6 LITERATURA	12
7 SAŽETAK	14
8 SUMMARY	14

1. UVOD

Masno tkivo kao važan energetska sustav u ljudskom tijelu dugo vremena razmatrao se isključivo kao spremište triglicerida koji služe kao izvor energije. Same stanice masnog tkiva nazivaju se adipociti i novijim istraživanjima počinju se otkrivati različite funkcije dvaju tipa masnog tkiva; bijelog i smeđeg, te njihovih interakcija sa ostatkom organskih sustava i cjelokupnim organizmom. Bijelo masno tkivo je zaslužno za lučenje hormona kao što su leptin, adiponektin i adipsin, dok smeđe koristi kemijsku energiju za proizvodnju topline. Ova dva tipa stanica usko se povezuju sa pretilosti i dijabetesom, koja se sve više stavljaju u kontekst bolesti kontinuiranih upalnih procesa u organizmu. Važnija otkrića su djelovanje imunološkog sustava na adipocite te kako sekretorne molekule, posebice bijelog masnog tkiva, imaju utjecaj na cjelokupni uravnotežen rad organizma (Cohen i Spiegelman, 2016).

Masno tkivo sastoji se primarno od adipocita, a u manjem broju od pre-adipocita, makrofaga, endotelnih stanica, fibroblasta i leukocita. Osim svojih energetska zadataka, masno tkivo ima i endokrinu funkciju. Masno tkivo izlučuje bioaktivne molekule, adipokine. Oni se koriste istim endokrinim mehanizmima kao ostali hormoni, kako bi prenosili informaciju u metabolički aktivne organe kao što su skeletni mišići, jetra, gušterača i mozak. Poremećaji u signalnim putevima adipokina pokazala su pozitivne korelacije sa pretilošću i bolestima koje se dalje povezuju sa njom, na primjer dijabetesom (Liu i Luo, 2016).

Svake godine, na stranici Svjetske organizacije za zdravlje (WHO) objavljuje se statistika uzroka smrti svjetske populacije ljudi. Desetljećima se na vrhu liste nalaze ishemijska bolest srca, moždani udar te diabetes mellitus tj. dijabetes tipa 2 (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/ - pristupljeno 28/8/2017).

Veliko istraživanje pod nazivom GBO (The Global Burden of Disease) ili globalni teret bolesti, prepoznaje pretilost kao svjetsku epidemiju koja se samo pogoršava te donosi nepoznate ali gotovo sigurno negativne posljedice za fizičko i ekonomsko stanje svih zemalja. Trendovi porasta dijabetesa tipa 2 i pretilosti imaju pozitivan trend rasta u podjednake omjerima, i sve više se smatraju kao bolesti koje idu zajedno; prvo pretilost, a zatim dijabetes tipa 2 (Gregg i Shaw, 2017).

Ovakvi zabrinjavajući podaci dalje potiču istraživanja patogeneze pretilosti i dijabetesa, te nas dovode do istraživanja masnog tkiva i kako njegova nefunkcionalnost može dovesti do ovih bolesti.

2 BIOLOGIJA MASNOG TKIVA

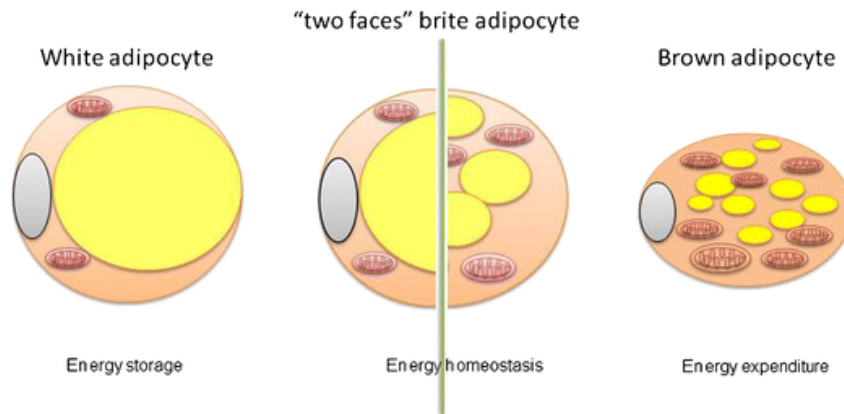
2.1. ADIPOCITI

Adipociti ili masne stanice smatraju se važnim regulatorima uravnotežene fiziologije tijela. Zaslužni su za kontrolu ravnoteže energije u organizmu te homeostaze tkiva i nutrijenata. Bijele masne stanice su zaslužne za skladištenje energije u obliku intracelularnih trigliceridnih kapljica, ali imaju i endokrina svojstva. Smeđe masne stanice koriste kemijsku energiju za proizvodnju topline i time održavaju temperaturnu homeostazu organizma. To čine uz pomoć velikog broja mitohondrija, multilokularnih masnih kapljica i ekspresije UCP1 proteina. Uz svoju toplinsku regulaciju, smeđe masne stanice uključene su i u homeostazu glukoze i masti (Hepler, Vishvanath i Gupta, 2015).

Bijele masne stanice su unilokularne i sadrže jednu veliku masnu kapljicu koja se, prilikom vanjskih signala, u ovom slučaju norepinefrina, počinje raspadati na masne kiseline procesom lipolize. Nalazimo ih u svih sisavaca. U prosjeku 20% mase odraslog čovjeka dolazi od bijelog masnog tkiva. Možemo razlikovati ingvinalno masno tkivo ispod kože i visceralno koje se nalazi oko unutrašnjih organa. Endokrine zadaće bijelog masnog tkiva uključuju sekreciju leptina, asiponektina, angiotensinogena, faktor nekroze tumora α (TNF α), interleukina 6, metalotioneina, rezistina itd.

Smeđe masne stanice nalazimo u gotovo svih sisavaca, osim svinja koje ovise o termogenezi kroz drhtanje kako bi se zagrijale. Smeđe masne stanice koriste glukozu i masne kiseline u oksidativnoj fosforilaciji za proizvodnju topline. Protein odvajanja 1 (UCP1) upravo u zadnjem koraku staničnog disanja usmjerava energiju od zadnjeg lanca prijenosa elektrona koji proizvodi ATP, i umjesto toga sva ta kemijska energija oslobađa se kao toplina. Smeđe masno tkivo nalazi se u supraklavikularnoj regiji, vratu i perirenalnoj regiji ljudskog tijela.

Postoji i treći tip masnih stanica a to je inducibilno smeđe masno tkivo. Ima karakteristike i bijelog i smeđeg, ali aktivira se samo u ekstremno hladnim situacijama kako bi pomogao u proizvodnji dodatne topline. Nalazi se nepravilno raspoređen u bijelom masnom tkivu (Chen, Pan i Pfeifer, 2016).



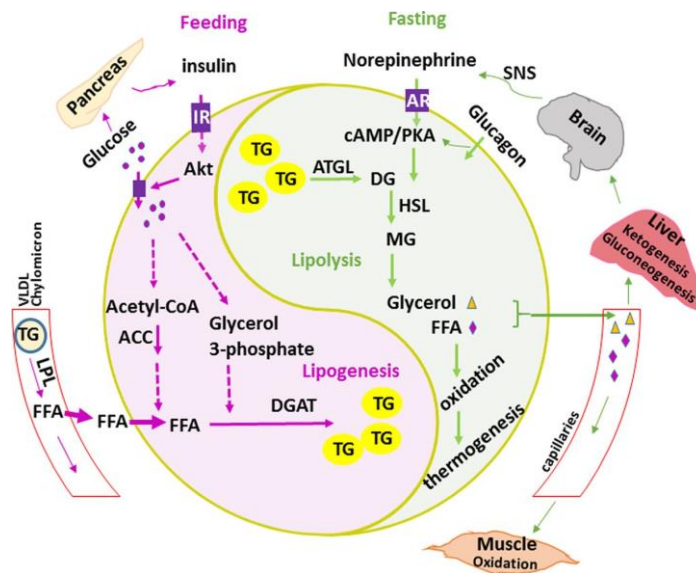
Slika 1. Morfologija bijelih, inducibilnih i smeđih adipocita (Chen, Pan i Pfeifer, 2016).

2.2. SKLADIŠTENJE I POTROŠNJA ENERGIJE

Prilikom konzumacije hrane, procesom lipogeneze, trigliceridi ulaze u masna tkiva, dok za vrijeme gladovanja procesom lipolize iz stanica masnog tkiva izlaze masne kiseline. Lipogeneza podrazumijeva *de novo* sintezu masnih kiselina iz acetil koenzima A i biosinteze triglicerida. Primarni izvor triglicerida su trigliceridi koji kruže u krvi nakon konzumacije hrane ali, dok je moguće ih sintetizirati iz glukoze, ovaj proces je energetski skup i zahtjeva potrošnju glukoze kako bi se trigliceridi mogli sintetizirati u suvišku. Isplativost tog procesa je tek oko 30%. Inzulin ima vrlo važnu ulogu u regulaciji pakiranja masti u adipocite tako što inducira translokaciju proteina koji prenose masne kiseline u adipocite. Hormon rasta također je važan u ovoj regulaciji, ali djeluje na smanjenje lipogeneze i to uz regulaciju osjetljivosti receptora na inzulin. Ako uzmemo sve ovo u obzir, kapacitet adipocita će dalje diktirati osjetljivost na inzulin i hoće li trigliceridi prodirati u mišiće, jetru, epitel krvnih žila itd.

Na drugom kraju spektra imamo lipolizu; proces kojim se iz masnih tkiva oslobađaju masne kiseline i glicerol. Prilikom gladovanja, jetra će trebati izvor glicerola koji se koristi u glukoneogenezi, a ostalim organima će se transportirati masne kiseline koje mogu oksidirati za proizvodnju energije. Ovdje se svakako treba naglasiti da ljudsko tijelo preferira glukozu

kao primarni izvor energije, te aktivacija lipolize nije primarni proces kojim se oslobađaju masne kiseline za oksidaciju, nego glicerol koji jetra koristi u glukoneogenezi. No u slučaju nedostatka izvora glukoze, procesom ketogeneze koja se također događa u jetri, masne kiseline pretvaraju se u ketonska tijela koja se dalje prenose mozgu i ostalim metabolički aktivnim organima. Lipoliza je također važna za termogenezu, jer oskrbljuje smeđe masne stanice sa masnim kiselinama za beta-oksidaciju (Lio i Luo, 2016).



Slika 2. Metabolizam lipida i njegova kontrola od strane masnog tkiva (Lio i Luo, 2016).

2.3. ADIPOKINI

Adipokini su citokini koje proizvode adipociti i oni sudjeluju u lokalnim i sistemskim upalama. Mnogi adipokini su izravno povezani sa pretilošću, dijabetesom i sličnim upalnim bolestima koje utječu na cijeli organizam. Najvažniji od adipokina koji su direktno povezani sa već spomenutim upalama su adiponektin, leptin, angiotensin i rezistin.

Angiotensin je protuupalni, antiaterogeni protein koji također povećava osjetljivost na inzulin. Novija istraživanja pokazuju potencijalnu važnost adiponektina u regulaciji vaskularnog tonusa. Kod pretilih pacijenata, vaskularni tonus je smanjen zbog perivaskularne masti koja čini krvne žile krutima. Dodavanjem ljudskog adiponektina iz zdravih osoba poništen je negativan učinak perivaskularne masti. U istraživanju na 41 osobi, sa ili bez

dijabetesa tipa 2, manja koncentracija adiponektina u krvi je povezana sa povećanim dnevnim sistoličkim i dijastoličkim tlakom.

Leptin je hormon koji izlučuju adipociti, proporcionalno količini masnog tkiva koje je prisutno u organizmu. Njegovi receptori se nalaze u mediobazalnom hipotalamusu. Prilikom vezivanja, leptin šalje signal za prestanak konzumacije hrane tj. šalje signal sitosti, i za povećano korištenje energije. Mutacije leptina ili njegovih receptora, dakle, dovode do poremećaja u prehrani i pretilosti. U novijim kliničkim istraživanjima, praćen je indeks slobodnog leptina; omjer koncentracije leptina i njegovih receptora u plazmi, kao mjera prikrivene hipertenzije u pacijenata koji nisu pretili. Ovaj indeks bi se mogao koristiti kao prognoza hipertenzije ili kardiovaskularnih problema u ljudima koji nisu prividno pretili.

Angiotensin u renin-angiotensin sustavu prevodi se u angiotensin II, najjači vazoaktivni peptid. Prevelika aktivnost ovog sustava u masnom tkivu je dokazana u pretilih pacijenata te pretilih pacijenata sa hipertenzijom. Angiotensin II aktivira dva podskupa receptora, AT1 i AT2. Dok je AT1 receptor uključen u regulaciju većine signalnih puteva angiotensina II, AT2 ima suprotnu funkciju. Neka istraživanja pokazala su da je cjelokupni nedostatak AT1 ili AT2 receptora povezan sa smanjenim rizikom pretilosti.

Rezistin je protein sa puno cisteina i disulfidnih mostova. Spada u FIZZ (Found in Inflammation Zone) obitelj proteina koji se karakteriziraju kao proteini nađeni u zonama upalnih reakcija. Ovaj protein se eksprimira u makrofazima te većina ga potječe upravo iz makrofaga koji se kreću upalnim područjima. Kod glodavaca, prevelika ekspresija rezistina je povezana sa hiperglikemijom, dok je smanjena ekspresija pozitivno povezana sa zaštitom od hiperglikemije koja nastaje u pretilih glodavaca. U ljudi još uvijek ne postoji točno definirana veza pretilosti i rezistina (Yiannikouris et al, 2010).

2.4 IMUNOLOŠKI SUSTAV U INTERAKCIJI SA MASNIM TKIVOM

Poznato je da se nekoliko skupina imunoloških stanica akumulira u masnom tkivu. Već spomenuti TNF i ostali proinflammatorni citokini koje proizvodi masno tkivo upućuju na povećanu aktivnost imunološkog sustava u tom području. Ako je organizam pod dodatnim stresom pretilosti, koncentracija citokina će biti veća, što će dodatno dovesti do rezistencije na inzulin. Citokine proizvode makrofazi koji se nalaze oko adipocita i čine strukture nalik kruni.

Uz M1 makrofage, u masnom tkivu nalazimo i M2 makrofage, koji igraju važnu ulogu u mijenjaju i modeliranju tkiva. Kod pretilih osoba, M1/M2 omjer je povišen. M2 stanice izlučuju kateholamine važne za aktivaciju inducibilnog smeđeg masnog tkiva. Ovdje nalazimo i eozinofile i limfoidne stanice tipa 2. Obje vrste stanica sudjeluju u biogenezi smeđe masti. U visceralnom masnom tkivu su prisutne i T stanice, čiji se broj smanjuje kod razvitka pretilosti. Također u ovom tkivu možemo naći i B stanice, neutrofile i NKT stanice (Cohen i Spiegelman, 2016).

Kod starijih pretilih pacijenata, povećana masa masnog tkiva povezana je sa većim koncentracijama upalnih markera u krvi koji uključuju: interleukin (IL) 1, IL 6, TNF alfa i C reaktivni protein (Pérez et al, 2016).

3 PRETILOST

Pretilost je poremećaj koji karakterizira BMI iznad 33, povećana rezistencija na inzulin i općenito povišeni markeri u krvi. U zadnjih nekoliko desetljeća, uz razvoj dijagnostičkih markera, otkrivaju se podskupine pretilosti koje uključuju osobe normalne težine, ali tzv. metaboličke pretilosti.

3.1. PATOFIZIOLOGIJA PRETILOSTI

Pretilost je najveća globalna epidemija modernog svijeta. Ne zahvaća samo odrasle osobe, već sve dobne skupine od djece do adolescenta, starijih osoba pa i novorođenčadi. Ne postoji samo jedan uzrok pretilosti, ali jednim dijelom će to uvijek biti prevelika konzumacija visokokalorične hrane, i premale tjelesne aktivnosti. Drugi faktori uključuju depresiju, osobnost, nuspojave lijekova, ovisnost o hrani ili genetičku predispoziciju.

Pretilost, kao bolest, uz sebe veže povećani rizik od smrti od kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa 2, problema sa žuči, svih karcinoma, hipertenzije itd. Povećana konzumacija visokokalorične hrane uvijek će biti čimbenik u razvitku bolesti, i zbog toga se patofiziologija bolesti usmjeruje od same hrane pa do epicentra upalnih procesa.

Hrana koja nam je ukusna i stvari koje izazivaju ovisnost, aktiviraju isti mezolimbicni dopamin sustav koji je važan za kontrolu ovisnosti kod ljudi i ostalih životinja. Signali gladovanja i sitosti najvažanji su regulatorni sustavi. Iz masnog tkiva to je leptin, inzulin iz gušterače, te kolecistokinin, grelin i drugi proteini/spojevi iz probavnog trakta. Oni su zaslužni za dostavljanje informacija o energetske statusu organizma u hipotalamus.

Kod pretilih ljudi, koncentracija leptina u krvi je povišena te nastupa rezistencija na leptin i nemogućnost tijela da odluči kada je uistinu sito. Inzulin održava homeostazu glukoze, a prilikom konzumacije hrane, inzulin se aktivira i odnosi glukozu u jetru i mišiće na spremanje u obliku glikogena te, u slučaju velikog kalorijskog viška, na konverziju i spremanje u masno tkivo. Povećanje količine visceralne masti smanjuje osjetljivost receptora na inzulin i potiče rezistenciju. Grelin povećava konzumaciju hrane i djeluje kao početak signala za glad i prije same konzumacije hrane je u krvi u najvećim koncentracijama i nakon toga opada. Kod pretilih pacijenata je koncentracija grelina u krvi manja od skupine sa normalnom težinom. Kolecistokinin je endogeni peptid koji se nalazi u probavnom traktu i mozgu te sudjeluje u kontroli apetita, prehrane i pražnjenja crijeva, no također utječe i na psihološke procese kao što su tjeskoba, san, pamćenje, spolno ponašanje i upale probavnog trakta. Djeluje kao snažan stimulans probavnih enzima gušterače i žuči. On također odgađa pražnjenje želuca i potiče pokretanje hrane kroz crijeva.

Svi ovi hormoni važni su za prenošenje informacija od probavnog sustava do mozga i kontrolu apetita, potrošnje energije i pretilosti. Poremećaji u njihovoj koncentraciji dovode do promjena u dopaminskom sustavu nagrade prisutnog u mozgu, i time dovode do poremećaja hranjenja i pretilosti (Zhang et al, 2014).

Utjecaj pretilosti može se promatrati i tijekom trudnoće odn. može se vidjeti kako pretila majka utječe na fetus i uspješnost trudnoće. Pretila trudnica imaju veću rezistenciju na inzulin te, tijekom trećeg tromjesečja, koncentracije lipida, triglicerida, LDL, HDL i kolesterola u krvi majke su najveće. U rano vrijeme trudnoće pojačana je lipogeneza, a u kasnijoj trudnoći kod majki normalne težine povećana je lipoliza, dok gestacijsku težinu karakterizira samo lipoliza. Dakle, sam fetus je izložen visokim koncentracijama slobodnih masnih kiselina tijekom razvoja. Povećanje gestacijske težine za majku je povezano sa povećanim incidencijama spontanijih pobačaja, nepravilan razvoj kardiovaskularnog sustava fetusa, i kasnije u gestaciji sa dijabetesom tipa 2 i hipertenzijom. Sama novorođena djeca pretilih majki su manja od prosječne djece i u kasnijem životu imaju povećani rizik od

pretilosti, dijabetesa tipa 2, upale dišnih puteva, astme i kronične bolesti pluća (Ducza et al, 2017).

3.2. METABOLIČKA PRETILOST PRI NORMALNOJ TEŽINI

Još uvijek ne postoji konsenzus o mogućnosti da postoje pretili ljudi koji su metabolički zdravi i time imaju benigni poremećaj, za razliku od ljudi normalne težine koji su metabolički nezdravi. Postavlja se pitanje o generalizaciji pretilosti te koliko nam BMI može reći o zdravlju jedne osobe. Rezistencija na inzulin uzima se kao jasni marker metaboličke pretilosti. U jednom istraživanju od 1009 sudionika, od kojih je 70% bilo pretilo, tek oko 57% je bilo i metabolički pretilo, dok u grupi sudionika sa normalnom težinom 35% je bilo metabolički pretilo. Opseg struka je korelirao sa rizikom za razvijanje srčanih bolesti, a najzanimljiviji podatak je da sudionici koji imaju normalnu težinu, ali su metabolički pretili, imaju veći rizik od srčanih bolesti nego pretili sudionici koji su metabolički zdravi. Ovo nam dalje potvrđuje poznate brojeve i podatke o ljudima koji su imali kardiovaskularne bolesti. Većina takvih pacijenata pripadaju ljudima sa normalnom težinom, ali većim opsegom struka nego kod BMI definiranih pretilih ljudi bez distribucije masnog tkiva oko struka. Ovim istraživanjem se predlaže odmicanje od BMI kao apsolutne mjere i od dogme da pretilost znači i metabolički poremećaj (Barile et al, 2017). Ovakva istraživanja pomažu boljoj prognozi pacijenata i pažljivijim praćenjima metaboličkih markera, te smanjuju diskriminaciju prema pretilim ljudima, jer visok BMI ne znači i metabolički poremećaj, dok normalna težina ne znači uvijek i metaboličku ravnotežu.

4 DIJABETES

Dijabetes tipa 2 je metabolički poremećaj kojeg karakterizira povećana koncentracija glukoze u krvi te rezistencija na inzulin i oštećenja stanica gušterače. Kao bismo povezali pretilost i dijabetes sa masnim tkivom, prvo moramo razmotriti njegovu patofiziologiju.

4.1. PATOFIZIOLOGIJA DIJABETESA TIP 2

Diabetes mellitus, ili dijabetes je skup metaboličkih i upalnih poremećaja koje primarno karakteriziraju povećane razine šećera u krvi i rezistencije na inzulin. Homeostaza glukoze ovisi o ravnoteži između sekrecije inzulina od strane stanica gušterače i djelovanja inzulina. Smatra se da povećanje rezistencije na inzulin sa sobom dovodi i osjetljivost na glukozu. Pojava osjetljivosti na glukozu je prvi znak razvitka dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih komplikacija. Kako bi se razvio dijabetes tipa 2, nije dovoljna samo rezistencija za inzulin, nego je neophodan poremećaj u lučenju inzulina iz stanica gušterače. Pacijenti sa dijabetesom tipa 2 imaju izražena oba simptoma. Smatra se da je hiperglikemija čimbenik koji će potaknuti prijelaz iz osjetljivosti na glukozu u dijabetes tipa 2 (Reinehr, 2013).

Dijagnostički čimbenik za dijabetes tipa dva je A1c, glikirani hemoglobin, kojeg mora biti barem 6,5% u dijagnostičkom kriteriju dijabetesa tipa 2. Ovaj pristup je pokazao različite podskupine dijabetesa tipa 2 u raznim dobnim skupinama, ali i ukazao na povećani ukupni broj oboljelih (Anderson et al, 2015).

U novijim istraživanjima predstavljaju se novi dijagnostički kriteriji za dijabetes tipa 2, a to su praćenje akumulacije masti izvan masnog tkiva tzv. ektopijsko skladištenje masti (Laurens i Moro, 2015).

4.2. PRETILOST I DIJABETES TIP 2

Poremećaji metabolizma masti u mišićnom tkivom povezuju se sve više sa rezistencijom na inzulin. Oni uključuju nepotpunu oksidaciju masti zbog prevelikog unosa masti u mitohondrije i smanjenja receptora za aktivaciju peroksisoma (PGC-1 α). Regulacija unosa masti u mišiće se strogo kontrolira no u osoba sa rezistencijom na inzulin, receptori translokaze masnih kiselina (FAT/CD36) imaju trajno promjenjen smještaj u sarkolemi, ali mehanizam ovog fenomena nije poznat. Ova promjena lokacije znači povećan unos masnih kiselina u mišiće, te postavlja pitanje o povezanosti većeg broja masnih kiselina u mišićima i razvoja rezistencije na inzulin u tom tkivu. Kod štakora, hrana bogata masnoćama povećala je broj FAT/CD36 proteina u sarkolemi te su translokatori prestali reagirati i na inzulin koji je

dodan u krvotok. Ovim načinom prehrane smanjen je transport glukoze i započela je sistemska osjetljivost na glukozu. Ovo istraživanje je također potvrdilo da i bez promjena u oksidaciji masnih kiselina ili nekih promjena mitohondrija, sama prehrana bogata masnoćama može poremetiti metabolizam glukoze i transport masnih kiselina, te potaknuti rezistenciju na inzulin u mišićima, unutar 3 tjedna (Bonen i sur., 2015).

Postoji nekoliko hipoteza o ulozi masnog tkiva u mišićima, pretilosti i njihovom učinku na rezistenciju na inzulin, a time i na dijabetes tipa 2. Hipoteza koja trenutno prevladava je hipoteza toksičnosti lipida koji izlaze iz masnog tkiva i ektopičnih spremišta, te ulaze u skeletne mišiće. Ovo „prelijevanje“ se događa prilikom zasićenja masnog tkiva i nemogućnost dodatnog spremanja. Smatra se da ekspanzija masnog tkiva štiti metabolizam od toksičnog djelovanja lipida, i tako stvara metabolički zdrav pretili profil. No kao posljedica akumulacije masti u gušterači stradavaju njene stanice, te u kontekstu hiperglikemije masne kiseline mogu izazvati apoptozu stanica u procesu glukolipotoksičnosti. Kod osoba koje puno sjede i ne kreću se, ovako nakupljanje masti u mišićima može poslužiti kao dijagnostički alat za dijabetes tipa 2 (Laurens i Moro, 2015).

5 ZAKLJUČAK

Dijabetes tipa 2 i pretilost su metabolički poremećaji kompleksne patofiziologije i višestrukih uzroka. Oba pripadaju najvećim epidemijama modernog svijeta, te sami, uz komplikacije koje ih prate, prema podacima WHO-a, uzrokuju najviše smrtnih slučajeva. Blisko su povezani sa masnim tkivom te načinom na koji se raspoređuje energija te metabolizam glukoze i masti. Nije točno definirano dovodi li nefunkcionalnost masnog tkiva do pretilosti i dijabetesa ili pak pretilost dovodi do dijabetesa tipa 2 i zatim poremećaja u masnom tkivu, ali svo troje su vrlo usko povezani te gotovo uvijek dovode jedan do drugog. Također je upitna definicija pretilosti i uloga BMI u dijagnosticiranju pretilosti, zbog pojave osoba sa normalnom težinom koji su metabolički pretili. Masno tkivo je blisko povezano sa imunološkim i endokrinim sustavom te predstavlja vrlo važnu regulatornu ulogu cjelokupnog organizma. I dok se sa sigurnošću ne može tvrditi uzročno-posljedična veza, narušavanje metaboličke ravnoteže u masnom tkivu prati kaskadu ostalih poremećaja. Pokazalo se da prehrana bogata masnoćama doprinosi nefunkcionalnosti masnog tkiva i zbog toga bi velika epidemiološka istraživanja prehrane bila logičan korak za razrješenje ove problematike.

6 LITERATURA

1. Bonen, A., Jain, S. S., Snook, L. A., Han, X.-X., Yoshida, Y., Buddo, K. H., Lally, J. S., Pask, E. D., Paglialunga, S., Beaudoin, M.-S., Glatz, J. F. C., Luiken, J. J. F. P, Harasim, E., Wright, D. C., Chabowski, A., Holloway, G. P. (2015). Extremely rapid increase in fatty acid transport and intramyocellular lipid accumulation but markedly delayed insulin resistance after high fat feeding in rats. *Diabetologia*, 58(10), 2381–2391.
<https://doi.org/10.1007/s00125-015-3691-8>
2. Buscemi, S., Chiarello, P., Buscemi, C., Corleo, D., Massenti, M. F., Barile, A. M., Rosafio, G., Maniaci, V., Settapani, V., Cosentino, L., Giordano, C. (2017). Characterization of Metabolically Healthy Obese People and Metabolically Unhealthy Normal-Weight People in a General Population Cohort of the ABCD Study. *Journal of Diabetes Research*, 2017, 9294038. <http://doi.org/10.1155/2017/9294038>
3. Chen, Y., Pan, R., Pfeifer, A. (2016). Fat tissues, the brite and the dark sides. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 468(11), 1803–1807.
<https://doi.org/10.1007/s00424-016-1884-8>
4. Cohen, P., Spiegelman, B. M. (2016). Cell biology of fat storage. *Molecular Biology of the Cell*, 27(16), 2523–2527. <http://doi.org/10.1091/mbc.E15-10-0749>
5. Fox, C. S., Golden, S. H., Anderson, C., Bray, G. A., Burke, L. E., de Boer, I. H., Deedwania, P., Eckel, R. H., Ershow, A. G., Fradkin, J., Inzucchi, S. E., Kosiborod, M., Nelson, R. G., Patel, M. J., Pignone, M., Quinn, L., Schauer, P. R., Selvin, E., Vafiadis, D. K. (2015). Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 38(9), 1777–1803.
<http://doi.org/10.2337/dci15-0012>
6. Gregg, E. W., Shaw, J. E. (2017). Global Health Effects of Overweight and Obesity. *New England Journal of Medicine*, 377(1), 80–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1706095>
7. Hajagos-Tóth, J., Ducza, E., Samavati, R., Vari, S. G., Gaspar, R. (2017). Obesity in pregnancy: a novel concept on the roles of adipokines in uterine contractility. *Croatian Medical Journal*, 58(2), 96–104. <http://doi.org/10.3325/cmj.2017.58.96>

8. Hepler, C., Vishvanath, L., Gupta, R. K. (2017). Sorting out adipocyte precursors and their role in physiology and disease. *Genes & Development*, 31(2), 127–140.
<http://doi.org/10.1101/gad.293704.116>
9. Laurens C., Moro C. (2016). Intramyocellular fat storage in metabolic diseases . *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* 26(1), 43-52. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2015-0045>
10. Luo, L., Liu, M. (2016). Adipose tissue in control of metabolism. *Journal of Endocrinology*, 231, R77–R99.
11. Pérez, L. M., Pareja-Galeano, H., Sanchis-Gomar, F., Emanuele, E., Lucia, A., & Gálvez, B. G. (2016). “Adipaging”: ageing and obesity share biological hallmarks related to a dysfunctional adipose tissue. *The Journal of Physiology*, 594(12), 3187–3207.
<https://doi.org/10.1113/JP271691>
12. Reinehr, T. (2013). Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World Journal of Diabetes*, 4(6), 270–281. <http://doi.org/10.4239/wjd.v4.i6.270>
13. Yiannikouris, F., Gupte, M., Putnam, K., & Cassis, L. (2010). Adipokines and Blood Pressure Control. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 19(2), 195–200.
<http://doi.org/10.1097/MNH.0b013e3283366cd0>
14. Zhang, Y., Liu, J., Yao, J., Ji, G., Qian, L., Wang, J., Zhang, G., Tian, J., Nie, Y., Zhang, Y. Edi., Gold, M. S., Liu, Y. (2014). Obesity: Pathophysiology and Intervention. *Nutrients*, 6(11), 5153–5183. <http://doi.org/10.3390/nu6115153>
15. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/, datum pristupa 28/08/2017.

7 SAŽETAK

Pretilost i dijabetes tipa 2 popeli su se na vrh ljestvice bolesti kao globalne epidemije i komplikacije metaboličkih poremećaja koje dovode do najviše smrtnih slučajeva diljem svijeta. Masno tkivo, osim regulacije i skladištenja energije, ima i endokrinu ulogu. Također je blisko povezano sa imunološkim sustavom te, tijekom poremećaja, uzrokuje mnoštvo upalnih reakcija u organizmu. Pretilost i dijabetes tipa 2 te njihova patofiziolojia se isprepleću sa metabolizmom masnog tkiva. Nefunkcionalnost masnog tkiva, dakle, utječe na ove poremećaje, ali još uvijek nije jasna njihova uzročno-posljedična veza.

8 SUMMARY

Obesity and type 2 diabetes have climbed the disease charts of global epidemic, as well as being the top global killers, with complications of these metabolic disorders taking the most lives worldwide. Adipose tissue, besides its regulatory and storage tasks, has an endocrine aspect to it. It is also closely linked to the body's defense systems, so during a disorder it exhibits inflammatory behaviour. The pathophysiology of obesity and type 2 diabetes are interconnected with adipose tissue metabolism. Therefore, dysfunctional adipose tissue has an effect on these diseases but in exactly which way is still unknown.