Visceralno masno tkivo i metabolički sindrom

Kranjec, Tin

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:411945

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Tin Kranjec

Visceralno masno tkivo i metabolički sindrom

Diplomski rad



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Ivana Pećina i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Mentor rada: doc. dr. sc Ivan Pećin, dr. med

SAŽETAK.....
SUMMARY .....
1.UVOD 1
2.METABOLIČKI SINDROM 2
2.1. Definicija metaboličkog sindroma 2
2.2. Prevalencija metaboličkog sindroma 4
2.3. Patofiziologija metaboličkog sindroma 5
3. VISCERALNO MASNO TKIVO 6
3.1. Procjena 6
3.1.1. Antropometrijska mjerenja 6
3.1.2. Kompjuterizirana tomografija i magnetska rezonancija 7
3.1.3. Ultrazvuk 7
3.1.4. Analiza bioelektričnom impedacijom 7
3.2. Masno tkivo 8
3.2.1. Bijelo (unilokularno) masno tkivo 9
3.2.2. Smeđe (multilokularno) masno tkivo 10
3.3. Masno tkivo kao endokrini organ 11
3.4. Patologija masnog tkiva 11
4. POVEZANOST METABOLIČKOG SINDROMA I VISCERALNE PRETILOSTI 14
4.1. Visceralna pretilost 14
4.2. Adiponektin 15
4.3. Leptin 19
4.4. Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav 22
4.4.1. Aldosteron 22
5. POTENCIJALNE IMPLIKACIJE U KLINIČKOJ PRAKSI 28
6. ZAKLJUČAK 30
7. ZAHVALE 30
8. POPIS LITERATURE 31
9. ŽIVOTOPIS 40

POPIS KRATICA

AMPK, AMP-aktivirana protein-kinaza (engl. *AMP-activated protein kinase)*

CRP, C-reaktivni protein (engl. *C-reactive protein*)

DM II, dijabetes melitus tip II

EPHESUS, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study

GLUT, nosač za glukozu (engl. *glucose transporter*)

HDL, lipoproteini velike gustoće (engl. *high density lipoprotein*)

HIF-1α, hipoksija-inducibilni čimbenik 1α (engl. *hypoxia-inducible factor-1α*)

IDF, Međunarodno udruženje dijabetologa (engl. *International Diabetes Federation*)

IGF, čimbenik rasta sličan inzulinu (engl. *insulin-like growth factor*)

IGFBP, protein za vezanje čimbenika rasta sličnog inzulinu (engl. *insulin-like growth factor-binding protein*)

IL, interleukin

ITM, indeks tjelesne mase

LDL, lipoproteini male gustoće (engl. *low density lipoprotein*)

MCP-1, monocitni kemoprivlačni protein 1 (engl. *monocyte chemoattractant protein 1*)

MMP, metaloproteinaza matriksa (engl. *matrix metalloproteinase*)

NADPH, nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat (engl. *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*)

NCEP ATP III, Third National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel

OPN, osteopontin

p38 MAPK, mitogenom aktivirana protein kinaza (engl. *mitogen-activated protein kinase*)

PAI-1, inhibitor plazminogen-aktivatora

PPAR, peroksisom-proliferator aktivirani receptor (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor alpha*)

RAAS, sustav renin-angiotenzin-aldosteron (engl. *renin–angiotensin–aldosterone system*)

RALES, Randomized Aldactone Evaluation Study

ROS, reaktivni radikali kisika (engl. *reactive oxigen species*)

TGF-β, transformirajući čimbenik rasta β (engl. *transforming growth factor β*)

TNF-α, čimbenika nekroze tumora α (engl. *tumor necrosis factor α*)

VLDL, lipoproteini vrlo male gustoće (engl. *very low density lipoprotein*)

WHO, Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

YKL-40, protein sličan hitinazi 3 (engl. *chitinase-3-like protein*)

SAŽETAK

Visceralno masno tkivo i metabolički sindrom

Tin Kranjec

Nakupljanje čimbenika rizika – visceralne pretilosti, arterijske hipertenzije, dijabetesa, dislipidemije naziva se metabolički sindrom. Učestalost metaboličkog sindroma je u porastu u Hrvatskoj i u svijetu. Danas se masno tkivo, budući da luči citokine koje nazivamo adipokinima smatra aktivnim endokrinim organom. Sve više pažnje usmjerava se na aktivnost sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) čije komponente, osim bubrega jednim dijelom sintetizira i visceralno masno tkivo te na utjecaj tih komponenti na inzulinsku rezistenciju i razvoj metaboličkog sindroma. Smatra se da bi se u skorašnjoj budućnosti liječenje metaboličkog sindroma i njegovih posljedica moglo usmjeriti na blokadu mineralokortikoidnih receptora i RAAS s ciljem sprečavanja komplikacija koje metabolički sindrom nosi (kronična bubrežna bolest i kardiovaskularne bolesti).

Kjučne riječi: metabolički sindrom, visceralno masno tkivo, pretilost, inzulinska rezistencija, adiponektin, aldosteron, RAAS

SUMMARY

Visceral adipose tissue and metabolic syndrome

Tin Kranjec

A collection of the following symptoms - abdominal obesity, arterial hypertension, diabetes and dyslipidemia is called metabolic syndrome. It is becoming a more common problem in both Croatia and the world.In light of the recent studies, the adipose tissue is considered an endocrine gland since it secretes cytokines, which named adipocytokines. More and more attention is being given on the activity of the renin-angiotensin-aldosteron system synthesized by the adipose tissue and its' effect on the insulin resistance and development of the metabolic syndrome. It is considered that in the future, the key of treating the metabolic syndrome and the complications caused by it could be blocking of both the mineralocorticoid receptors and renin-angiotensin-aldosteron system, and with the aim to prevent the consequences of the syndrome itself (chronic kidney disease and cardiovascular diseases).

Keywords: metabolic syndrome, visceral adipose tissue, obesity, insulin resistancy, adiponectin, aldosteron, RAAS

1.UVOD

Metabolički sindrom definira se kao stanje karakterizirano inzulinskom rezistencijom, a prema definiciji NCEP ATP III[1,2] definira se kao prisutnost pretilosti visceralnog tipa, arterijske hipertenzije, dijabetesa tipa II i dislipidemije. Metabolički sindrom predisponira za preuranjen kardiovaskularni morbiditet i mortalitet te npr. Alzheimerovu bolest. U zemljama razvijenog „zapadnog“ svijeta, kao i u tranzicijskim zemljama, bilježi se neprestani porast broja oboljelih od hipertenzije, šećerne bolesti, inzulinske rezistencije te pretilosti, što čini i metabolički sindrom češćim. Svi navedeni čimbenici povećavaju rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti te kroničnog zatajenja bubrega. Smatra se da danas svaki četvrti građanin Hrvatske boluje od metaboličkog sindroma. Neka istraživanja povezala su pojavnost metaboličkog sindroma sa sustavom renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), jer je uočeno da se komponente RAAS sustava sintetiziraju u visceralnom masnom tkivu [3,4] , a pretilost visceralnog tipa karakteristika je metaboličkog sindroma. Također se smatra da pojačana aktivnost tog sustava doprinosi kardiovaskularnom riziku i riziku za razvoj kronične bubrežne bolesti. Također, uočen je porast prevalencije aldosteronizma te se smatra da postoji značajna uzročno-posljedična veza između metaboličkog sindroma i povećane sinteze aldosterona, hiperplazije nadbubrežne žlijezde i aldosteronizma [5,6]. Primarni hiperaldosteronizam izaziva metaboličke poremećaje koji kao krajnji rezultat imaju razvoj metaboličkog sindroma. Jedan od tih poremećaja je i već spomenuta inzulinska rezistencija, pa tako bolesnici s primarnim aldosteronizmom imaju poremećen metabolizam glukoze [8,9]. Uočeno je da hiperaldosteronizam uzrokuje disfunkciju beta stanica gušterače [10], smanjenu osjetljivost stanica skeletnih mišića na inzulin, te pojačanu sintezu upalnih adipokina koje luče adipociti visceralnog masnog tkiva [11], što dalje dovodi do razvoja subkliničke upale, ubrzanog procesa aterogeneze i intolerancije glukoze [12]. Aldosteron svoje učinke ostvaruje preko

mineralokortikoidnog receptora, ali postoje radovi koji ukazuju da je njegov učinak moguć i neovisno o tim receptorima [13]. Isto tako moguća je aktivnost u suprotnom smjeru, blokirajući aktivnost aldosterona, povećat ćemo lučenje inzulina iz gušterače i iskorištavanje glukoze u stanicama [14, 15, 16]. Ove spoznaje potakle su na pisanje ovog diplomskog rada koji ima za cilj prikazati najnovije spoznaje o povezanosti visceralnog masnog tkiva i metaboličkog sindroma.

2.METABOLIČKI SINDROM

2.1. Definicija metaboličkog sindroma

U zemljama razvijenog svijeta kao vodeći uzrok smrti navode se bolesti srca i krvnih žila, ali nije u svima zemljama smrtnost podjednaka. Kao primjer ističe se Francuska u kojoj je smrtnost od kardiovaskularnih bolesti manja nego u Velikoj Britaniji [17, 18, 19]. Arterijska hipertenzija, dislipidemija [20] i šećerna bolest [21,22] smatraju se nezavisnim čimbenicima rizika kardiovaskularnog oboljenja. Smatra se da se danas ti čimbenici rizika češće javljaju zajedno u istih osoba nego što se javljaju samostalno, te se posljednjih desetljeća skreće pozornost na sindrom koji objedinjuje te rizične čimbenike, a naziva se metabolički sindrom. Američki endokrinolog Gerald Reaven nazvao ga je „sindrom x“ 1988. godine, povezavši visceralnu pretilost i kardiovaskularnu ugroženost u pacijenata koji su imali hipertenziju, hiperglikemiju i dislipidemiju, te je tako stvorio koncept današnjeg metaboličkog sindroma [23]. Budući da je naziv „sindrom x“ tada već bio korišten u medicinskoj literaturi, u kardiologiji [24], 1999. naziv je promijenjen u metabolički sindrom. Tijekom godina mijenjala se i definicija sindroma odnosno mijenjali su se simptomi uključeni u sindrom. Danas se najčešće koristi definicija Nacionalnog programa edukacije o kolesterolu (National Education Cholesterol Program, NCEP- Adult treatment Panel III- ATP III) [1]. U uporabi se može naći i zastarjela definicija Svjetske zdravstvene organizacije iz 1998. godine, te kriteriji Međunarodne federacije za

diabetes (IDF) iz 2005.[25]. Različiti dijagnostički kriteriji u definiciji metaboličkog sindroma navedeni su u Tablici 1.

Tablica 1 – Dijagnostički kriteriji u definiciju metaboličkog sindroma

Čimbenici rizika	**WHO** Intolerancija glukoze ili dijabetes i/ili inzulinska rezistencija zajedno s najmanje 2 od sljedećih čimbenika	**NCEP ATP III** Tri ili više od sljedećih čimbenika rizika	**IDF** Povećani opseg struka i najmanje dva od sljedećih čimbenika rizika
Pretilost	Muškarci: omjer struk-kukovi > 0,9 Žene: omjer struk-kukovi > 0,85 i/ili BMI > 30kg/m^2	Muškarci opseg struka >102cm Žene opseg struka >88cm	Muškarci, Europljani, opseg struka >94cm Žene, Europljanke, opseg struka >80cm
Trigliceridi (mmol/L)	>1,7	>1,7	>1,7
HDL kolesterol (mmol/L)	Muškarci <0,9 Žene <1,0	Muškarci <1,03 Žene 1,29	Muškarci >1,03 Žene 1,29
Krvni tlak (mmHg)	≥140/90	≥130/85	≥130/85
Koncentracija glukoze u krvi na tašte	Intolerancija glukoze ili DM II	>5,6	> 5,6
Mikroalbuminuria	Izlučivanje albumina urinom > 20mg/g		

preuzeto s: http://www.medscape.com/viewarticle/573641_5 8.5.2017

Iz tablice se može zaključiti da je definicija WHO glukocentrična, da je definicija IDF grupe usmjerena na debljinu i pretilost, a definija NCEP ATP III skupine objedinjuje čimbenike rizika koji su se pokazali značajnim predskazateljem ukupnog kardiovaskularnog rizika. Posljednja definicija se danas i najviše koristi. Danas se temeljem definicije metaboličkog sindroma smatra pretilost visceralnog tipa uz još barem dva od navedenih čimbenika rizika: povišeni trigliceridi, snižen HDL-kolesterol, arterijski tlak jednak ili viši od 130/85 mmHg, ili uzimanje antihipertenzivne terapije, koncentracija glukoze natašte > 5,6 mmol/L ili već razvijena šećerna bolest. Kriterij NCEP ATP III se najčešće koristi jer najtočnije definira bolesnike pod povišenim kardiovaskularnim rizikom [26].

2.2. Prevalencija metaboličkog sindroma

Porast prevalencije metaboličkog sindroma bilježi se u cijelom svijetu [27], prema podacima National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ponajviše u osoba ženskog spola [28]. Za europsko odraslo stanovništvo ta prevalencija iznosi oko 25-30%. Zabrinjavajući je porast oboljele djece i adolescenata [29] koji na taj način, u odraslu dob nose veliki rizik za razvoj šećerne bolesti, dislipidemije, arterijske hipertenzije i na kraju kardiovaskularnih bolesti. Taj rizik je 2-4 puta veći za osobe s metaboličkim sindromom i 5-7 puta veći za osobe oboljele od šećerne bolesti u odnosu na zdravu populaciju. Porast prevalencije metaboličkog sindroma događa se i u Hrvatskoj na što ukazuju podaci nacionalnih studija EH-UH (EPIDEMIOLOGIJA HIPERTENZIJE U HRVATSKOJ) i CRO-KOP [30, 31]. Japanska studija provedena na 122 051 ispitaniku pokazala je da je rizik za akutni infarkt miokarda 10,5 puta veći kod osoba koje imaju tri ili više čimbenika rizika poput dislipidemije, šećerne bolesti, pretilosti ili arterijske hipertenzije, u odnosu na zdrave ispitanike [32]. Meta-analiza provedena na preko 950 000 ispitanika pokazala je da osobe s metaboličkim sindromom imaju 2 puta veći rizik za razvoj kardiovakularnih bolesti i moždanog udara, a ukupni rizik smrtnosti povećan je 1,5 puta [33]. Kjeldsen i suradnici pokazali su u studiji provedenoj na 3370 ispitanika u 12 europskih država da čak 95% bolesnika s metaboličim sindromom ima nekontroliranu arterijsku hipertenziju [34] , a Nashar i Egan su u svojoj studiji ukazali na povezanost metaboličkog sindroma i kroničnog bubrežnog zatajenja [35]. Unatoč osporavanju samog postojanja metaboličkog sindroma i neodređenosti njegovih definicija [36], metabolički sindrom je i dalje predmet interesa istraživanja, a posebice, visceralna pretilost kao čimbenik rizika, budući da se adipozno tkivo danas promatra kao aktivni endokrini organ [37] i pokretač metaboličkih promjena. Stoga je danas visceralna pretilost veliki javnozdravstveni problem i bitan faktor u oboljevanju i smrti od bolesti srca i

krvnih žila. Važno je napomenuti kako se u slučaju visceralne pretilosti radi o čimbeniku rizika na koji se može aktivno utjecati, za razliku od dobi, spola i nasljeđa. Zapadne zemlje suočene su s pravom pandemijom pretilosti posljednjih godina, naročito SAD gdje 31% stanovništva ima indeks tjelesne mase (ITM) veći od 30kg/m^2 [2,38]. Pritom valja uzeti u obzir da su ti podaci stari više od 5 godina. Predviđanja su da će do 2025. godine u svijetu biti 2 milijarde prekomjerno teških i pretilih osoba. Nažalost i Hrvatska slijedi svijetske negativne trendove [31]. Naša nacionalna studija EHUH (EPIDEMIOLOGIJA HIPERTENZIJE U HRVATSKOJ) pokazala je da gotovo 70 % ispitanika čiji je ITM veći od 30kg/m^2 imaju i arterijsku hipertenziju, a podstudije te iste studije, rađene na populaciji učenika drugih i trećih razreda osnovne škole, pokazale su da je pretilost glavni čimbenik rizika za razvitak arterijske hipertenzije već u toj dobi [39]. Rezultati studije skupine autora predvođene s Musić Milanović pokazali su alarmantni porast prevalencije pretilosti i to ponajviše u žena. Ispitivana je populacija od 3229 ispitanika u periodu od 5 godina, a godišnja stopa iznosila je 11,1 % za žene i 10,6 % za muškarce. Studija je također pokazala loše prehrambene navike žena (skrivene masti), te autori smatraju kako je to glavni razlog negativnog trenda [40, 41]. Kada se proučava problem pretilosti, treba uzeti u obzir i socio-ekonomske čimbenike, manjak tjelesne aktivnosti, način prehrane, naročito prekomjerni unos soli [42], stupanj obrazovanja i financijske mogućnosti ispitanika i stres.

2.3. Patofiziologija metaboličkog sindroma

Središnje mjesto u patogenezi metaboličkog sindroma ima inzulinska rezistencija, a dva su glavna uzroka njenog nastanka: povećane plazmatske koncentracije slobodnih masnih kiselina i pojačanao lučenje čimbenika tumorske nekroze-alfa (TNF-alfa). U uvjetima kada se iz adipocita oslobađaju velike količine slobodnih masnih kiselina, istovremeno se u masnom tkivu nagomilavaju makrofagi koji luče brojne citokine te uzrokuju stanje sustavne kronične

upale. S jedne strane pojačano je djelovanje proupalnih adipokina kao što je leptin koji utječe na razvoj metaboličkog sindroma, a s druge strane smanjeno je oslobađanje adiponektina te izostaje njegov protuupalni učinak zaštitni učinak. Slobodne masne kiseline i TNF-alfa uzrokuju inzulinsku rezistenciju potiskujući postreceptorski prijenos signala s inzulinskih receptora. Nastala inzulinska neosjetljivost i kompenzacijska hiperinzulinemija pojačavaju lipolizu i dodatno povisuju plazmatsku koncentraciju slobodnih masnih kiselina, čime doprinose razvoju arterijske hipertenzije. Uz hiperlipidemiju i hipercitokinemiju dovode do razvoja ateroskleroze, što klinički rezultira razvojem kardiovaskularne bolesti, ishemijske bolesti srca i moždanim udarom.

3. VISCERALNO MASNO TKIVO

3.1. Procjena

3.1.1. Antropometrijska mjerenja

Postoje mnogobrojne antropometrijske metode kojima možemo procijeniti količinu masnog tkiva i postotak masti u tijelu. One se temelje na mjerenjima različitih dijelova tijela kao što su opseg određenog dijela tijela ili mjerenje debljine kožnih nabora. Kod mjerenja kožnih nabora, odabrani nabori kože izmjere se kaliperom kako bi se odredila debljina potkožnog masnog tkiva. Dobivene vrijednosti se prema formulama pretvaraju u postotak masnog tkiva. Potrebno je napraviti tri do sedam mjerenja. Preciznost ove metode više ovisi o rasporedu masnog tkiva pojedine osobe, nego o broju mjerenja koja su izvršena. Iako ne daje potpuno točne podatke o postotku masnog tkiva, ova metoda je pouzdan pokazatelj promjene količine masnog tkiva s vremenom, pod uvjetom da test provodi ista osoba i da se koristi ista tehnika. Često korištena metoda je i indeks tjelesne mase (ITM) koji predstavlja omjer tjelesne mase u kilogramima i kvadrata tjelesne visine u metrima . Indeks tjelesne mase nije

pokazatelj udjela masti u tjelesnoj masi, stoga u individualnoj procjeni prekomjerne mase često ne zadovoljava. Mjerenje opsega struka je jednostavna metoda procjene centralne pretilosti.

3.1.2. Kompjuterizirana tomografija i magnetska rezonancija

Danas je moguće uz pomoć kompjuterizirane tomografije (CT) odrediti raspored tjelesne masti i napraviti razliku između subkutanog i visceralnog masnog tkiva [43]. Kompjuterizirana tomografija i magnetska rezonancija (MR) danas se smatraju zlatnim standardom u kvantificiranju intra-abdominalnog masnog tkiva.

3.1.3. Ultrazvuk

Ultrazvuk je još jedna dobra tehnika za brzu procjenu subkutanog i intraabdominalnog masnog tkiva. Neke studije pokazale su dobru korelaciju između ultrazvučnog mjerenja masnog tkiva i količine izmjerene pomoću CT-a. Unatoč tome potreban je oprez kod primjene ove metode budući da je subjektivna i ovisi o iskustvu ultrasoničara.

3.1.4. Analiza bioelektričnom impedacijom

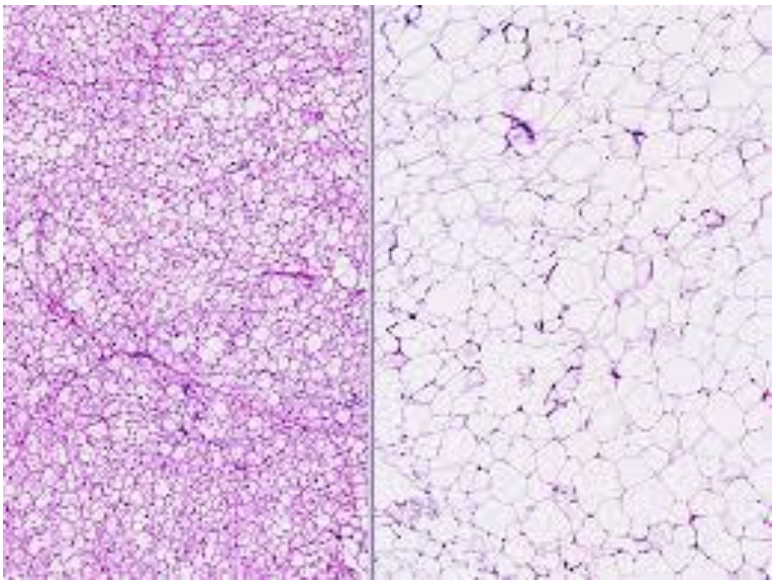
Ovo je jeftina i sigurna metoda za procjenu masnog tkiva koja se osniva na mjerenju otpora pri prolasku struje kroz mast i nemasne dijelove tijela, ali nije dovoljno specifična i precizna.

Danas su razvijeni i manje precizni uređaji koji su namijenjeni svakodnevnoj uporabi i u slobodnoj su prodaji. Oni nisu dovoljno točni da bi se rabili za znanstvena istraživanja, ali daju općenitu informaciju koja može biti orijentir i motivator u kliničkom radu. Visceralno

masno tkivo, danas se može dobro kvantificirati i ono se danas smatra glavnim krivcem za metabolički poremećaj u pretilih ljudi, a njegovim smanjenjem dolazi do ispravljanja metaboličkih poremećaja (dislipidemije, inzulinske rezistencije, arterijske hipertenzije). Prije tridesetak godina je zamijećeno da mršavljenjem dolazi do sniženja arterijskog tlaka [44].

3.2. Masno tkivo

Masno tkivo je posebna vrsta vezivnog tkiva u kojem prevladavaju masne stanice – adipociti.U određenom je smislu jedan od najvećih organa u tijelu, budući da u muškaraca normalne tjelesne mase čini 15-20%, a u žena 20-25% tjelesne mase. Ono je i najveće spremište energije u tijelu (triacilgliceroli). Drugi organi koji pohranjuju energiju ali (u obliku glikogena) jesu jetra i skeletni mišići. Trigliceridi imaju manju gustoću od glikogena, a veću energetsku vrijednost (trigliceridi 9,3 kcal/g nasuprot ugljikohidratima 4,1 kcal/g), te je stoga masno tkivo pogodno za skladištenje energije. Slabo provodi toplinu te djeluje kao toplinski izolator, ispunjava prostore između organa te ih učvršćuje u njihovom položaju. Ono je i aktivni endokrini organ koji luči različite vrste molekula koje djeluju na udaljene organe. Raspodijeljeno je u dva odjeljka, subkutano masno tkivo i visceralno masno tkivo. Postoje dvije vrste masnog tkiva, bijelo masno tkivo (obično ili žuto) građeno od stanica koje u svojoj citoplazmi sadrže jednu veliku kapljicu žute masti, te smeđe masno tkivo građeno od stanica koje sadrže brojne kapljice masti i mnogo smeđih mitohondrija.



Slika 1. Smeđe masno tkivo – (lijevo) i bijelo masno tkivo – (desno)

Preuzeto s: http://www.medscape.com/viewarticle/833189 8.5.2017

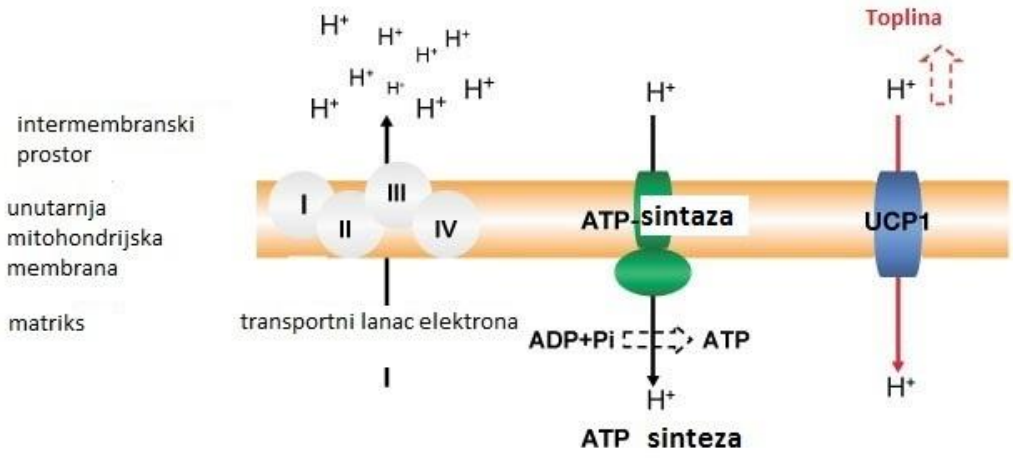
3.2.1. Bijelo (unilokularno) masno tkivo

Boja bijelog masnog tkiva varira ovisno o prehrani od bijele do tamnožute, a potječe od karotenoida raspršenih u masnim kapljicama. Nalazi se po čitavom tijelu, osim u vjeđama, penisu, mošnjama i čitavoj uški, osim resice. Raspodjela i gustoća masnog tkiva ovisi o dobi i spolu. U novorođenčeta je ono jednoliko raspodjeljeno po cijelom tijelu, te tijekom razvoja na nekim dijelovima nestaje, a na drugima se nakuplja, jer njegovu raspodjelu reguliraju spolni hormoni i hormoni nadbubrežne žiljezde. Masno tkivo je bogato vaskularizirano, omjer volumen krvi prema volumenu citoplazme veći je u masnom tkivu nego u poprečnoprugastom mišiću. Masti do masnog tkiva dolaze u obliku lipoproteina vrlo male gustoće (VLDL), odnosno hilomikronima nastalima u crijevnom epitelu. Hidroliziraju sedjelovanjem lipoprotein-lipaze na površini stjenke krvnih kapilara masnog tkiva. Slobodne masne kiseline ulaze u adipocite aktivnim transportom i slobodnom difuzijom, te reagiraju s glicerofosfatom pa nastaju trigliceridi koji međusobno formiraju kapljice. Masno tkivo ima i

sekrecijsku ulogu. Sintetizira molekule koje se transportiraju krvlju i djeluju na udaljene organe, a o njima će biti rečeno u daljnjem tekstu.

3.2.2. Smeđe (multilokularno) masno tkivo

Smeđa boja ovog tkiva posljedica je prisutnosti brojnih krvnih kapilara i mitohondrija koji sadrže obojene citokrome. Ono se za razliku od bijelog masnog tkiva nalazi samo u ograničenim predjelima tijela. Obilno je u životinja koje spavaju zimski san te se pogrešno naziva hibernacijskom žlijezdom. Simpatička stimulacija smeđe masti dovodi do oslobađanja velike količine topline. U tim stanicama se procesi oksidacije u respiracijskom lancu odvijaju neovisno o fosforilaciji ADP-a, što znači da mitohondriji sintetiziraju vrlo malo ATP-a, pa se sva energija oslobođena procesima oksidacije odmah pretvara u toplinu. Takav mehanizam omogućuje transmembranski protein termogenin koji omogućuje povratni protok protona koji su prošli u međumembranski prostor, bez prolaska kroz sustav ATP-sintetaze. Zato se energija stvorena protokom protona ne koristi za sintezu ATP-a nego se oslobađa kao toplina (slika 2.). U novorođenčeta smeđe masno tkivo čini 2-5% ukupne tjelesne mase, dok ga kod odraslih gotovo i nema.



Slika 2. Položaj i uloga termogenina (UCP1, uncoupling protein 1) u membrani mitohondrija,

Preuzeto s: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302012000400001 8.5.2017

3.3. Masno tkivo kao endokrini organ

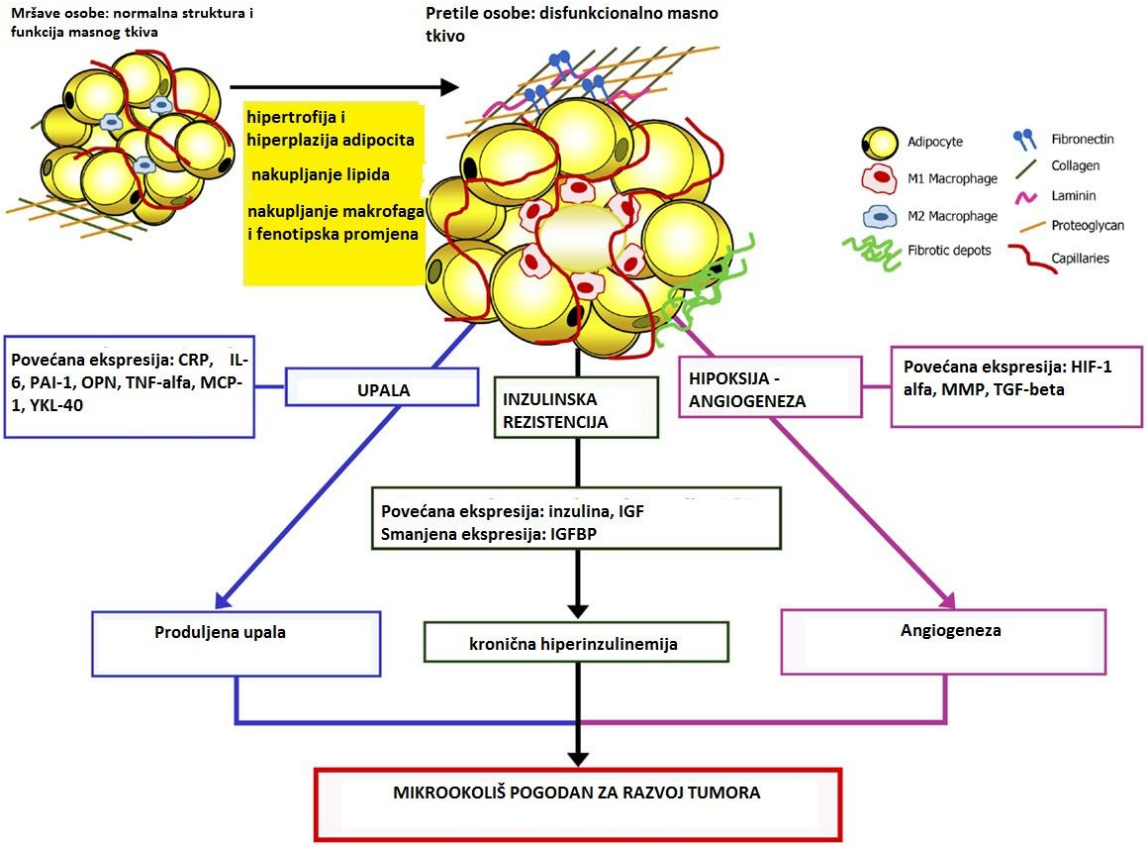
Visceralno masno tkivo promatra se kao izrazito aktivni endokrini organ koji sintetizira citokine i hormone koji se nazivaju adipokini ili adipocitokini. Oni utječu na funkciju okolnih i udaljenih organa, kao i na samo masno tkivo. Ti citokini su: leptin, adiponektin, rezistin, interleukin 6 (IL-6), inhibitor plazminogen aktivatora (PAI-1), čimbenik nekroze tumora alfa (TNF alfa) i mnogi drugi [45, 46].

3.4. Patologija masnog tkiva

Visceralna pretilost može uzrokovati inzulinsku rezistenciju putem pojačanog odljeva slobodnih masnih kiselina, portalnom krvlju u jetru. U normalnim okolnostima, postprandijalni porast inzulina sprječava lipolizu, ali adipociti visceralnog masnog tkiva imaju

veću inzulinsku rezistenciju nego „obični“, potkožni adipociti. Velike količine slobodnih masnih kiselina iz adipocita potiču povećanu inzulinsku rezistenciju u jetri, povećanu proizvodnju glukoze u jetri, a time i hiperinzulinemiju. U jetri se zbog povećane otpornosti na učinke inzulina odvija pojačana biosinteza triglicerida koji nastaju iz dospjelih slobodnih masnih kiselina (tzv. portalna hipoteza). Boden i kolege [47] su 1991.godine dokazali teoriju da povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina smanjuje inzulinom stimulirani unos glukoze u stanice. Uočeno je da je poremećen unos glukoze u stanicu, poradi visoke koncentracije slobodnih masnih kiselina, posljedica poremećene signalizacije na inzulinskim receptorima. Hipertrigliceridemija potiče pojačano stvaranje VLDL čiji su glavni sastojak trigliceridi, a čestice VLDL-a se onda u krvotoku hidrolizom triglicerida djelovanjem lipoprotein-lipaze prevode u lipoproteine male gustoće (LDL). LDL čestice koje nastaju, zbog većeg udjela triglicerida, su manje i gušće nego LDL čestice u osoba koje nemaju visceralnu pretilost i metabolički sindrom. Protein prijenosnik estera kolesterola razmjenjuje kolesterol iz HDL čestica za trigliceride iz VLDL-a i LDL-a, te tako nastaju HDL-čestice bogate trigliceridima. Takve HDL čestice su male i guste, te se zbog toga lakše kataboliziraju, što u konačnici dovodi do smanjenja koncentracije HDL-kolesterola u serumu [48]. Upalni citokini pak imaju važnu ulogu u nastanku inzulinske rezistencije. TNF-alfa koji se luči iz visceralnog masnog tkiva i makrofaga, stimulira IL-6 koji potiče stvaranje reaktanata akutne faze kao što su C-reaktivni protein (CRP), fibrinogen i PAI 1. Endotelne stanice luče vazokonstrikcijske i vazodilatacijske čimbenike, aktivatore i inhibitore rasta koji reguliraju migraciju, rast i proliferaciju glatkih mišićnih stanica, te procese koagulacije i fibrinolize, a kada se normalna funkcija endotela ošteti započinje proces ateroskleroze i aterotromboze, koji također doprinosi razvoju inzulinske rezistencije . Zbog pojačanog lučenja slobodnih masnih kiselina iz adipocita visceralnog masnog tkiva smanjuje se i funkcija beta-stanica gušterače, te je smanjena sposobnost lučenja izulina, jer masne kiseline dovode do kratkotrajnog pojačanog

lučenja inzulina, a nakon toga dugoročnog oštećenja beta-stanica. Kada nastane inzulinska rezistencija, pojačana lipoliza u masnom tkivu oslobađa masne kiseline koje onda negativno utječu na tkiva osjetljiva na inzulin, poglavito mišiće i jetru. Sve to dovodi do metaboličkih poremećaja koji su u podlozi dijabetesa tipa 2.



Slika 3. Proupalni citokini visceralnog masnog tkiva i njihov učinak.

Preuzeto s http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2014.00065/full 8.5.2017

CRP, C-reactive protein; HIF-1α, hypoxia-inducible factor-1α; IGF, insulin growth factor; IGFBP, insulin-like growth factor-binding protein; IL, interleukin; MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1; MMP, matrix metalloproteinase; OPN, osteopontin; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; TGF-β, transforming growth factor β; TNF-α, tumor necrosis factor α; YKL-40, chitinase-3-like protein

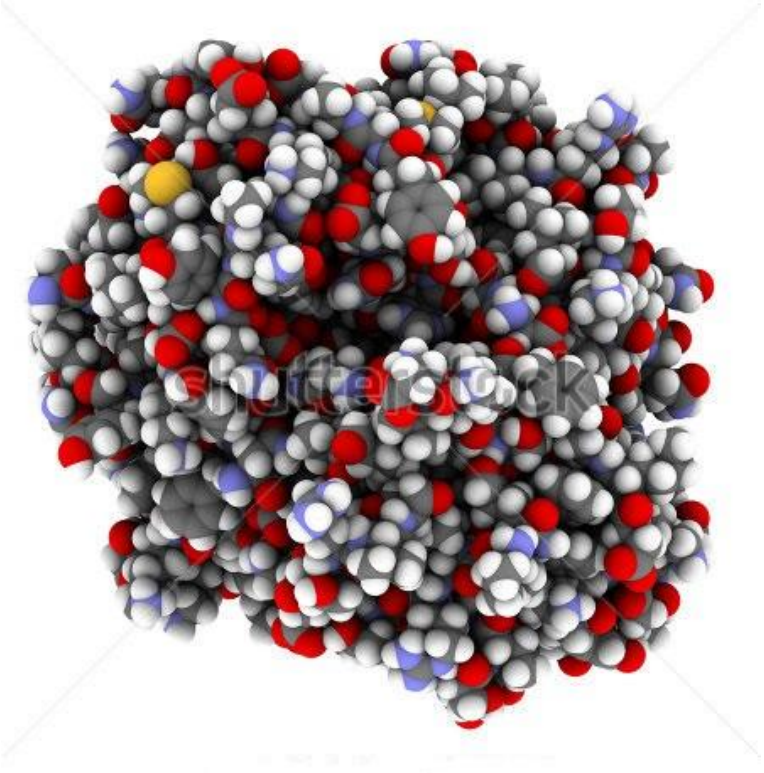
4. POVEZANOST METABOLIČKOG SINDROMA I VISCERALNE PRETILOSTI

4.1. Visceralna pretilost

Glavni uzrok debljine je prekomjerno konzumiranje hrane i nepridržavanje zdravog načina prehrane, što naposlijetku najčešće dovodi i do razvoja šećerne bolesti, dislipidemije i arterijske hipertenzije. Pri tome je jako važan i tjelesni raspored masnog tkiva. Postoji fiziološka razlika između muškaraca i žena u nakupljanju masnog tkiva, na trbuhu kod muškaraca, odnosno na bokovima kod žena. Upravo je trbušna pretilost i višak visceralnog masnog tkiva rizik za kardiovaskularno oboljenje. Visceralna pretilost direktno se povezuje s poremećenim metabolizmom glukoze i lipida, inzulinskom rezistencijom, povećanim rizikom za maligno oboljenje kolona, prostate i dojke, produženim hospitalizacijama, infektivnim i neinfektivnim komplikacijama te povećanom smrtnosti. Budući da žene imaju veći udio masnog tkiva u ukupnoj tjelesnoj masi nego muškarci, odnosno da je udio masnog tkiva u žena jednak udjelu masti u pretilog muškarca, a žene su zaštićenije od kardiovaskularnih bolesti tijekom reproduktivne dobi, nameće se pitanje je li razlika u riziku oboljenja povezana s lokacijom nakupljanja tkiva – bokovi-trbuh. Vague je bio prvi znanstvenik koji je koncem petog desetljeća prošlog stoljeća opisao koncept visoko rizične pretilosti, vezane uz raspodjelu masnog tkiva [49].

4.2. Adiponektin

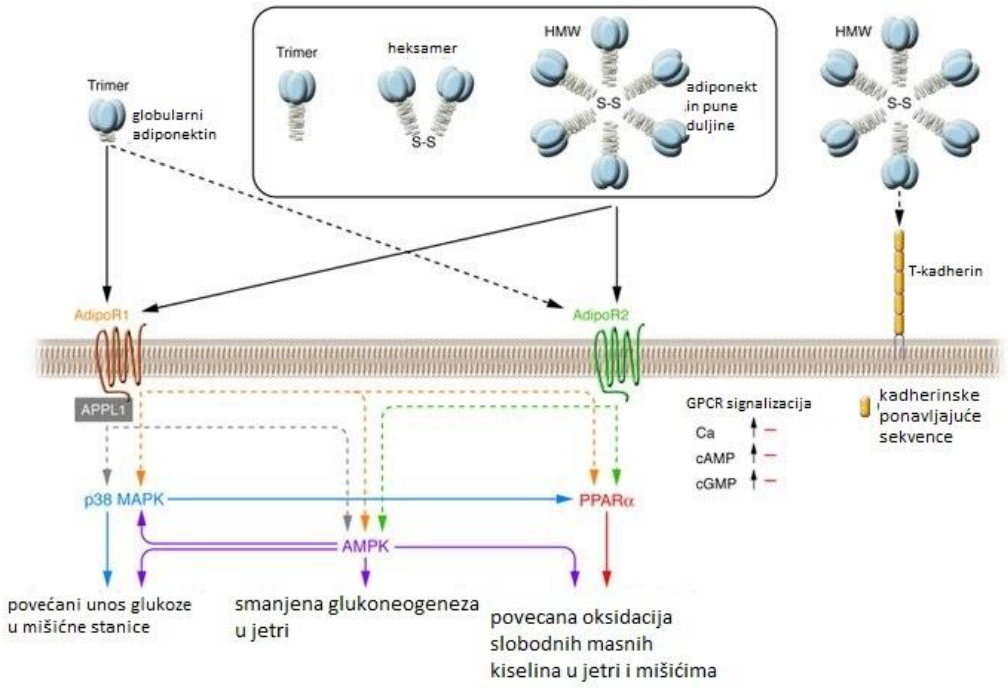
Adiponektin je polipeptid nalik kolagenu, dugačak 224 aminokiselina, produkt gena apM1, a luče ga stanice masnog tkiva. Proteklog desetljeća iz temelja su izmjenjene spoznaje o masnom tkivu [50, 51]. Grupa autora sa Sveučilišta iz Osake, Japan, prvi su izolirali produkt apM1 gena i nazvali ga adiponektin [52]. On se u ljudskom serumu nalazi u tri puta većim koncentracijama nego većina drugih hormona, a može biti u tri oblika: trimer male molekulske mase, heksamer srednje molekulske mase i kompleks velike molekulske mase (HMW). Žene fiziološki imajuviše vrijednosti serumskog adiponektina nego muškarci.



Slika 4. Trodimenzionalni prikaz molekule adiponektina. Preuzeto s https://www.shutterstock.com/search/adiponectin 8.5.2017

Adiponektin svoj učinak ostvaruje preko dva tipa adiponektinskih receptora: AdipoR1 i AdipoR2. Vezanjem na receptore adipoR1 dolazi do pojačane oksidacije masnih kiselina u mišićima i smanjenja količine triglicerida u mišićnim stanicama.

Vezanjem na adipoR2, adiponektin smanjuje stvaranje glukoze u jetri, pojačava oksidaciju masnih kiselina, smanjuje taloženje triglicerida i pojačava stvaranje HDL čestica.



Slika 5. Receptori adiponektina Preuzeto s: https://www.jci.org/articles/view/29126/figure/3 8.5.2017

Iscrtkana linija između globularnog adiponektina i AdipoR2 označava mali afinitet vezanja globularnog adiponektina za taj receptor. AdipoR1 i AdipoR2 aktiviraju signalne molekule PPAR alfa (peroxisome proliferator-activated receptor alpha), AMPK (AMP-activated protein kinase), i p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase), a njihova aktivacija povećava unos glukoze u stanicu i oksidaciju masnih kiselina. Supresija AMPK ili PPAR alfa smanjuje adiponektinom stimuliranu oksidaciju masnih kiselina i unos glukoze u stanicu, a liječenje adiponektinom smanjuje plazmatsku koncentraciju glukoze i glukoneogenezu u jetri. T-kadherin se može vezati za receptore adiponektina, ali ne pokazuje funkciju jer mu nedostaje unutarstanična domena.

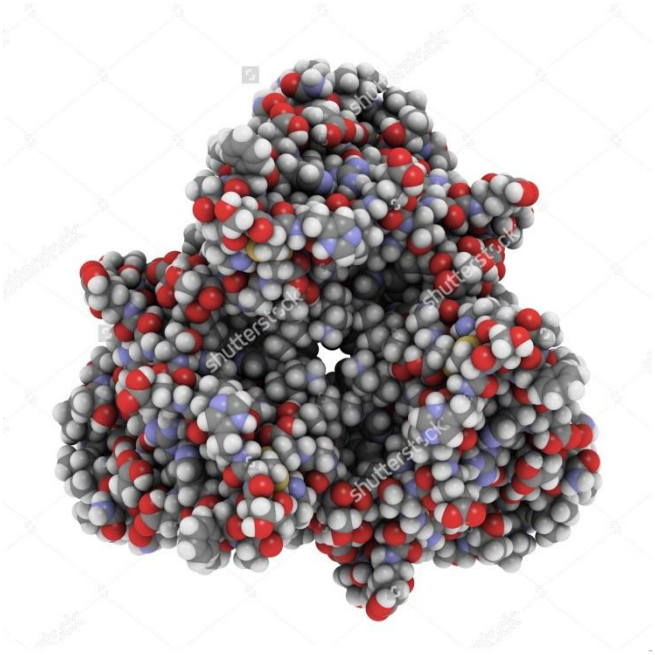
Serumska vrijednost adiponektina i količina masnog tkiva usko su povezani [53]. Napredovanjem visceralne pretilosti, adipociti visceralnog masnog tkiva ispunjeni trigliceridima luče sve manje adiponektina. Koji je razlog tome, još se ne zna, ali eksperimentalni modeli govore da je moguće da neki od adipokina suprimira lučenje adiponektina. Sumnja se na TNF-alfa, citokin kojeg luče adipociti, a djeluje kao snažan inhibitor promotorske aktivnosti adiponektina [54]. Povišene vrijednosti adiponektina nalaze se u osoba s tipom 1 dijabetesa i u bolesnika na terapiji agonistima PPAR-gama, a snižene vrijednosti kod osoba muškog spola, oboljelih od dijabetesa tipa 2 i inzulinske rezistencije, te u bolesnika s metaboličkim sindromom [55] , u stanjima s povišenim aldosteronom, lipidodistrofiji i u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima [56]. Adiponektin djeluje i kao protuupalni adipokin i na taj način ublažava endotelni odgovor supresijom proliferacije glatkih mišićnih stanica, te smanjuje inzulinsku rezistenciju. Postoje eksperimentalni dokazi o interakciji aldosterona i adiponektina. Prema izvješću Guo i suradnika [57] u dijabetičkog se miša, inhibicijom vezanja aldosterona na mineralokortikoidne receptore stanica masnog tkiva, mogu modulirati promjene vezane za povišenu tjelesnu masu i ekspresiju adiponektina. Postoji mogućnost interakcije RAAS i adiponektina u adipocitima, budući da adipociti imaju receptore za adiponektin (adpoR1) [58], mineralokortikoidni receptor i receptor za angiotenzin II. Receptori za adiponektin nalaze se i na stanicama korteksa nadbubrežne žlijezde i adenoma koji proizvode i luče aldosteron [59]. Postavlja se pitanje dovodi li blokada aldosterona lijekovima do porasta razine adiponektina i njegovog daljnjeg blagotvornog učinkaOčita je potencijalna opasnost hipoadiponektinemije uočena u bolesnika s metaboličkim sindromom, budući se pokazala kao neovisni čimbenik rizika za nastanak arterijske hipertenzije neovisno o dijabetesu i inzulinskoj rezistenciji [60], te je povezana sa svim komponentama metaboličkog sindroma [61]. Kim i suradnici [62] proveli su metaanalizu na 8220 hipertoničara i zaključili da se za svako povišenje serumskog adiponektina za 1 ug/mL, rizik od arterijske hipertenzije

smanjuje za 6%. Na povezanost hipoadiponektinemije i povišenog kardiovaskularnog rizika pokazuje nekoliko velikih longitudinalnih prospektivnih kliničkih pokusa, a jedan od njih je „Rancho Bernardo“ istraživanje u trajanju od 20 godina, kojim je praćeno 1500 stanovnika jednog grada u Kaliforniji, SAD, starosti 50 do 90 godina. Rezultati tog istraživanja pokazali su značajnu razliku u smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti između osoba s nižim vrijednostima adiponektina i onih s višim vrijednostima. Slijedom navedenog može se zaključiti kako su veće vrijednosti adiponektina povezane s manjim rizikom od razvitka ne-smrtonosnog infarkta miokarda što ukazuje na ulogu hipoadiponektinemije u kardiovaskularnom riziku [63]. Prema svemu iznesenom moglo bi se zaključiti da adiponektin ima protektivan učinak protiv kardiovaskularnih bolesti, no studije pokazuju da u bolesnika sa srčanim zatajenjem, koronarnom srčanom bolesti i kroničnim bubrežnim zatajenjem, visoke vrijednosti adiponektina predskazuju visok, a ne nizak mortalitet. To se naziva „paradoks adiponektina“ [64]. Kod starijih osoba visoke vrijednosti adiponektina prediktor su prvog kardiovaskularnog događaja, ali i nižeg rizika za nastanak šećerne bolesti [65]. Postoji nekoliko teorija koje objašnjavaju paradoks adiponektina. Kod bolesnika s bubrežnim zatajenjem poremećena je eliminacija adiponektina pa su povišene njegove vrijednosti, a time i sveukupni mortalitet od kardiovaskularnih bolesti. Isto tako postoji i mogućnost rezistencije perifernih tkiva na adiponektin. Treća teorija navodi da subklinička vaskularna bolest i ishemija dovode do kompenzatornog porasta adiponektina. Veća koncentracija adiponektina koja poboljšava inzulinsku osjetljivost i povisuje koncentraciju slobodnih masnih kiselina djeluje kao protuuteg metaboličkom i vaskularnom stresu [66] , te se iz tog razloga adiponektin smatra „dobrim momkom“ i da je njegova uloga prvenstveno zaštitnička, a da su povišene vrijednosti u kroničnim stanjima sekundarna pojava. Razina adiponektina u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega je dva do tri puta viša nego u osoba s normalnom bubrežnom funkcijom, te unatoč antidijabetičnim, protuupalnim i anti aterogenim učincima adiponektina,

ti bolesnici imaju inzulinsku rezistenciju, sistemsku upalu i ubrzanu aterogenezu. Martinez i suradnici [67] su pokazali da uremija rezultira pojačanom regulacijom receptora AdipoR1 ali i povećanom rezistencijom na razini receptora.

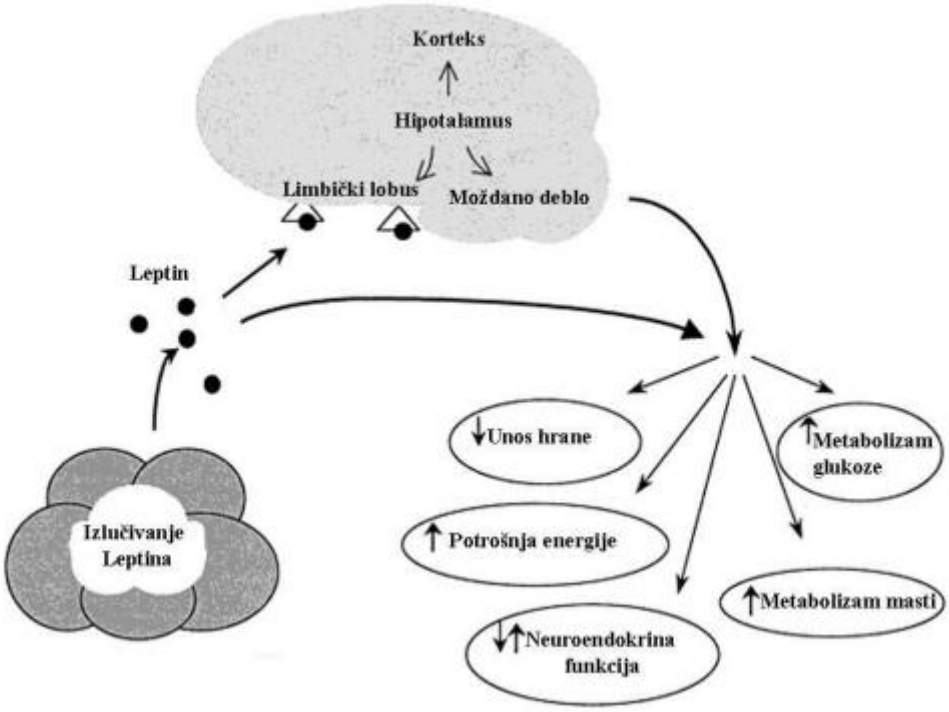
4.3. Leptin

Leptin je peptidni hormon građen od 167 aminokiselina, ukupne veličine 16 kDa. Prvi ga spominje Friedman 1994. godine [68]. Leptin luče stanice masnog tkiva i, iako se prije smatralo da je efektorsko mjesto samo u hipotalamusu [69], danas se zna da leptin djeluje po čitavom tijelu i postiže pleiotropne učinke djelujući na neuroendokrini i imunološki sustav i energetsku homeostazu, smanjuje apetit i povisuje potrošnju energije [70].



Slika 6. Trodimenzionalni model molekule leptina. Preuzeto s: https://www.shutterstock.com/image-illustration/leptin-satiety-hormone-molecule-chemical-structure-102806123 8.5.2017

Dokazan je njegov učinak na stanice hematopoeze, jetre, gušterače, hondrocite i njegov utjecaj na tjelesni rast [71], a osim masnih stanica luče ga stanice želudca, crijeva, posteljice i testisa, stoga je jasno da leptin ima širok raspon djelovanja, na endokrinološke procese, rast i centralne učinke kao aktivacija simpatikusa. (slika 7.)

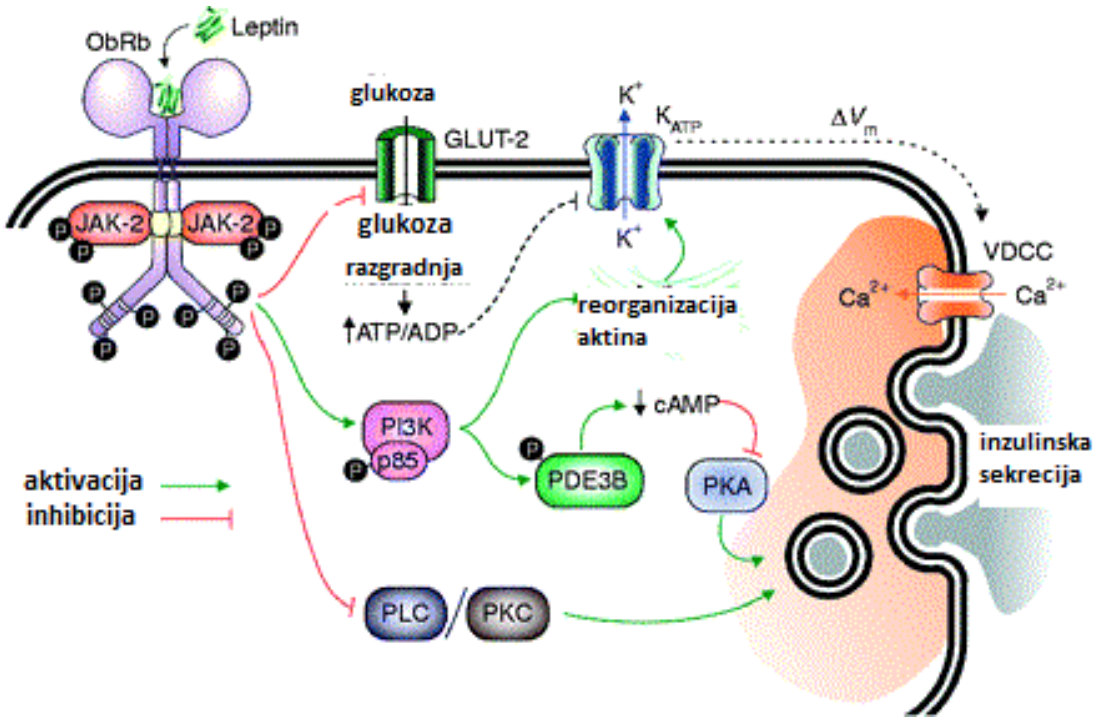


Slika 7. Shematski prikaz djelovanja leptina

Postoji nekoliko izo-oblika leptinskih receptora koji se razlikuju po duljini unutarstaničnih domena. To su receptor dulje domene preko kojeg leptin postiže centralne učinke (OB-Rb/OB-RL), te receptor kraće domene preko kojeg se postižu učinci na periferna tkiva (OB-Ra, c, d,e OB-RS). Leptin je signalizator mozgu o zalihama masnog tkiva, te je proporcionalno masi masnog tkiva u pretilih osoba koncentracija serumskog leptina uglavnom povećana. Njegovo lučenje je smanjeno za vrijeme gladovanja [72], a taj proces je pod utjecajem inzulina, glukokortikoida i TNF-alfa koji se također sintetizira u adipocitima [73].

Hipoteza o leptinskoj rezistenciji slična je onoj o inzulinskoj, a objašnjava visoke koncentracije leptina u pretilih osoba.

Kada postoji leptinska rezistencija učinak leptina na osjet gladi se gubi, ali ostaje utjecaj na bubreg i time na retenciju soli. Rezultati korejske studije Yuna i suradnika [74] pokazali su da je u osoba s metaboličkim sindromom koncentracija leptina povećana čak i neovisno o tome jesu li pretili ili ne. Oni leptin smatraju mogućim zamjenskim biljegom uspješnog liječenja bolesnika s metaboličkim sindromom. Nadalje leptin suprimira otpuštanje neuropeptida Y (NPY) iz hipotalamusa. Neuropeptid Y je snažan stimulator unosa hrane, inhibitor termogeneze putem smeđeg masnog tkiva i uzrokuje povećanje koncentracije inzulina u plazmi. Leptin svojim djelovanjem na ekspresiju neuropeptida Y smanjuje unos hrane, pojačava termogenezu i smanjuje masu masnog tkiva [75]. Sekreciju leptina povećavaju tjelesna aktivnost i dijete bogate ugljikohidratima [76]. Niske razine leptina koje su uzrokovane nedostatkom ili destrukcijom masnog tkiva povezane su s hipertrigliceridemijom i inzulinskom rezistencijom, a bolesnici s urođenim nedostatkom leptina i modeli eksperimentalnih životinja pretili su od rođenja i imaju niz endokrinoloških abnormalnosti.



Slika 8. Učinak leptina na sekreciju inzulina.Preuzeto s: http://jme.endocrinology-journals.org/content/49/1/R9.figures-only 8.5.2017

Glukoza u citosol ulazi preko GLUT-2 (glucose transporter 2) transportera, te se njenom razgradnjom u mitohondrijima povećava omjer ATP/ADP. Taj porast uzrokuje zatvaranje K_{ATP} kanala, što dovodi do depolariacije stanične membrane i aktivacije VDCC (voltage-dependent calcium channels) kanala, te povećanja unutarstanične koncentracije kalcija što će potaknuti egzocitozu inzulina. Leptin inhibira unos glukoze putem GLUT-2 transportera, te tako prekida put koji dovodi do lučenja inzulina. Leptin također aktivira i o PI3K (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase) ovisnu reorganizaciju aktinskog citoskeleta, dovodeći tako do otvaranja K_{ATP} kanala i hiperpolarizacije stanične membrane. PLC/PKC - phospholipase C/protein kinase C, PDE3B - phosphodiesterase

4.4. Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

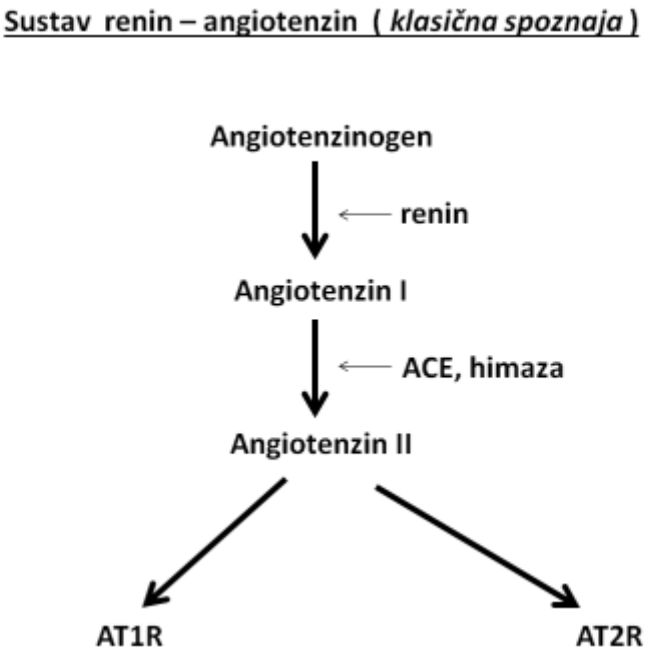
Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS) je hormonski sustav koji regulira promet tekućine i elektrolita. Osim što djeluje cirkulacijski, u posljednje vrijeme mu se pridaje i značenje parakrino/autokrinog sustava na razini tkiva, a taj lokalni sustav djeluje neovisno o sistemskoj cirkulaciji [77, 78, 79]. Dokazana je funkcija tkivnog RAAS sustava u mozgu, srcu, bubrezima, perifernim krvnim žilama, fibroblastima, makrofazima, reproduktivnim organima, u retini u cilijarnom tijelu oka [3, 80, 81].

Angiotenzin II stvoren lokalno, može djelovati autokrino i parakrino, odnosno veže se na receptore za angiotenzin II istih onih stanica koje su ga izlučile ili susjednih stanica.Govori se i o postojanju intracelularnog – intrakrinog RAAS sustava čije komponente imaju biološki učinak bez izlučivanja u izvanstanični sustav [82, 83,84] .

4.4.1. Aldosteron

Aldosteron je najvažniji mineralokortikoid kojeg luče stanice *zone glomeruloze* kore nadbubrežne žlijezde, a glavna uloga mu je održavanje volumena izvanstanične tekućine, čuvanjem natrija. Posljednjih gotovo 20 godina aldosteron se smatra glavnim efektorom

patološki podražene osovine RAAS u oboljelih od metaboličkog sindroma.Na smanjen volumen cirkulirajuće tekućine reagiraju jukstaglomerularne stanice bubrega, koje luče renin u periferni krvotok, a on djeluje na angiotenzinogen pri čemu nastaje dekapeptid angiotenzin I. Angiotenzin-konvertaza koja se nalazi u plućima cijepa angiotenzin I i nastaje oktapeptid angiotenzin II - (slika 9.).

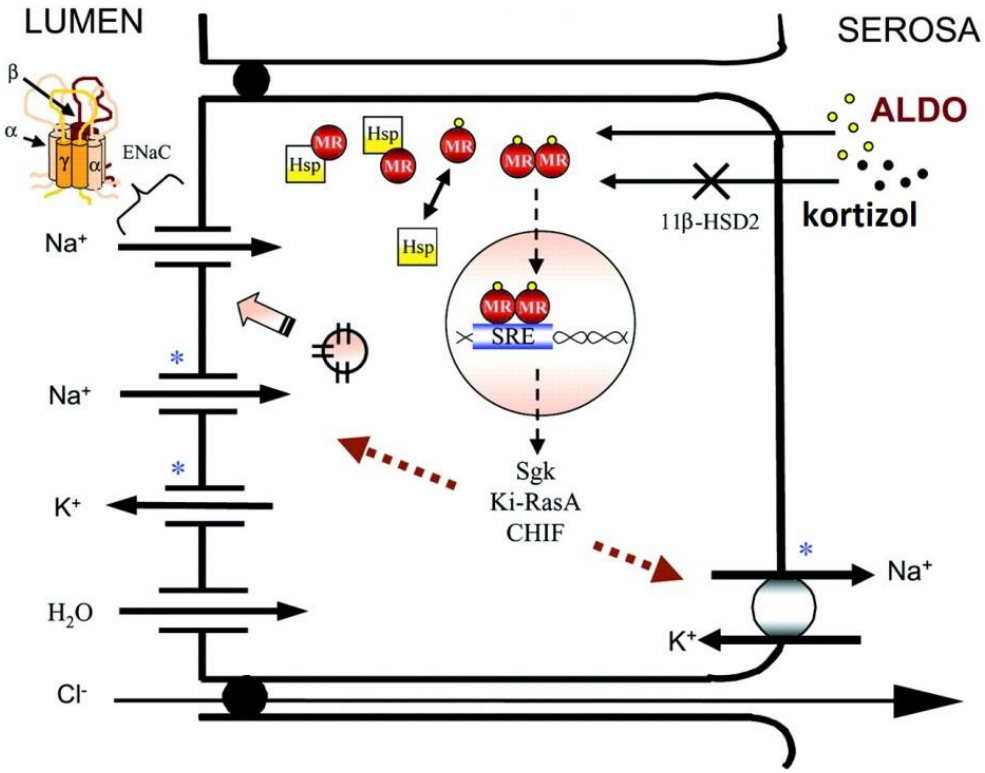


Slika 9. Formiranje angiotenzina II

Angiotenzin II je snažan vazokonstriktor koji se veže za membranske receptore glomeruloze što dovodi do stvaranja drugih glasnika, kalcija i produkata fosfatidil inozitola. Protein-kinaza C prelazi u plazmatsku membranu i aktivira se. Aldosteron uzrokuje promjene u transkripciji stvaranjem kompleksa s mineralokortikoidnim receptorom u ciljnim stanicama i to ponajprije u bubregu. U stanicama sabirnih i završnih dijelova distalnih zavijenih kanalića bubrega

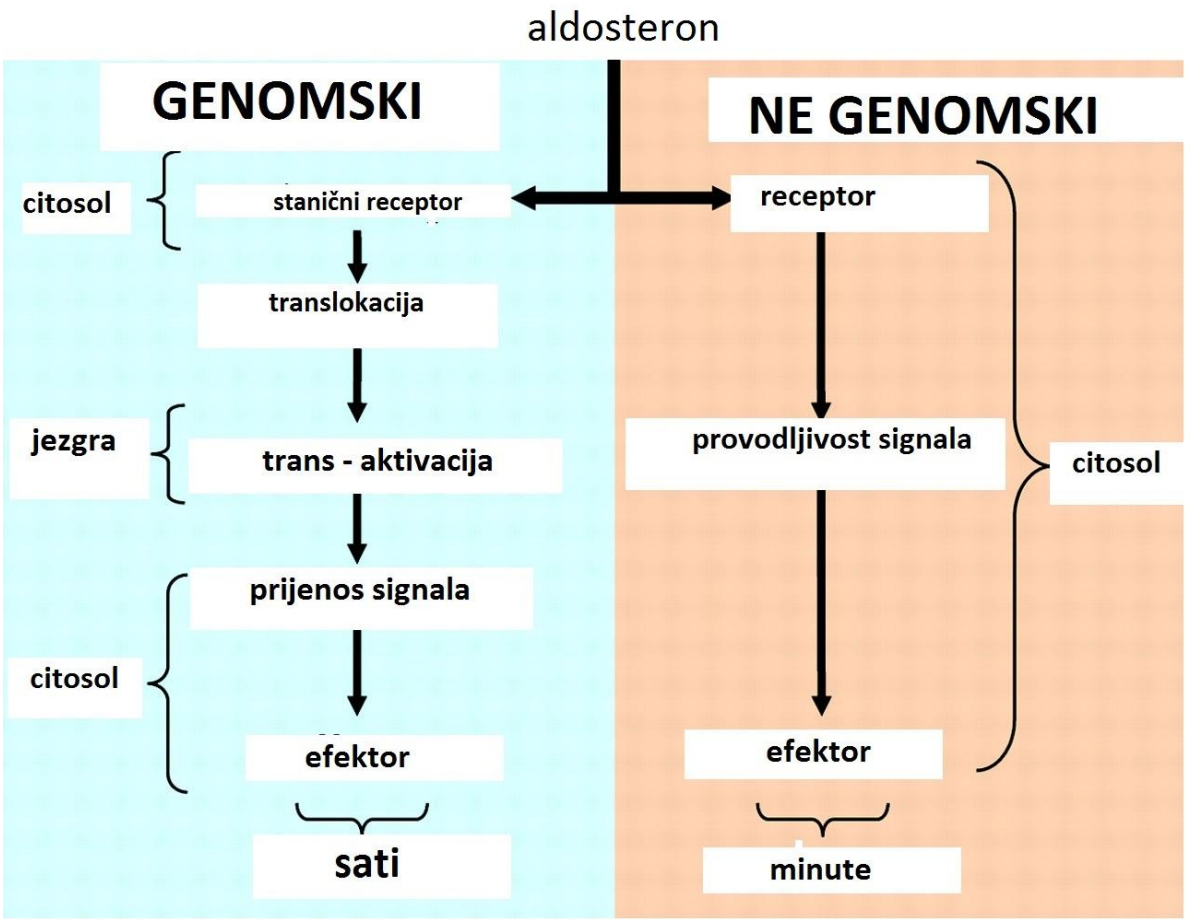
aldosteron svojim djelovanjem potiče aktivnu resorpciju natrija iz tubularne tekućine, te aktivno izlučivanje kalija iz tubularnih stanica u tubularnu tekućinu [85]. (slika 10.).Razlikuju se genomski i negenomski učinci aldosterona. Genomski, kojima se danas ne dajena važnosti kao prije, uključuju aktivaciju jezgrinih receptora i transkripciju gena, tenegenomski, koji se danas ističu , brži su, uključuju različite kinaze i fosforilaze, a rezultat njihovog djelovanja je povišen oksidacijski stres, upala, fibroza, interferiranje s unutarstaničnim

signaliziranjem i utjecaj na funkciju endotela.(slika 11.).



Slika 10. Mehanizam djelovanja aldosterona

Preuzeto s: http://advan.physiology.org/content/26/1/8 8.5.2017

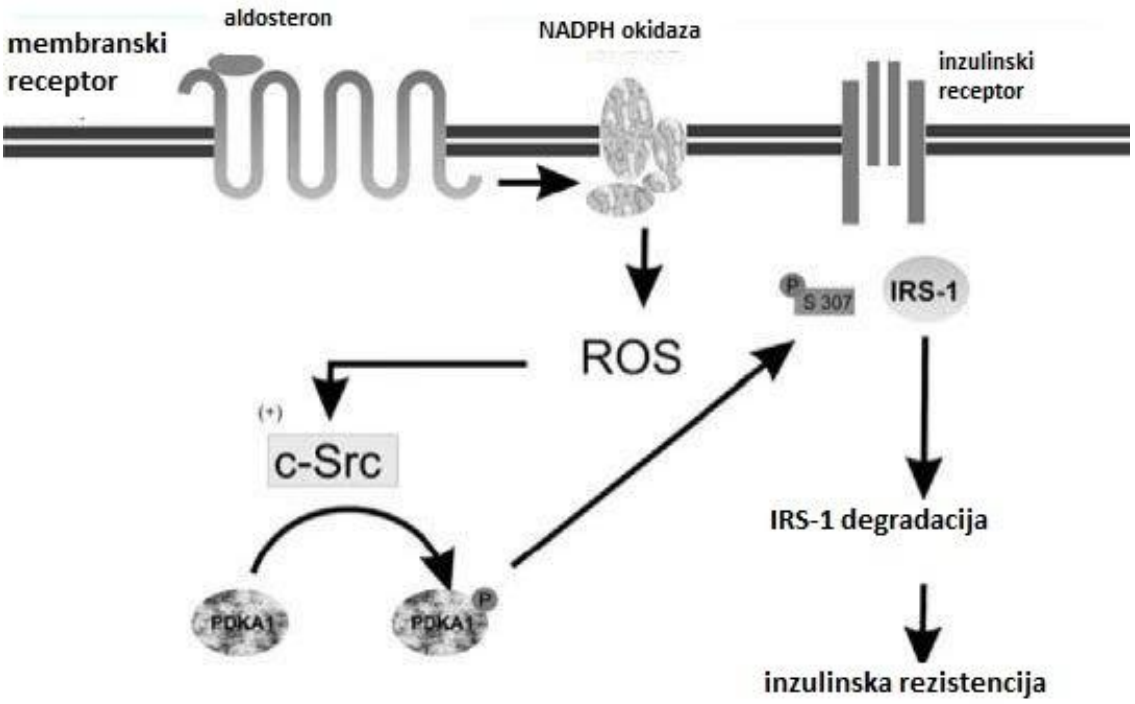


Slika 11. Genomski i negenomski učinci aldosterona Preuzeto s: http://advan.physiology.org/content/26/1/8 8.5.2017

Kod prekomjerne konzumacije kuhinjske soli svi ovi učinci su dodatno naglašeni, kao što je slučaj kod pretilih osoba, u svijetu ali, i u Hrvatskoj. Rezultat toga je oštećenje ciljnih organa: srca, bubrega, gušterače ali i mozga i krvotvornih stanica [12, 86, 87].

U bubregu aldosteron dovodi do oštećenja podocita a time i do nastanka proteinurije. Osim toga potiče upalu i fibrozu, te proliferaciju mezangijskih stanica [88, 89]. Ako se farmakološki blokira učinak aldosterona u bubregu, doći će do regresije proteinurije [90], a i dopovećanog preživljavanja nakon kardiovaskularnog incidenta, što je dokazano velikim studijama RALES [91] i EPHESUS [92]. Eksperimentalni podaci pokazuju da aldosteron stimulira inhibitor plazminogen aktivatora (PAI-1), transformirajući čimbenik rasta beta 1 i reaktivne

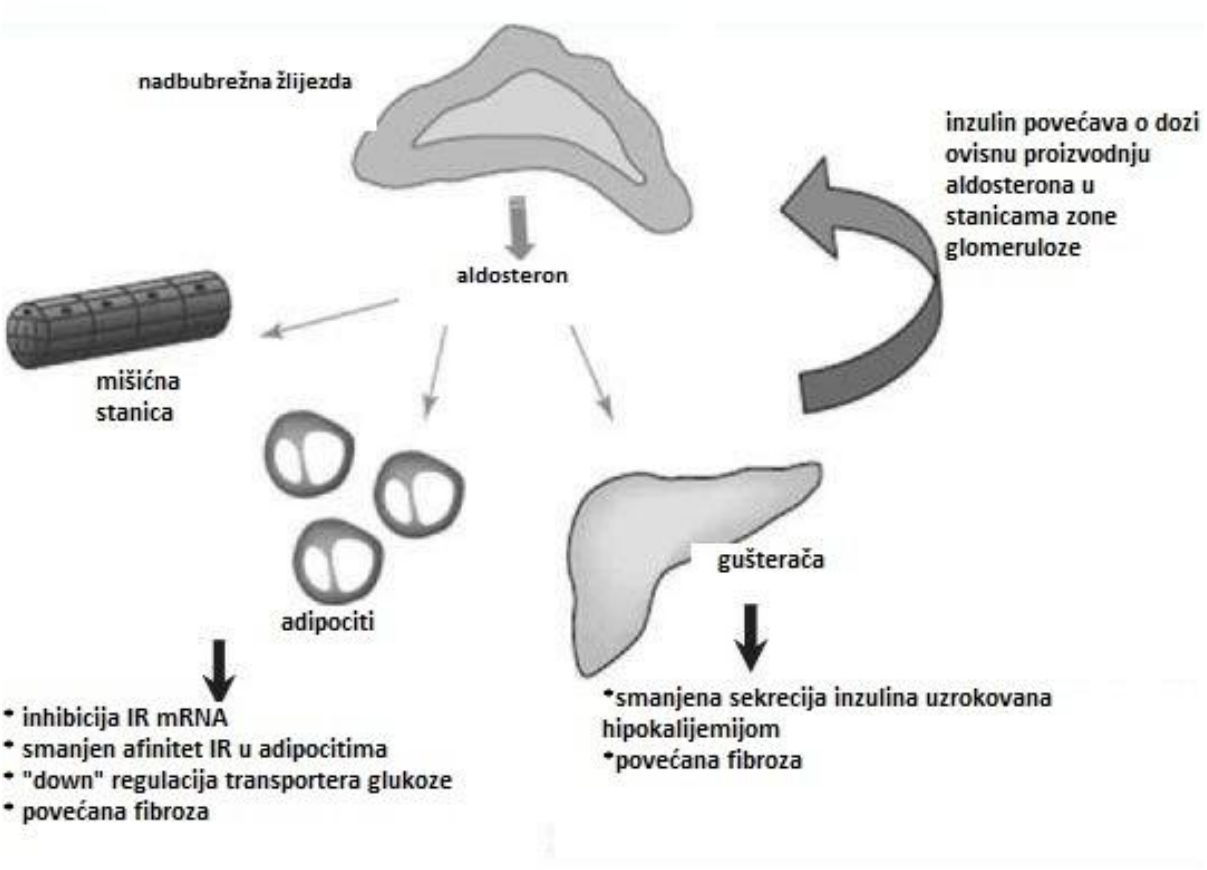
oblike kisika (ROS) [93]. Djeluje aritmogeno na srce jer dovodi do upale i fibroze i time do smetnji provođenja, a farmakološkom blokadom taj se učinak smanjuje [94]. Može se zaključiti da aldosteron svojim učincima na inzulinsku rezistenciju, oksidacijski stres, zadržavanje natrija i volumno preopterećenje, pojačanu aktivnost simpatikusa, te povišenjem razina slobodnih masnih kiselina, upalnih citokina i adipokina, značajno doprinosi razvoju metaboličkog sindroma[95, 96]. Učincima aldosterona može se objasniti jedan od dva predložena mehanizma nastanka inzulinske rezistencije. Aldosteron se veže na mineralokortikoidne receptore stanica gušterače, mišića i jetre, aktivira NADPH-oksidazu i potiče stvaranje toksičnih radikala kisika (ROS), što aktivira kaskadu fosforilaza i kinaza koje fosforiliraju unutarstaničnu domenu inzulinskog receptora i čine ga insuficijentnim. (slika 12.).



Slika 12. Potencijalni mehanizam nastanka inzulinske rezistencije

Preuzeto s: http://www.medscape.com/viewarticle/705887 8.5.2017

U gušterači potiče upalu i fibrozu što dovodi do disfunkcije tog organa, dok na periferiji dolazi u interakciju s GLUT 2 i GLUT 4 kanalima stanica jetre i mišića koji unoseglukozu u stanicu te moduliraju sekreciju inzulina. Sve će to u konačnici dovesti dorazvoja inzulinske rezistencije i hiperglikemije.



Slika 13. Učinci aldosterona na metabolizam glukoze

Preuzeto s: http://www.medscape.com/viewarticle/705887 8.5.2017

Potencijalni drugi mehanizam za razvoj inzulinske rezistencije u osoba oboljelih od metaboličkog sindroma je vezan uz adipokin TNF-alfa koji se luči iz adipocita, a lučenje je pojačano kod osoba s metaboličkim sindromom. Inzulinska rezistencija se razvija zbog

njegove interakcije sa inzulinskim signalnim putem, a osim toga on suprimira i djelovanje adiponektina, adipocitokina koji pospješuje provodljivost inzulinskog signalnog puta.

Inzulinska rezistencija se razvija zbog disbalansa adipocitokina, a taj disbalans nastaje kao posljedica diferencijacije adipocita koji zbog djelovanja angiotenzina II počinju lučiti adipokine u različitom omjeru. Čak i djelovanje samog angiotenzin II pospješuje inzulinsku rezistenciju jer je on aktivator toksičnih radikala kisika (ROS). Posljedično inzulinskoj rezistenciji razvija se hiperinzulinemija koja potiče tkivni RAAS što dalje dovodi do sinteze angiotenzina II i aldosterona. Inzulin i IGF-1 pozitivno utječu na stanični rast, a time i na hiperplaziju fibroblasta i glatkih mišićnih stanica [97, 98], što u konačnici dovodi do fibroze ciljnih organa, hipertrofije, zadebljanja intime medije, rasta i destabilizacije aterosklerotskog plaka, a u konačnici do kardiovaskularnog incidenta.

5. POTENCIJALNE IMPLIKACIJE U KLINIČKOJ PRAKSI

Inhibicija RAA sustava pomoću inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitora) i blokatora angiotenzinskih receptora intenzivno se istražuje kao mogućnost liječenja posljedica pretilosti i hipertenzije, kongestivnog zatajenja srca, bolesti koronarnih arterija i kronične bubrežne bolesti, te se preporuča kao prevencija kardiovaskularne bolesti i nefropatije u bolesnika s diabetesom tipa II. Također neke studije pokazuju povoljni učinak inhibicije RAAS na inzulinsku rezistenciju i homeostazu glukoze. Smatra se da je to posljedica poboljšanog unosa glukoze u stanicu inducirano inzulinom, veće koncentracije dušikovog oksida, smanjenja upale te povišene razine bradikinina. Primjerice blokada mineralokortikoidnih receptora antagonistom aldosterona za rezultat ima poboljšanu kliničku sliku bolesnika sa srčanim popuštanjem što je i ustanovljeno RALES (Randomized Aldactone

Evaluation Study) i EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) studijama. Učinak blokade mineralokortikoidnih receptora na inzulinsku rezistenciju i homeostazu glukoze tek treba razjasniti. Eksperimenti na transgeničnim miševima pokazali su sniženu aktivnost NADPH oksidaze i smanjen oksidativni stres, povezan s poboljšanim unosom glukoze u stanicu i smanjenjem inzulinske rezistencije u skeletnim mišićima [99]. Međutim, neke kliničke studije ne slažu se s izloženim eksperimentalnim rezultatima. Nedavna randomizirana, dvostruko slijepa studija rađena na 42 normotenzivna pacijenta oboljela od diabetesa tipa II u trajanju od jednog mjeseca pokazala je značajno povišene razine glikiranog hemoglobina A1c i koncentracija angiotenzina II u pacijenata liječenih spironolaktonom u odnosu na one kojima je davan placebo. Također se smatra da je spironolakton pogoršao funkciju endotela tih pacijenata [99]. Postoji nekoliko razlika između kliničkih i eksperimentalnih istraživanja. Pacijenti u studijama imali su visoke razine angiotenzina II koji je povezan s inzulinskom rezistencijom i poremećenom homeostazom glukoze. Osim toga blokada mineralokortikoidnih receptora povezana je s povećanom koncentracijom kortizola, a budući da mineralokortikoidi i glukokortikoidi imaju slične afinitete za mineralokortikoidne receptore, moguće je da je takva blokada smanjila klirens kortizola i time dovela do smanjenog djelovanja inzulina u skeletnim mišićima, masnom tkivu, jetri i srcu, opće inzulinske rezistencije i poremećene homeostaze glukoze. Glukokortikoidi mogu uzrokovati inzlinsku rezistenciju povećanjem slobodnih masnih kiselina, smanjenjem unosa glukoze u stanicu i oštećenjem inzulinskih receptora. Veće kliničke studije na većem broju ispitanika trebale bi dati odgovor na pitanje ima li koristi od blokade aldosterona u osoba s metaboličkim sindromom.

6. ZAKLJUČAK

Brojna istraživanja usmjerena su na povezanost pojačane aktivnosti RAAS sustava i inzulinske rezistencije u bolesnika s metaboličkim sindromom. Podaci pokazuju aktivnu ulogu angiotenzina II i aldosterona u patogenezi inzulinske rezistencije. Smatra se da ključnu ulogu u poremećajima inzulinske signalizacije i progresiji endotelne disfunkcije ima pojačan oksidativni stres, pokrenut osovinom RAAS - NADPH-oksidaza, putem mineralokortikoidnih receptora. To na poslijetku doprinosi razvoju hipertenzije, ateroskleroze, kardiovaskularnih bolesti i kronične bubrežne bolesti.

U ovom diplomskom radu iznesene su recentne spoznaje o povezanosti pretilosti visceralnog tipa i patogeneze metaboličkog sindroma. To je izrazito bitno jer je prevalencija rizičnih čimbenika koji sačinjavaju metabolički sindrom u porastu kako u Hrvatskoj tako i u svijetu. Masno tkivo nije samo rezervoar masti već ima karakteristike endokrinog organa lučeći adipokine (leptin, adiponektin, TNF-alfa) uključujući i komponente RAAS. Sve to pogoduje perpetuiranju metaboličkog poremećaja što na poslijetku kao posljedicu ima povećan pobol i smrtnost od kardiovaskularnih bolesti. Blokada aldosterona u osoba s metaboličkim sindromom postavlja se kao opcija, no to će biti potrebno dokazati u istraživanjima koja slijede.

7. ZAHVALE

Veliko Hvala mentoru doc. dr. sc Ivanu Pećinu na predloženoj temi, velikoj pomoći i svim savjetima pri izradi ovog diplomskog rada. Zahvaljujem se i prof. dr. sc. Ivančici Delaš i akademiku Željku Reineru.

8. POPIS LITERATURE

1. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285(19): 2486-97.

2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International AtherosclerosisSociety; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009; 120(16):1640-5.

3. Dostal DE. The cardiac renin-angiotensin system: novel signaling mechanisms relatedto cardiac growth and function. Regul Pept. 2000; 91(1-3): 1-11.

4. Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006; 8(12): 887-93.

5. Cooper R, McFarlane-Anderson N, Bennett FI, Wilks R, Puras A, Tewksbury D, et al. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. J Hum Hypertens. 1997; 11(2): 107-11.

6. Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM, Campbell WB, Nithipatikom K. Epoxy-ketoderivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. Hypertension. 2004; 43(2): 358-63.

7. Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(2): 454-9.

8. Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. N Engl J Med. 1965; 273(21): 1135-43.97

9. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension.Ann Intern Med. 2009; 150(11): 776-83.

10. Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S, et al. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. J Hypertens. 2009; 27(3): 441-51.

11. Brown NJ. Aldosterone and vascular inflammation. Hypertension. 2008; 51(2): 161-7.

12. Fujita T. Mineralocorticoid receptors, salt-sensitive hypertension, and metabolic syndrome. Hypertension. 2010; 55(4): 813-8.

13. Matrozova J, Steichen O, Amar L, Zacharieva S, Jeunemaitre X, Plouin PF. Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism: a controlled cros sectional study. Hypertension. 2009; 53(4): 605-10.

14. Bauersachs J, Heck M, Fraccarollo D, Hildemann SK, Ertl G, Wehling M, et al. Addition of spironolactone to angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure improves endothelial vasomotor dysfunction: role of vascular superoxide anion formation and endothelial nitric oxide synthase expression. J Am Coll Cardiol. 2002; 39(2): 351-8.

15. Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. J Atheroscler Thromb. 2010; 17(4): 332-41.

16. Vachharajani V, Granger DN. Adipose tissue: a motor for the inflammation associated with obesity. IUBMB Life. 2009; 61(4): 424-30.

17. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs), Fact sheet no. 317, September 2011.

18. Muller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. Eur Heart J. 2008; 29(10): 1316-26.

19. Law M, Wald N. Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation. BMJ. 1999; 318(7196): 1471-1480

20. Kahn HA, Dawber TR. The development of coronary heart disease in relation tobsequential biennial measures of cholesterol in the Framingham study. J Chronic Dis. 1966; 19(5): 611-20.

21. Lorber D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr Obes. 2014; 7: 169-83.

22. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Br J Clin Pharmacol. 1999; 48(5): 643-8.

23. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988; 37(12): 1595-607.

24. Kaski JC, Russo G. Cardiac syndrome X: an overview. Hosp Pract (1995). 2000 Feb 15;35(2):75-6, 79-82, 85-8 passim.

25. Zimmet P, KG MMA, Serrano Rios M. [A new international diabetes federation worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results]. Rev Esp Cardiol. 2005; 58(12): 1371-6.

26. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. BMC Med. 2011; 9: 48.

27. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008; 28(4): 629-36.

28. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. Adults. Diabetes Care. 2004; 27(10): 2444-9.

29. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. Pediatrics. 2005; 116(2): 473-80.

30. Pecin I, Samovojska R, Heinrich B, Zeljkovic-Vrkic T, Laganovic M, Jelakovic B. Hypertension, overweight and obesity in adolescents: the CRO-KOP study. Coll Antropol. 2013; 37(3): 761. - 764.

31. B. Jelaković, T. Željković–Vrkić, I. Pećin, Ž. Dika, A. Jovanović, D. Podobnik, T. Šmuc, D. Gamberger, K. Katić, M. Kašner, D. Kuzmanić Arterijska hipertenzija u Hrvatskoj. Rezultati EU–UH studije Acta Med Croatica. 2007; 61(3)

32. Nakamura T, Tsubono Y, Kameda-Takemura K, Funahashi T, Yamashita S, Hisamichi S, et al. Magnitude of sustained multiple risk factors for ischemic heart disease in Japanese employees: a case-control study. Jpn Circ J. 2001; 65(1): 11-7.

33. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolicsyndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010; 56(14): 1113-32.

34. Kjeldsen SE, Naditch-Brule L, Perlini S, Zidek W, Farsang C. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey. J Hypertens. 2008; 26(10): 2064-70.

35. Nashar K, Egan BM. Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives. Diabetes Metab Syndr Obes. 2014; 7: 421-35.

36. Ding EL, Smit LA, Hu FB. The metabolic syndrome as a cluster of risk factors: is the whole greater than the sum of its parts?: comment on "The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis". Arch Intern Med. 2010; 170(5): 484-5.

37. Tota-Maharaj R, Defilippis AP, Blumenthal RS, Blaha MJ. A practical approach to the metabolic syndrome: review of current concepts and management. Curr Opin Cardiol. 2010; 25(5): 502-12.

38. Sowers JR, Whaley-Connell A, Hayden MR. The Role of Overweight and Obesity in the Cardiorenal Syndrome. Cardiorenal Med. 2011; 1(1): 5-12.

39. Pećin, Ivan (2015) Aldosteron u metaboličkom sindromu. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

40. Milanović SM, Ivanković D, Uhernik AI, Fister K, Peternel R, Vuletić S. Obesity-- new threat to Croatian longevity. Coll Antropol. 2012; 36 Suppl 1: 113-6.

41. Milanović SM, Uhernik AI, Dzakula A, Brborović O, Poljicanin T, Fister K, et al. The CroHort study: cardiovascular behavioral risk factors in adults, school children and adolescents, hospitalized coronary heart disease patients, and cardio rehabilitation groups in Croatia. Coll Antropol. 2012; 36 Suppl 1: 265-8.

42. Jelaković B, Premužić V, Skupnjak B, Reiner Ž. Kuhinjska sol - skriveni otrov u svakodnevnoj hrani. Liječ Vjesn 2009;131:146-54.

43. Camhi SM, Katzmarzyk PT. Differences in body composition between metabolically healthy obese and metabolically abnormal obese adults. Int J Obes (Lond). 2014; 38(8): 1142-5.

44. Stokholm KH, Nielsen PE, Quaade F. Correlation between initial blood pressure and blood pressure decrease after weight loss: A study in patients with jejunoileal bypass versus medical treatment for morbid obesity. Int J Obes. 1982; 6(3): 307-12.

45. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. Obesity (Silver Spring). 2006; 14 Suppl 5: 242S-9S.

46. Standeven KF, Hess K, Carter AM, Rice GI, Cordell PA, Balmforth AJ, et al. Neprilysin, obesity and the metabolic syndrome. Int J Obes (Lond). 2011; 35(8): 1031-40.

47. Boden, G. (2017). Obesity and Free Fatty Acids. Dostupno na https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2596919/

48. Reiner Z, Maric Z. [Serumski lipoproteini: karakteristike i metabolizam]. Lijec Vjesn. 1979; 101(2): 81-7.

49. Vague, J. La differenciation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obesite. Presse Med. 1947;55:339–340.

50. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. Diabetes. 2006; 55(6): 1537-45.

51. Flynn C, Bakris GL. Interaction between Adiponectin and Aldosterone. Cardiorenal Med. 2011; 1(2): 96-101.

52. Arita Y1, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. 1999 ;257(1):79-83.

53. Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, Tuzcu A, Atmaca S, Arikan S. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? J Endocrinol Invest. 2007; 30(3): 210-4.

54. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. Biochem Biophys Res Commun. 2001; 288(5): 1102-7.

55. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, Takefuji S, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26(4): 871-6.

56. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; 23(1): 85-9.

57. Guo C, Ricchiuti V, Lian BQ, Yao TM, Coutinho P, Romero JR, et al. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines. Circulation. 2008; 117(17): 2253-61.

58. Rasmussen MS, Lihn AS, Pedersen SB, Bruun JM, Rasmussen M, Richelsen B. Adiponectin receptors in human adipose tissue: effects of obesity, weight loss, and fat depots. Obesity (Silver Spring). 2006; 14(1): 28-35.

59. Rossi GP, Sticchi D, Giuliani L, Bernante P, Zavattiero S, Pessina AC, et al. Adiponectin receptor expression in the human adrenal cortex and aldosterone-producing adenomas. Int J Mol Med. 2006; 17(6): 975-80.

60. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. Hypertension. 2004; 43(6): 1318-23.

61. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. Circ J. 2004; 68(11): 975-81.

62. Kim DH, Kim C, Ding EL, Townsend MK, Lipsitz LA. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. Hypertension. 2013; 62(1): 27- 32.103

63. Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, Langenberg C. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study. Am J Epidemiol. 2007; 165(2): 164-74.

64. Sattar N, Nelson SM. Adiponectin, diabetes, and coronary heart disease in older persons: unraveling the paradox. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(9): 3299-301.

65. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. Arch Intern Med. 2007; 167(14): 1510-7.

66. McEntegart MB, Awede B, Petrie MC, Sattar N, Dunn FG, MacFarlane NG, et al. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide. Eur Heart J. 2007; 28(7): 829-35.

67. Martinez Cantarin MP, Keith SW, Waldman SA, Falkner B. Adiponectin receptor and adiponectin signaling in human tissue among patients with end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29(12): 2268-77.

68. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. Nutr Rev. 1998; 56(2 Pt 2): s38-46; discussion s54-75.

69. Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, Kuo J, Fitzgerald S. Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension. Braz J Med Biol Res. 2000; 33(6): 605-18.

70. Procaccini C, Jirillo E, Matarese G. Leptin as an immunomodulator. Mol Aspects Med. 2012; 33(1): 35-45.

71. Considine RV CJ. Pleiotropic cellular effects of leptin. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 1999; 6: 163-9.

72. Gautron L, Elmquist JK. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. J Clin Invest. 2011; 121(6): 2087-93.104

73. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E, et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. Diabetes. 1996; 45(10): 1435-8.

74. Yun JE, Kimm H, Jo J, Jee SH. Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese and nonobese Korean populations. Metabolism. 2010; 59(3): 424-9.

75. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. Nature. 1995; 377(6549): 530-2.

76. Fox C EJ, Nicolson M. Plasma leptin concentrations in Pima Indians living in drastically different environments. Diabetes Care 1997; 22(413-417).

77. Engeli S, Negrel R, Sharma AM. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. Hypertension. 2000; 35(6): 1270-7.

78. Muller DN, Bohlender J, Hilgers KF, Dragun D, Costerousse O, Menard J, et al. Vascular angiotensin-converting enzyme expression regulates local angiotensin II. Hypertension. 1997; 29(1 Pt 1): 98-104.101

79. Johnston CI. Franz Volhard Lecture. Renin-angiotensin system: a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control. J Hypertens Suppl. 1992; 10(7): S13-26.

80. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. Hypertension. 2002; 39(2 Pt 2): 316-22.

81. Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. Circ Res. 1998; 83(12): 1182-91.

82. Dell'Italia LJ, Meng QC, Balcells E, Wei CC, Palmer R, Hageman GR, et al. Compartmentalization of angiotensin II generation in the dog heart. Evidence for independent mechanisms in intravascular and interstitial spaces. J Clin Invest. 1997; 100(2): 253-8.

83. Thethi T, Kamiyama M, Kobori H. The link between the renin-angiotensin-aldosterone system and renal injury in obesity and the metabolic syndrome. Curr Hypertens Rep. 2012; 14(2): 160-9.

84. Ho JT, Keogh JB, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Lewis JG, Clifton PM, et al. Moderate weight loss reduces renin and aldosterone but does not influence basal or stimulated pituitary-adrenal axis function. Horm Metab Res. 2007; 39(9): 694-9.

85. Briet M, Schiffrin EL. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. Nat Rev Nephrol. 2010; 6(5): 261-73.

86. Schmidt BM, Sammer U, Fleischmann I, Schlaich M, Delles C, Schmieder RE. Rapid nongenomic effects of aldosterone on the renal vasculature in humans. Hypertension. 2006; 47(4): 650-5.

87. Ando K, Fujita T. Pathophysiology of salt sensitivity hypertension. Ann Med. 2012; 44 Suppl 1: S119-26.

88. Whaley-Connell A, Habibi J, Wei Y, Gutweiler A, Jellison J, Wiedmeyer CE, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates glomerular filtration barrier remodeling in the transgenic Ren2 rat. Am J Physiol Renal Physiol. 2009; 296(5): F1013-22.

89. Whaley-Connell AT, Habibi J, Nistala R, DeMarco VG, Pulakat L, Hayden MR, et al. Mineralocorticoid receptor-dependent proximal tubule injury is mediated by a redox-sensitive mTOR/S6K1 pathway. Am J Nephrol. 2012; 35(1): 90-100.

90. Saklayen MG, Gyebi LK, Tasosa J, Yap J. Effects of additive therapy with spironolactone on proteinuria in diabetic patients already on ACE inhibitor or ARB therapy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. J Investig Med. 2008; 56(4): 714-9.

91. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999; 341(10): 709-17.

92. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003; 348(14): 1309-21.

93. Sowers JR. Metabolic risk factors and renal disease. Kidney Int. 2007; 71(8): 719-20.

94. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Szczepanik-Osadnik H, Mysiak A, O'MooreSullivan T, Marwick TH. A randomized study of the beneficial effects of aldosteroneantagonism on LV function, structure, and fibrosis markers in metabolic syndrome. JACC Cardiovasc Imaging. 2011; 4(12): 1239-49.

95. Lastra-Lastra G, Sowers JR, Restrepo-Erazo K, Manrique-Acevedo C, LastraGonzalez G. Role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: an update. ClinEndocrinol (Oxf). 2009; 71(1): 1-6.

96. Stiefel P, Vallejo-Vaz AJ, Garcia Morillo S, Villar J. Role of the Renin-Angiotensin system and aldosterone on cardiometabolic syndrome. Int J Hypertens. 2011; 2011: 685238.

97. Kamide K, Hori MT, Zhu JH, Takagawa Y, Barrett JD, Eggena P, et al. Insulin and insulin-like growth factor-I promotes angiotensinogen production and growth in vascular smooth muscle cells. J Hypertens. 2000; 18(8): 1051-6.

98. Kamide K. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Metabolic Syndrome and Obesity-related Hypertension. Curr Hypertens Rev. 2014.

99. http://www.medscape.com/viewarticle/705887_1

9. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 10. lipnja 1991. u Zagrebu gdje i živim. Pohađao sam osnovnu školu „Kralja Tomislava“. Maturirao sam 2010. godine u X gimnaziji „Ivana Supeka“ u Zagrebu te iste godine upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.