

Masno tkivo kao endokrini organ

Purgarić, Anja

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:801801>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-15**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Anja Purgarić

Masno tkivo kao endokrini organ

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Nevene Krnić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

SAŽETAK	1
SUMMARY	1
1. UVOD	1
2. MORFOLOGIJA I FIZIOLOGIJA MASNOG TKIVA.....	2
2.1. Bijelo masno tkivo	3
2.1.1. Fiziologija bijelog masnog tkiva.....	3
2.1.2. Visceralno masno tkivo	4
2.1.3. Potkožno masno tkivo	5
2.2. Smeđe masno tkivo	6
2.2.1. Fiziologija smeđeg masnog tkiva	7
2.3. <i>Beige</i> masno tkivo.....	8
3. MASNO TKIVO KAO ENDOKRINI ORGAN	9
3.1. Adipokini i biološki aktivne tvari koje luči masno tkivo.....	9
3.1.1. Leptin	10
3.1.2. Adiponektin	12
3.1.3. Spolni hormoni	14
3.1.4. Ostali adipokini koje luči masno tkivo.....	15
4. PATOLOGIJA MASNOG TKIVA U DJEČJOJ DOBI.....	16
4.1. Pretilost u dječjoj dobi	16
4.2. Lipodistrofije u dječjoj dobi.....	18
5. ENDOKRINI UTJECAJ MASNOG TKIVA NA RAST, RAZVOJ I METABOLIZAM DJETETA	21
5.1. Rast	21
5.1.1. Fiziologija rasta u visinu	21
5.1.2. Rast u visinu u pretile djece	21
5.2. Pubertet	24
5.2.1. Fiziologija inicijacije puberteta.....	24
5.2.2. Pubertet u pretile djece	24
5.2.2.1. Pubertet u pretilih djevojčica.....	25
5.2.2.2. Pubertet u pretilih dječaka	27
5.3. Metabolički poremećaji	29
5.3.1. Inzulinska rezistencija i dijabetes melitus tip 2	29
5.3.2. Metabolički sindrom.....	32
5.3.3. Nealkoholna masna bolest jetre	34
6. ZAKLJUČAK.....	35
7. ZAHVALE.....	36
8. POPIS LITERATURE	37
9. ŽIVOTOPIS	46

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ADP, adenzin difosfat

ATP, adenzin trifosfat

FGF, čimbenik rasta fibroblasta (engl. *fibroblast growth factor*)

FSH, folikulostimulirajući hormon

GnRH, gonadotropin-oslobađajući hormon

HAART, vrlo djelotvorno antiretroviralno liječenje (engl. *highly active antiretroviral therapy*)

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

HIV, virus humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*)

HMW, visoka molekulska masa (engl. *high molecular weight*)

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

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

IL, interleukin

ITM, indeks tjelesne mase

KNDy, kipeptin-nerokinin B-dinorfin

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

LH, luteinizirajući hormon

LMW, niska molekulska masa (engl. *low molecular weight*)

MCP, monocitni kemoatraktantni protein (engl. *monocyte chemoattractant protein*)

M-CSF, čimbenik stimulacije kolonije makrofaga

MIF, čimbenik inhibitora migracije

miRNA, mikro ribonukleinska kiselina

MMW, srednja molekulska masa (engl. *moderate molecular weight*)

NAFLD, nealkoholna masna bolest jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*)

NASH, nealkoholni steatohepatitis (engl. *non-alcoholic steatohepatitis*)

PAI-1, inhibitor plasminogen aktivatora 1

PCOS, sindrom policističnih jajnika (engl. *polycystic ovary syndrome*)

SŽS, središnji živčani sustav

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

UCP-1, protein termogenin (engl. *uncoupling protein 1*)

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

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

SAŽETAK

Masno tkivo kao endokrini organ

Anja Purgarić

Masno tkivo je visoko aktivan endokrini organ koji ima značajnu ulogu u regulaciji metabolizma i homeostaze energije. Osim što pohranjuje i oslobađa energiju u obliku masnih kiselina, masno tkivo sintetizira i luči biološki aktivne molekule adipokine. Adipokini sudjeluju u regulaciji apetita, metabolizma glukoze i lipida, upalnih procesa te osjetljivosti tkiva na inzulin. Glavna uloga adipokina leptina je regulacija unosa hrane i potrošnje energije, dok je adiponektin homeostatski faktor za regulaciju razine glukoze u krvi, metabolizma lipida i osjetljivosti tkiva na inzulin.

Prekomjerno nakupljanje ili nedovoljna količina masnog tkiva predstavljaju patološka stanja organizma. Pretilost je rezultat prekomjernog nakupljanja masnog tkiva i rastući je javnozdravstveni problem koji ima negativne posljedice na sve životne skupine, od dječje do odrasle dobi. Masno tkivo ima utjecaj na rast, razvoj, metabolizam i opće zdravlje djeteta. Adipokini doprinose ranijem početku puberteta u pretilih djevojčica i dječaka djelujući na hipotalamo-hipofiznu osovinu te utječu na ubrzan linearni rast u predpubertetskom razdoblju. Endokrini utjecaj masnog tkiva u pretiloj djece povezan je s inzulinskom rezistencijom, dijabetesom tipa 2 i metaboličkim sindrom. S druge strane, patološki nedostatak masnog tkiva dovodi do lipodistrofije, skupine rijetkih bolesti karakterizirane lipoatrofijom i ektopičnom akumulacijom masnog tkiva koja dovodi do inzulinske rezistencije, hiperlipidemije i bolesti jetre.

Razumijevanje složenih uloga masnog tkiva u pretilosti i lipodistrofiji kod djece ključno je za prevenciju, dijagnozu i liječenje hormonskih i metaboličkih poremećaja. Daljnja istraživanja pomoći će u identifikaciji novih terapijskih ciljeva usmjerenih na poboljšanje metaboličkog i cjelokupnog zdravlja djeteta i smanjenje rizika od raznih bolesti.

Ključne riječi: masno tkivo, adipokini, pretilost u djece, lipodistrofija

SUMMARY

Adipose tissue as an endocrine organ

Anja Purgarić

Adipose tissue is a highly active endocrine organ that plays a significant role in the regulation of metabolism and energy homeostasis. In addition to storing and releasing energy in the form of fatty acids, adipose tissue synthesizes and secretes biologically active molecules called adipokines. Adipokines participate in the regulation of appetite, glucose and lipid metabolism, inflammatory processes, and tissue sensitivity to insulin. The main role of the adipokine leptin is the regulation of food intake and energy expenditure, while adiponectin is a homeostatic factor necessary for the regulation of blood glucose levels, lipid metabolism and tissue sensitivity to insulin.

Excessive accumulation or insufficient amounts of adipose tissue represent pathological conditions in the body. Obesity is the result of excessive accumulation of adipose tissue and is a growing public health problem with negative consequences for all age groups, from childhood to adulthood. Adipose tissue has an impact on the growth, development, metabolism, and overall health of a child. Adipokines contribute to the earlier onset of puberty in obese girls and boys by acting on the hypothalamic-pituitary axis and influencing accelerated linear growth during the prepubertal period. The endocrine influence of adipose tissue in obese children is associated with insulin resistance, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. On the other hand, pathological deficiency of adipose tissue leads to lipodystrophy, a group of rare diseases characterized by lipoatrophy and ectopic accumulation of adipose tissue, resulting in insulin resistance, hyperlipidemia, and liver disease.

Understanding the complex roles of adipose tissue in obesity and lipodystrophy in children is essential for the prevention, diagnosis, and treatment of hormonal and metabolic disorders. Further research will help identify new therapeutic targets aimed at improving metabolic and overall health in children and reducing the risk of numerous diseases.

Key words: adipose tissue, adipokines, obesity in children, lipodystrophy

1. UVOD

Tradicionalno se masno tkivo smatra običnim vezivom smještenim između organa i pasivnim mjestom pohrane energije u obliku masti. Danas je već dobro poznato da je masno tkivo kompleksan, esencijalan i visoko metabolički aktivan organ. Otkriće prvog adipokina, leptina, dalo je znanstvenicima i liječnicima potpuno novi pogled na ulogu masnog tkiva u organizmu i endokrinom sustavu čovjeka. Prepoznavanje masnog tkiva kao endokrinog organa koji luči adipokine i hormone koji utječu na energetske homeostazu tijela doprinosi još boljem razumijevanju patofiziologije i potencijalnih terapijskih mjera liječenja pretilosti. U 21. stoljeću susrećemo se s pandemijom pretilosti i u odrasloj i u dječjoj dobi, a njezina prevencija postaje glavni problem i zadaća javnozdravstvenih kampanja u zemljama u razvoju i razvijenim zemljama svijeta. Prevalencija pretilosti kontinuirano raste posljednja četiri desetljeća, a vjeruje se da će svoj vrhunac tek doseći, počevši u godinama nakon pandemije korona virusa, u kojoj je sedentarni način života nametnut kao životni stil. Pretilost je najvažniji rizični čimbenik za razvoj dijabetesa tipa 2, kardiovaskularnih bolesti, masne jetre i različitih malignih oboljenja. Iako se komorbiditeti pretilosti često vežu isključivo uz odraslu dob, ista patologija javlja se i u pedijatrijskoj populaciji. Dodatna važnost endokrinog utjecaja masnog tkiva i pretilosti u dječjoj dobi je utjecaj na rast, razvoj i na inicijaciju puberteta u djevojčica i dječaka zbog interakcije adipokina s centralnom endokrinom osovinom.

2. MORFOLOGIJA I FIZIOLOGIJA MASNOG TKIVA

Masno tkivo je dugo smatrano inertnim vezivnim tkivom koje ima ulogu pohrane energije i potpore drugih organa u tijelu čovjeka. Napretkom znanosti, medicine i provedbom istraživanja otkriveno je da masno tkivo ima ključnu ulogu u metabolizmu, kao i važnu ulogu u endokrinom i imunskom sustavu. Masno tkivo je organ s velikom metaboličkom i endokrinom aktivnosti koji luči adipokine, lipokine, peptide i biološki aktivne molekule važne za regulaciju metabolizma i energetske homeostazu organizma. Masno tkivo čini 20-28% tjelesne mase zdravog čovjeka, pri čemu udio varira ovisno o spolu i energetske statusu, a može doseći i do 80% u pretilih osoba (1). U dječjoj dobi udio masnog tkiva varira ovisno o starosti djeteta i spolu, a prosječno iznosi između 14,3% i 18% za dječake i između 16,7% i 20,5% za djevojčice (2). Masno tkivo je ujedno i najveće spremište energije u tijelu čovjeka. Ukoliko dođe do disbalansa između količine energije koja je unesena u tijelo putem hrane i količine potrošene energije, višak se pohranjuje u obliku masti. Masno tkivo pohranjuje energiju u obliku triglicerida, dok mišići i jetra pohranjuju energiju u obliku glikogena. Trigliceridi imaju manju gustoću od glikogena, a veću energetske vrijednost te je zato masno tkivo vrlo pogodno za skladištenje energije.

Masno tkivo je raspodijeljeno potkožno (subkutano) te oko organa pa se naziva visceralnim. Prema histološkim karakteristikama i fiziologiji razlikuju se tri vrste masnog tkiva: bijelo, smeđe i *beige (brute)* (3). U masnom tkivu prevladavaju masne stanice adipociti, te ga gradi i vezivna stroma, fibroblasti, krvne žile, krvne stanice i prekursori adipocita. U nekim patološkim stanjima dolazi do neprimjerenog gubitka masnog tkiva, poput lipodistrofija, dok u drugim dolazi do prekomjernog nakupljanja što dovodi do razvoja pretilosti, lipoma, ili lipedema. Ovisno o lokalizaciji i osobitostima masnog tkiva, različita je metabolička uloga i endokrina aktivnost tkiva.

2.1. Bijelo masno tkivo

Bijelo masno tkivo grade unilokularni adipociti (*Slika 1*). Boju tkivu daju karotenoidi raspršeni unutar masnih kapljica, te ovisno o prehrani može biti od bijele do tamnožute boje. Nalazi se u svim dijelovima tijela, osim u vjeđama, klitoris, penisu, mošnji i većem dijelu uške. Ovisno o dobi i spolu pojedinca tkivo je različito raspoređeno po tijelu. U novorođenčadi je ono raspoređeno jednoliko, ali tijekom razvoja, ovisno o djelovanju spolnih hormona i hormona nadbubrežne žlijezde, na nekim dijelovima nestaje, a na nekima se nakuplja. Tkivo je obilno vaskularizirano s velikim protokom krvi. Glavna funkcija masnog tkiva je pohrana energije u obliku masnih kapljica i endokrina komunikacija s drugim tkivima pomoću sintetiziranih adipokina, lipokina i hormona (4).

2.1.1. Fiziologija bijelog masnog tkiva

Masti do masnog tkiva dolaze u obliku lipoproteina vrlo male gustoće (VLDL) sintetiziranih u jetri i hilomikrona nastalih u epitelu tankog crijeva (5). VLDL i hilomikroni se hidroliziraju na površini stijenke kapilara masnog tkiva djelovanjem lipoprotein-lipaze. Slobodne masne kiseline ulaze u adipocite pomoću slobodne difuzije i aktivnog transporta, pritom reagirajući s glicerolom čime nastaju trigliceridi formirani u lipidne kapljice (6). Lipolizu kontrolira simpatički živčani sustav kao i brojni hormoni, a jedan od važnijih hormona u kontroli lipogeneze i lipolize je inzulin (7,8). Negativna energetska bilanca u organizmu, primjerice uslijed gladovanja ili napora, uzrokuje niske razine inzulina, pri čemu dolazi do hormonski uvjetovane lipolize te razgradnje triglicerida na glicerol i slobodne masne kiseline (9). Oksidacijom slobodnih masnih kiselina dolazi do oslobađanja velikog dijela energije u obliku adenozin trifosfata (ATP-a). Ako pak postoji pozitivna energetska bilanca u

organizmu, pohranjuje se sve veća količina masti koja može dovesti do prekomjerne tjelesne mase ili pretilosti (10).

2.1.2. Visceralno masno tkivo

Visceralno masno tkivo okružuje organe poput jetre, gušterače, bubrega, crijeva, gonada i srca (11). Uloga visceralnog masnog tkiva je mehanička zaštita unutarnjih organa i sekrecija biološki aktivnih tvari. Visceralno masno tkivo sintetizira hormone, adipokine i lipokine koji sudjeluju u regulaciji metabolizma, homeostaze glukoze i koji uzrokuju kroničnu upalu organizma u pretilosti. Prekomjerno nakupljanje visceralnog masnog tkiva povećava rizik za razvoj brojnih bolesti, a najvažnije dijabetesa tipa 2, inzulinske rezistencije, metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti (12). Portalna teorija objašnjava da se svi metaboliti visceralnog masnog tkiva abdominalnog područja luče u portalnu venu, kojom pristižu do jetre i imaju značajan učinak na jetru i cjelokupni metabolizam (13). Dokazano je da je masa visceralnog masnog tkiva bolji prediktor za razvoj kroničnih bolesti nego indeks tjelesne mase (ITM) koji se vrlo često spominje u kontekstu debljine i bolesti (14), te da smanjenje visceralne pretilosti smanjuje rizik od razvoja kroničnih bolesti.

2.1.3. Potkožno masno tkivo

Potkožno masno tkivo gradi potkožno tkivo koje se naziva hipodermisom jer je dio donjeg sloja kože. Uloge potkožnog masnog tkiva jesu izolacija tijela od promjena temperature zbog slabog provođenja topline, pohrana energije i zaštita organa. Tkivo je aktivan dio endokrinog sustava tijela koji luči hormone i biološki aktivne molekule. Distribucija i debljina tkiva ovisi o spolu, dobnim skupinama, genetskom nasljeđu i stilu života. Normalna masa potkožnog masnog tkiva se ne povezuje s rizikom za razvoj komorbiditeta koji je prisutan kod prekomjernog nakupljanja visceralnog masnog tkiva, poput kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti ili razvoja karcinoma, a neke studije su dokazale protektivnu ulogu potkožnog masnog tkiva (15). Potkožno masno tkivo luči svoje metabolite u sistemsku cirkulaciju te je izravan negativan učinak na jetru znatno manji nego kod visceralnog masnog tkiva (13). Prekomjerno nakupljanje potkožnog masnog tkiva povećava rizik za razvoj komorbiditeta prisutnih u pretilosti.

2.2. Smeđe masno tkivo

Smeđe masno tkivo grade multilokularni adipociti s velikim brojem mitohondrija (*Slika 1*). Smeđa boja tkiva nastaje zbog prisutnosti mnoštva krvnih kapilara i obojenih citokroma u mitohondrijima (1). Ono se nalazi samo u određenim dijelovima tijela, ali ga kod odraslih gotovo i nema. U odraslih se smeđe masno tkivo nalazi češće u žena, nego u muškaraca i uglavnom je smješteno u regiji vrata i iznad ključne kosti (16). Smeđe masno tkivo se počinje formirati tijekom gestacije, a u najvećoj količini je prisutno u novorođenčadi gdje čini 2-5% tjelesne mase te je smješteno supraklavikularno, cervikalno, paravertebralno i perirenalno (16). Glavna funkcija smeđeg masnog tkiva kod novorođenčadi je *non-shivering* termogeneza (17). Ono ima ključnu ulogu u termoregulaciji organizma novorođenčeta koje nema razvijen mehanizam drhtanja za održavanje tjelesne temperature. Iako se dugo smatralo da nema ulogu u organizmu odrasle osobe, otkriveno je da smeđe masno tkivo utječe na regulaciju homeostaze glukoze i lipida te da se radi o endokrinom organu s velikom aktivnosti, koji sintetizira i luči batokine, različite signalne molekule koje utječu na metaboličke funkcije niza organa u tijelu. Kod izloženosti hladnoći smeđe masno tkivo inducira pohranu glukoze stimulacijom simpatičkog živčanog sustava i posredstvom učinka na razini inzulinskog receptora, a djeluje i na mobilizaciju lipida iz perifernih tkiva aktivacijom lipoprotein-lipaze. Posljednjih je godina smeđe masno tkivo, zbog svojih povoljnih metaboličkih učinaka, predmet iztraživanja kao mogući terapijski cilj za liječenje dijabetesa, metaboličkog sindroma i pretilosti.

Funkcija i masa smeđeg masnog tkiva opadaju starenjem. Razlozi za gubitak aktivnosti smeđeg masnog tkiva su smanjena funkcija mitohondrija, poremećen signalni put simpatičkog živčanog sustava i promjene u endokrinim signalima (16).

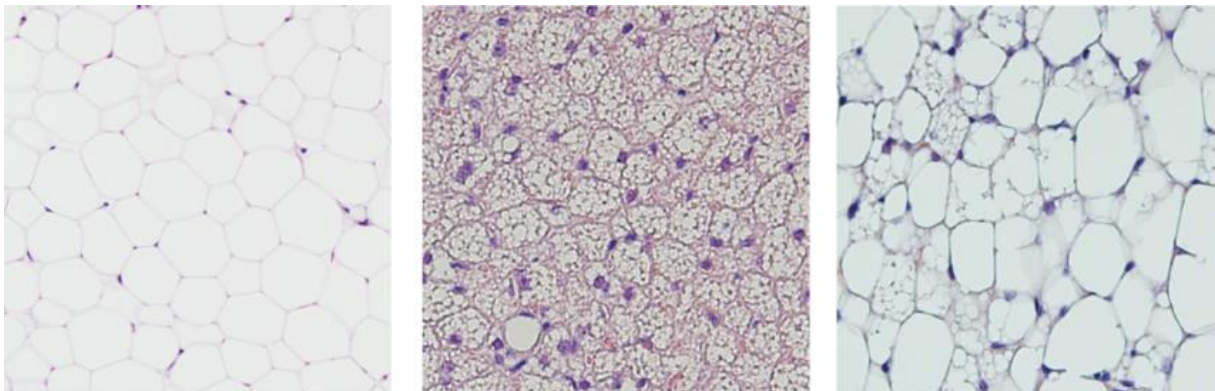
Hormoni koji potiču aktivnost smeđeg masnog tkiva su estrogeni i androgeni, kao i hormon štitnjače trijodtironin koji stimulira sintezu UCP-1 proteina (*uncoupling protein 1*) (18), dok glukokortikoidi imaju negativan učinak zbog smanjene ekspresije UCP-1 posredovane kateholaminima (19). Starenjem dolazi do smanjenja razine spolnih hormona i trijodtironina, a razine glukokortikoida ostaju stabilne što rezultira opadanjem funkcije smeđeg masnog tkiva.

2.2.1. Fiziologija smeđeg masnog tkiva

Smeđe masno tkivo koristi energiju za proizvodnju topline nužnu za održavanje tjelesne temperature. Stimulacijom simpatičkog živčanog sustava oslobađa se velika količina topline. U stanicama masnog tkiva se respiratorna oksidacija odvija neovisno o fosforilaciji adenozin difosfata (ADP-a). Time se sintetizira mala količina ATP-a, a sva oslobođena energija procesima oksidacije prelazi u toplinu (1). Ovaj mehanizam osigurava protein termogenin (UCP-1) na unutrašnjoj mitohondrijskoj membrani koji omogućuje povratni protok protona iz međumembranskog prostora, bez prolaska kroz sustav ATP-sintetaze.

2.3. *Beige* masno tkivo

Beige ili *brite* masno tkivo ima karakteristike slične i smeđem i bijelom masnom tkivu. *Beige* adipociti su multilokularni poput smeđih adipocita (*Slika 1*) te imaju lokalizaciju sličnu bijelom masnom tkivu, često unutar potkožnog masnog tkiva (1). Podrijetlo tkiva je dvojako - može nastati *de novo* diferencijacijom od prekursora bijelih adipocita zbog okolišnih uvjeta poput izloženosti hladnoći, ali i transdiferencijacijom zrelih bijelih adipocita, kao odgovor na odgovarajući podražaj poput tjelovježbe (20). *Beige* adipociti obiluju mitohondrijima i imaju veliku ekspresiju proteina termogenina (UCP-1) na spomenute podražaje. Kao i smeđe masno tkivo, važno je u regulaciji homeostaze glukoze i potrošnje energije.



Slika 1. Histološki prikaz i razlike bijelog, smeđeg i *beige* masnog tkiva. Preuzeto iz: Villena, Josep. Brown Adipose Tissue and Control of Body Weight: A New potential Target for the Treatment of Obesity. 2013

3. MASNO TKIVO KAO ENDOKRINI ORGAN

3.1. Adipokini i biološki aktivne tvari koje luči masno tkivo

Citokini koje sintetizira i luči masno tkivo nazivaju se adipokinima, koji osim endokrine imaju i parakrinu i autokrinu funkciju u organizmu. Adipokini se vežu za specifične receptore na površini ciljnih stanica i ponašaju se poput hormona čime utječu na metabolizam tkiva (21). Utječu na homeostazu energije, metabolizam ugljikohidrata i lipida, apetit kao i na imunološki sustav organizma. Neki od bolje istraženih adipokina koji imaju važnu i poznatu fiziologiju u tijelu čovjeka jesu leptin, adiponektin, rezistin, visfatin, čimbenik nekroze tumora α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), omentin, chemerin, čimbenik rasta fibroblasta 21 (FGF 21), nesfatin-1. Adipokini imaju pozitivne i negativne učinke na metaboličko zdravlje i većina je istražena u kontekstu homeostaze glukoze, inzulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2. U fokusu su mnogih istraživanja kako bi se nastavile otkrivati njihove uloge i moguće implikacije za različite bolesti.

Osim adipokina, masno tkivo luči i biološki aktivne molekule poput egzosoma, miRNA i drugih upalnih citokina koji imaju parakrini i endokrini utjecaj na organizam (4). Proupalni citokini, TNF- α , IL-6, leptin, rezistin, visfatin, inhibitor plazminogen aktivatora (PAI-1), slobodne masne kiseline i kemokini, monocitni kemoatraktantni protein 1 (MCP-1), čimbenik inhibitora migracije (MIF-1), leukotrien B4 i čimbenik stimulacije kolonije makrofaga (M-CSF) potiču razvoj upale zbog poticanja infiltracije i maturacije monocita u masnom tkivu (46,113). U pretilosti makrofazi pojačano infiltriraju masno tkivo te njihova količina korelira s masom masnog tkiva i stupnjem inzulinske rezistencije. Makrofazi masnog tkiva zbog utjecaja proupalnih citokina i miRNA prolaze fenotipsku promjenu iz protektivnih, protuupalnih M2 makrofaga

važnih za homeostazu i osjetljivost na inzulin, prema proupalnim M1 polariziranim makrofazima (114). Zbog poremećaja u ravnoteži između M2 i M1 makrofaga, aktivirani M1 makrofazi masnog tkiva preuzimaju dominantnu ulogu u masnom tkivu te proizvode dušični oksid i oslobađaju velike količine proupalnih citokina poput TNF- α , IL-1 β i IL-6 što dodatno pridonosi održavanju upale u masnom tkivu i razvoju inzulinske rezistencije (114).

3.1.1. Leptin

Leptin je otkriven 1994. godine te je ujedno prvi opisani adipokin. To je peptidni hormon kojeg sintetizira bijelo masno tkivo te ga kodira gen *Ob* pretilosti. Radi se o anoreksogenom hormonu koji regulira homeostazu energije organizma komunikacijom s hipotalamusom i moždanim deblom u središnjem živčanom sustavu (SŽS) (22). Leptin postiže pleiotropne učinke na organizam djelujući na neuroendokrini i imunološki sustav (23). Djeluje na hematopoetske stanice, jetru, gušteraču, hondrocite i ima utjecaj na tjelesni rast, a osim adipocita luče ga i stanice želuca, crijeva, placente i testisa (24,25). Leptin sudjeluje u regulaciji metabolizma kostiju, gdje je na animalnim modelima dokazan učinak na hondrocite u epifiznoj ploči rasta (70), i u regulaciji reproduktivnog sustava. U dječjoj dobi je važan signal za inicijaciju puberteta i reproduktivnog sazrijevanja (66). Sekrecija leptina povezana je s menstrualnim ciklusom u žena. Promjene u cirkulirajućim razinama leptina mogu utjecati na reproduktivnu funkciju zbog izravnog utjecaja leptina na lučenje GnRH te utjecaja na osjetljivost hipofize na GnRH (26).

Djelujući na središnji živčani sustav održava ravnotežu između unosa hrane i potrošnje energije i utječe na osjećaj sitosti i inhibiranje osjećaja gladi. Lučenje leptina iz adipocita je u izravnoj korelaciji s masom masnog tkiva, stanjem uhranjenosti i ITM-om (27,28). Smanjenjem mase masnog tkiva, smanjuje se i

količina cirkulirajućeg leptina koji prelazi krvnomoždanu barijeru. Središnji živčani sustav tumači pad razine leptina kao deficit energije te pokreće mehanizme za zaštitu organizma od gladovanja. Kako bi se nadoknadio deficit energije, SŽS pojačava osjećaj gladi i snižava tonus simpatičkog živčanog sustava te smanjuje lučenje hormona štitnjače i spolnih hormona i usporava rast tijela u visinu (22). Nakon što se poveća unos hrane i masa masnog tkiva u tijelu ponovno postane dostatna, više razine leptina inhibiraju mehanizam gladovanja pokrenut u SŽS-u (22). Time smanjuje prekomjernu akumulaciju masnog tkiva u jetri i mišićima (6).

U pretilih može doći do poremećaja negativne sprege leptina i razvoja leptinske rezistencije, pri čemu unatoč visokoj razini leptina izostaje njegov anoreksogeni učinak (29). Neki od razloga koji se smatraju važnima za razvoj leptinske rezistencije jesu kronična upala, oksidativni stres i akumulacija slobodnih masnih kiselina. Leptinska rezistencija dovodi do prekomjernog uzimanja hrane i razvoja pretilosti, dijabetesa, drugih metaboličkih poremećaja i kardiovaskularnih bolesti (29).

3.1.2. Adiponektin

Adiponektin je protein sintetiziran u adipocitima bijelog masnog tkiva kojeg kodira gen *apM1*. Nalazimo ga u tri forme od kojih svaka ima različite specifične funkcije: trimer male molekulske mase (engl. *low molecular weight*, LMW), heksamer srednje molekulske mase (engl. *moderate molecular weight*, MMW) i multimer velike molekulske mase (engl. *high molecular weight*, HMW) (30) koji je zaslužan za metabolički učinak (31). Adiponektin ostvaruje svoj učinak vežući se na receptore AdipoR1 i AdipoR2 na površini stanica jetre, mišića i masnog tkiva (30). Ključna uloga adiponektina je regulacija energetskeg metabolizma, metabolizma lipida, razine glukoze u krvi i održavanje normalne osjetljivost tkiva na inzulin (32). Adiponektin smanjuje razinu glukoze u krvi povećanjem osjetljivosti jetre i mišića na inzulin, redukcijom glukoneogeneze i regulacijom metabolizma lipida. Vežanjem za receptor adipoR1 pojačano se oksidiraju masne kiseline u mišićima čime dolazi do smanjenja razine triglicerida u stanicama mišića (33). Vežanjem za adipoR2, smanjuje se stvaranje glukoze u jetri (34), povećana je oksidacija masnih kiselina (35), smanjuje se taloženje triglicerida i pojačano se stvaraju čestice HDL-kolesterola (lipoprotein velike gustoće, engl. *high density lipoprotein*) (33).

Adiponektin, za razliku od ostalih adipokina, ima inverznu poveznicu s pretilosti i inzulinskom rezistencijom. Gubitak tjelesne mase uz redukciju masnog tkiva ili dijeta s kalorijskim restrikcijama dovode do visokih razina cirkulirajućeg adiponektina, dok su razine adiponektina u pretilosti niske (36). Niske razine adiponektina dovode do razvoja inzulinske rezistencije, što uzrokuje nastanak dijabetesa tipa 2, metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti.

Koncentracija cirkulirajućeg adiponektina je povezana i s etničkom pripadnosti kao i životnom dobi (37). Tijekom puberteta značajno je smanjena razina

cirkulirajućeg adiponektina u dječaka, pogotovo u pretilih dječaka što može biti razlog ranije inicijacije puberteta zbog djelovanja na centralnu endokrinu os (38).

Adiponektin je posljednjih godina privukao pažnju kao terapijska opcija u liječenju pretilosti, metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti zbog homeostatskog učinka na metabolizam, ali i antiinflamatornih i antiaterogenih učinaka. On suprimira sintezu proinflamatornih citokina i reducira akumulaciju lipida u stijenkama arterija, čime smanjuje rizik za razvoj ateroskleroze. Gubitak tjelesne mase, redovita tjelovježba, pravilna prehrana te lijekovi koji reguliraju koncentraciju glukoze i lipida u krvi povisuju razinu adiponektina u serumu (33), što dovodi do ranije navedenih pozitivnih učinaka.

3.1.3. Spolni hormoni

U masnom se tkivo, osim sinteze adipokina, odvija sinteza i konverzija spolnih hormona. Spolni hormoni se primarno sintetiziraju u gonadama, jajnicima i testisima. U premenopauzalnih žena se estrogen dominantno sintetizira u folikulima jajnika, dok se u masnom tkivu sintetizira između 10 i 20% od ukupne koncentracije estrogena u krvi (39). U postmenopauzalnih žena i u muškaraca, estrogen se sintetizira ekstragonadalno, a glavni izvor estrogena je masno tkivo, u kojem djeluje parakrino ili sistemski, otpuštanjem u cirkulaciju (39). Nakon menopauze, masno tkivo je primarni izvor estrogena u organizmu (40). Masno tkivo konvertira pohranjene ili cirkulirajuće androgene i ne sintetizira ih *de novo* (39). Enzim aromataza, koji je aktivan u masnom tkivu, sintetizira estrogene aromatizacijom androgena testosterona i androstendiona (41).

Testosteron, koji se primarno sintetizira u testisima muškaraca i jajnicima žena, u masnom tkivo nastaje konverzijom androstendiona. Inzulinska rezistencija potiče sintezu androgena, što dovodi do povećane produkcije testosterona (45). Masno tkivo sintetizira do 50% cirkulirajućeg testosterona u premenopauzalnih žena (39).

Indeks tjelesne mase je u pozitivnoj korelaciji s razinom estrogena (40). Kako se povećava masa masnog tkiva u pretilosti, povećava se i ekspresija aromataze, a time posljedično i razina estrogena, pogotovo izražena u postmenopauzalnih žena (42). Na povećanu ekspresiju aromataze utječu visoke razine leptina i niske razine adiponektina u pretilih osoba (43,44). Više razine estrogena u pretilosti remete ravnotežu između estrogena i ostalih spolnih hormona u tijelu. Konverzijom testosterona u estrogen pada koncentracija testosterona u serumu i učinak na periferne organe.

3.1.4. Ostali adipokini koje luči masno tkivo

Čimbenik nekroze tumora α (TNF- α , engl. *tumor necrosis factor α*) je citokin i adipokin kojeg sintetiziraju makrofazi vezivne strome masnog tkiva (46). Ima ulogu u imunom sustavu kao regulator i medijator upale. Kao adipokin potiče inzulinsku rezistenciju u jetri i masnom tkivu i važan je za razvoj dijabetesa tipa 2 u pretilosti (47).

Interleukin 6 (IL-6) je citokin i adipokin s pleiotrofnim učincima koji sudjeluje kao medijator akutne faze upale, u imunom odgovoru, hematopoezi i regulaciji inzulinske osjetljivosti i metabolizma glukoze i lipida (48). U masnom tkivu se luči 30% ukupnog cirkulirajućeg IL-6 te su koncentracije IL-6 u visceralnom masnom tkivu veće u usporedbi s potkožnim masnim tkivom. Povišene koncentracije IL-6 remete signalni put inzulina te dovode do razvoja inzulinske rezistencije (46). Ostali učinci na metabolizam uključuju stimulaciju lipolize i β oksidacije i poticanje ulaska glukoze u mišiće (46).

U kontekstu pretilosti, prekomjerno masno tkivo proizvodi velike količine IL-6 i TNF- α koji djeluju proinflamatorno. Potiču razvoj sistemske kronične upale niskog stupnja, metaboličku disfunkciju, remete signalizaciju inzulina i pridonose razvoju dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti.

4. PATOLOGIJA MASNOG TKIVA U DJEČJOJ DOBI

4.1. Pretilost u dječjoj dobi

Pretilost se definira kao prekomjerno nakupljanje masnog tkiva koje nastaje zbog disbalansa između unosa i potrošnje energije. Prevalencija pretilosti u djece i odraslih dosegla je pandemijske razmjere te je Svjetska zdravstvena organizacija (*World Health Organization WHO*) smatra najvećim izazovom javnog zdravstva u 21. stoljeću zbog velikog utjecaja na zdravlje cjelokupne populacije. Kriteriji za pretilost u dječjoj dobi određeni su pomoću indeksa tjelesne mase (ITM) koji se koristi i u odrasloj populaciji. Računanje ITM-a je isto kao i za odrasle, s razlikom da se rezultat u pedijatrijskoj populaciji uspoređuje s centilnim krivuljama za dob i spol djeteta (49). Za djecu i adolescente kriterij za prekomjernu tjelesnu masu je ITM iznad 85. centile, a manji od 95. centile, dok je kriterij za pretilost ITM koji je jednak ili veći od 95. centile ili 97. centile, ovisno o izvoru (49). Kategorije se mogu definirati i pomoću standardne devijacije. Djeca i adolescenti s ITM-om u rasponu od +1 do +2 standardne devijacije spadaju u kategoriju prekomjerne mase, a ukoliko im je ITM veći od +2 standardne devijacije spadaju u kategoriju pretilosti.

Čimbenici koji doprinose razvoju pretilosti u dječjoj dobi jesu genetski, okolišni, socioekonomski i bihevioralni. Vrlo važan utjecaj ima prehrana s prekomjernim unosom kalorija, ugljikohidrata i masnoća, kao i sedentarni stil života i manjak fizičke aktivnosti (50).

U pretilosti je onemogućeno odražavanje homeostatske funkcije masnog tkiva što uzrokuje disregulaciju metaboličkih procesa u tijelu. Pretilost u dječjoj dobi povezujemo s nizom posljedica poput razvoja depresije, anksioznosti, poremećaja u prehrani, strija, astme, sindroma apneje u snu ili oštećenja funkcije zglobova (51).

Pretilost i endokrini utjecaj masnog tkiva djeluju i na tjelesno sazrijevanje, rast i pubertet. Dok je nedostatna prehrana dobro poznata odrednica smanjenog rasta i kasnijeg razvoja puberteta u djece, pretilost je povezana s višim rastom u djetinjstvu i ranijim razvojem puberteta (52,53). Povezana je i s endokrinim poremećajima, poput preuranjene adrenarhe i hiperandrogenizma i većim rizikom od kasnijeg razvoja sindroma policističnih jajnika (PCOS, engl. *polycystic ovary syndrome*)

Prevenција pretilosti u dječjoj dobi i rana intervencija uključuju kombinaciju poticanja i usvajanje zdravih životnih navika, redovitu tjelovježbu i podršku okoline. Najvažniju ulogu u procesu ima obitelj te potom liječnik i/ili psiholog, koji će identificirati rizične čimbenike kojima je dijete izloženo (50).

4.2. Lipodistrofije u dječjoj dobi

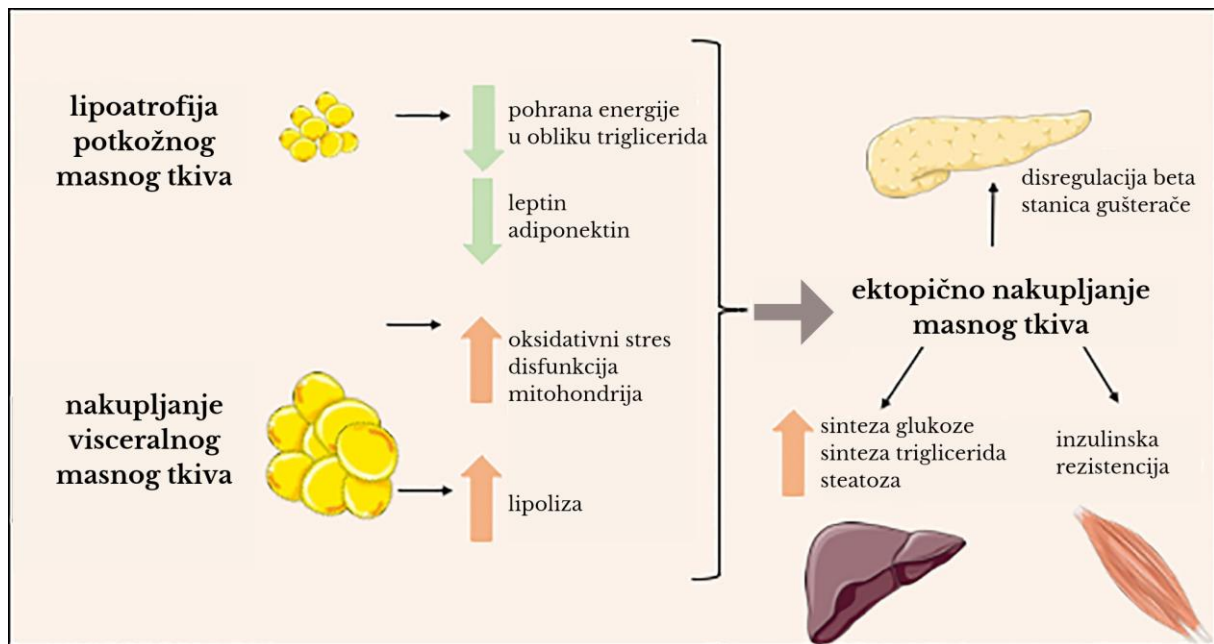
Lipodistrofije su rijetke bolesti karakterizirane generaliziranim ili segmentalnim gubitkom masnog tkiva, povezane s inzulinskom rezistencijom i pridruženim metaboličkim komplikacijama poput inzulinske rezistencije, dijabetesa, hipertrigliceridemije, masne jetre i hiperandrogenizma u ženskog spola (54). Lipodistrofije se dijele na generalizirane ili parcijalne, ovisno o distribuciji masnog tkiva, te na kongenitalne ili stečene ovisno o etiologiji.

S obzirom na to da se radi o rijetkim bolestima, s prevalencijom 1,3-4,7 oboljela na milijun ljudi (55), rano postavljanje ispravne dijagnoze je izazovno te zbog toga bolest nerijetko napreduje do teških metaboličkih poremećaja.

Lipoatrofija najviše doprinosi razvoju metaboličkih komplikacija. Odgovarajuća količina potkožnog masnog tkiva koje služi za pohranu energije vrlo je važna za zaštitu drugih organa od lipotoksičnosti uslijed preopterećenja lipidima. Zbog prekomjernog nakupljanja lipida u visceralnom masnom tkivu dolazi do razvoja oksidativnog stresa, disfunkcije mitohondrija, apoptoze i poremećaja funkcije tkiva (56). U lipodistrofiji je, i uz pridržavanje dobro balansirane dijeta, vrlo limitiran kapacitet pohrane lipida u masnom tkivu, te dolazi do preopterećenja drugih organa lipidima i razvoja lipotoksičnosti (54). Zbog ektopičnog nakupljanja lipida i poremećenog signalnog puta inzulina razvija se inzulinska rezistencija u mišićima (57), steatoza i poremećaj metaboličke funkcije jetre, disfunkcija miokarda, endotela i beta stanica gušterače.

Nedostatak potkožnog masnog tkiva dovodi do višestrukih metaboličkih promjena koje proizlaze iz promijenjenih sekretornih funkcija adipocita (*Slika 2*). Nedostatak leptina povećava apetit, što dodatno pogoršava metabolički profil (54).

Nedostatak adiponektina pridonosi inzulinskoj rezistenciji i razvoju masne jetre (58). U djevojaka se uslijed inzulinske rezistencije razvija disfunkcija jajnika s posljedičnim hiperandrogenizmom, hirzutizmom, nepravilnim menstrualnim ciklusima i razvojem sindroma policističnih jajnika (59). Česta je i hipomastija, zbog gubitka masnog tkiva i hiperandrogenizma.



Slika 2. Prikaz metaboličkih promjena u lipodistrofiji. Modificirano prema: Zammouri J, Vazier C, Capel E, Auclair M, Storey-London C, Bismuth E, Mosbah H, Donadille B, Janmaat S, Fève B, Jéru I, Vigouroux C. Molecular and Cellular Bases of Lipodystrophy Syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jan 3;12:803189.

Lipodistrofija se može javiti u odrasloj i dječjoj dobi. U dječjoj dobi se javlja nekoliko tipova lipodistrofija čija se dijagnoza postavlja kombinacijom kliničkog pregleda, genetskog testiranja i slikovnih metoda.

Kongenitalna generalizirana lipodistrofija je vrlo rijetka autosomno recesivna bolest koja se dijagnosticira u novorođenčadi ili u ranom djetinjstvu, a uglavnom se radi o

djeci konsangvinih roditelja (54). Karakterističan je generalizirani gubitak visceralnog i potkožnog masnog tkiva (60). Metaboličke komplikacije koje se pritom razvijaju jesu inzulinska rezistencija, hiperinzulinemija, dijabetes tijekom puberteta, hipertrigliceridemija, masna jetra i PCOS u djevojaka (60).

Familijarna parcijalna lipodistrofija je autosomno dominantna bolest koja se najčešće dijagnosticira u kasnom djetinjstvu ili tijekom adolescencije (54). Karakterističan je gubitak potkožnog masnog tkiva na gornjim i donjim udovima i na trupu (60). Metaboličke komplikacije koje se pritom razvijaju jesu inzulinska rezistencija, poremećaji metabolizma glukoze i lipida, dijabetes i kardiovaskularne bolesti (60).

Stečena generalizirana lipodistrofija se javlja u djetinjstvu ili adolescenciji i tri puta je češća u žena nego muškaraca (61). Smatra se da je autoimune etiologije. Karakteristično je da dolazi do progresivnog gubitka i potkožnog i visceralnog masnog tkiva. Razvijaju se inzulinska rezistencija, dijabetes, hipertrigliceridemija, masna jetra te PCOS u djevojaka (60).

Najčešća lipodistrofija općenito, pa tako i u djece, jatrogena je lipodistrofija koja se javlja u pacijenata na antiretroviralnoj HAART (vrlo djelotvorno antiretroviralno liječenje, engl. *highly active antiretroviral therapy*) terapiji zbog infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV, engl. *human immunodeficiency virus*) (60). Javlja se gubitak masnog tkiva lica i nakupine masti ispod brade, na stražnjoj strani vrata i u području dojki, uz povećan opseg struka. Prekomjerno visceralno masno tkivo dovodi do razvoja inzulinske rezistencije, dijabetesa tipa 2, hiperlipidemije i ubrzane ateroskleroze krvnih žila (62).

5. ENDOKRINI UTJECAJ MASNOG TKIVA NA RAST, RAZVOJ I METABOLIZAM DJETETA

Sve se više prepoznaje važnost masnog tkiva kao endokrinog organa kod djece zbog utjecaja na rast, razvoj i metabolizam. Razumijevanje uloge masnog tkiva kao endokrinog organa važno je za proučavanje složenih mehanizama koji čine podlogu hormonskih i metaboličkih poremećaja pedijatrijske populacije, ali i za razvoj novih ciljanih terapijskih pristupa kojim bi se poboljšali zdravstveni ishodi djece s disfunkcijom masnog tkiva.

5.1. Rast

5.1.1. Fiziologija rasta u visinu

Rast je kompleksan i dinamičan biološki proces koji dovodi do razvoja zrelog funkcionalnog organizma. Rast djeteta u visinu ovisi o genetskoj predispoziciji, endokrinim, okolišnim i nutritivnim faktorima. Glavni hormoni koji reguliraju postnatalni rast jesu hormon rasta (GH) i IGF-1 (*insulin-like growth factor*) (63). Hormon rasta kojeg luči hipofiza stimulira sintezu i sekreciju IGF-1 u jetri. Hormon rasta djeluje izravno ili preko IGF-1 na epifiznu ploču rasta što dovodi do rasta u visinu. Na rast utječu i glukokortikoidi, hormoni štitnjače i spolni hormoni. Malnutricija dovodi do smanjenog rasta u visinu u djetinjstvu kao i razvojne zaostalosti, dok zdrava prehrana i redovita tjelovježba osiguravaju optimalan rast i razvoj.

5.1.2. Rast u visinu u pretilo djece

U pretilo djece zamijećen je povećan rast u visinu u ranom djetinjstvu (64,65), što dovodi do bržeg sazrijevanja epifizne ploče rasta (66). Povećana tjelesna visina u pretilo djece je uglavnom neovisna o lučenju hormona rasta. Hormoni koji najviše

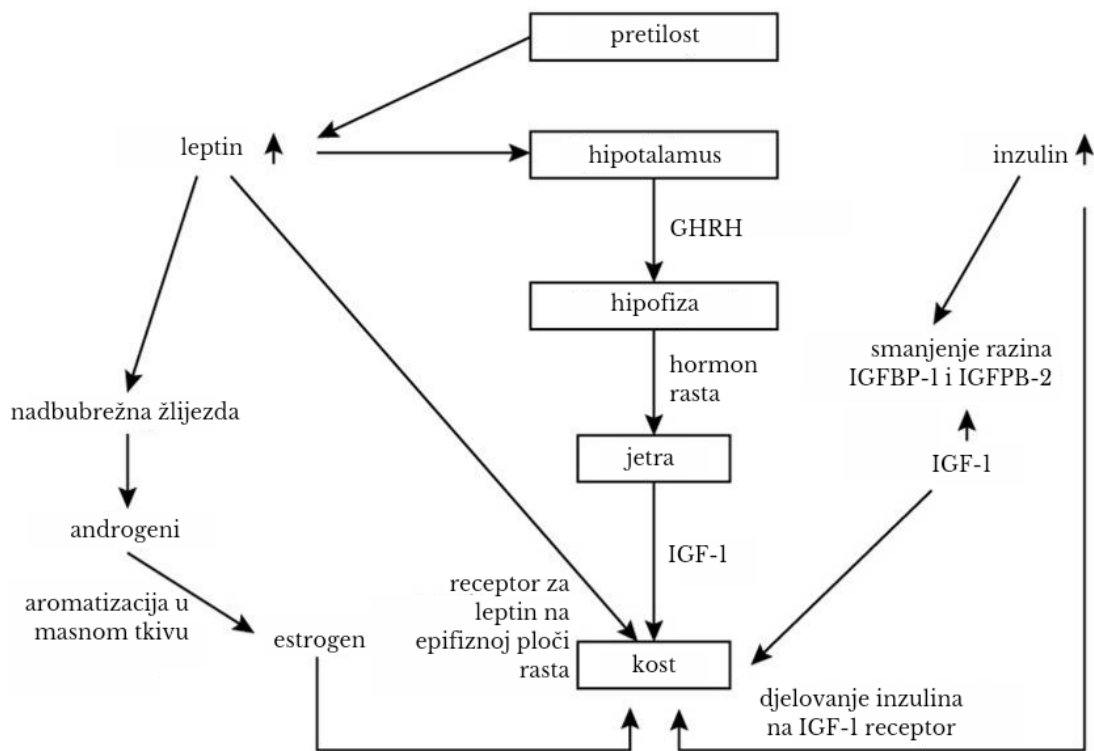
utječu na povećan tjelesni rast su povišene razine leptina i inzulina, adrenalni androgeni, IGF-1, IGF-binding protein-1 i -2 (IGFBP-1/-2) i GH-binding protein (GHBP) (*Slika 3*) (67).

Kod pretile djece su česti poremećaji funkcije osovine hormon rasta/IGF-1 (68). Razine hormona rasta su u pretile djece smanjene, ali postoji veća osjetljivost receptora na hormon rasta. Veća je osjetljivost receptora i na IGF-1 u usporedbi s vršnjacima normalne tjelesne mase (69).

Povišene razine leptina smatraju se jednim od ključnih faktora ubrzanog rasta i više konačno dosegnute visine. U animalnim modelima je dokazan učinak leptina na proliferaciju i diferencijaciju hondrocita u epifiznoj ploči rasta (70).

Osim toga, u masnom tkivu se odvija pojačana aromatizacija androgena u estrogene koji se smatraju jednim od najvažnijih faktora koji utječu na pojačan tjelesni rast (52). U pretile djece prisutna je hiperinzulinemija zbog inzulinske rezistencije, a kako IGF-1 i inzulin djeluju preko sličnog tirozin-kinaznog receptora (71), dolazi do pojačanog djelovanja inzulina na IGF-1 receptore i time izraženijeg rasta u visinu (72).

Iako su pretila djeca tijekom prepubertetskog razvoja višeg rasta u usporedbi sa svojim vršnjacima koja nisu pretila, dolazi do postepenog smanjenja razlike u visini tijekom pubertetu. Kod djece koja su pretila dolazi do ranijeg potpunog pubertetskog sazrijevanja i zatvaranja epifizne ploče rasta, i zbog toga nema konačne razlike u tjelesnoj visini između pretile i djece normalne tjelesne težine (73,74).



Slika 3. Učinak pretilosti na linearni rast. Modificirano prema: Shalitin S, Gat-Yablonski G. Associations of Obesity with Linear Growth and Puberty. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(2):120-136.

5.2. Pubertet

5.2.1. Fiziologija inicijacije puberteta

Pubertet je prijelazno razdoblje u kojem dolazi do spolnog sazrijevanja i razvoja sposobnosti za reprodukciju. Dva najvažnija procesa koja sudjeluju u regulaciji inicijacije puberteta jesu adrenarha i gonadarha (75,76). Tijekom gonadarhe aktivira se hipotalamo-hipofizna os, na koju utječu kipeptinski sustav, neurokinin B, dinorfin, leptin i grelin (77). Kipeptin, kojeg luče specijalizirani KNDy (kipeptin-neurokinin B-dinorfin) neuroni smješteni u hipotalamusu, ključan je regulator pulsatilne sekrecije gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH) iz hipotalamusa (78). Aktivirana hipotalamo-hipofizna os potiče hipofizu na sekreciju luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulirajućeg hormona (FSH). Djelovanjem LH i FSH na jajnike odnosno testise, započinje gametogeneza i sinteza spolnih hormona. Zbog djelovanja spolnih hormona estrogena i testosterona dolazi do razvoja sekundarnih spolnih osobina.

5.2.2. Pubertet u pretilo djece

Značajan utjecaj na razvoj puberteta imaju genetska predispozicija i okolišni faktori. Zamijećeno je da pretila djeca ranije postižu tjelesnu zrelost i postavljena je pretpostavka da masa masnog tkiva utječe na neuroendokrino zbijanje zaslužna za razvoj puberteta. Najvjerojatnija poveznica pretilosti i puberteta su interakcija leptina, koji se pojačano luči u pretilih osoba, i kipeptinskog sustava koji je važan regulator puberteta (66).

Povišene razine inzulina potiču proizvodnju spolnih hormona djelujući na nadbubrežne žlijezde, jajnike i na masno tkivo. Povišene razine androgena mogu

poticati razvoj puberteta djelujući periferno i centralno na hipotalamo-hipofiznu os (79). Također, leptin djeluje i izravno na lučenje gonadotropina (53).

Osim toga, utjecaj imaju i nutritivni faktori, epigenetske promjene i disruptori endokrinog sustava.

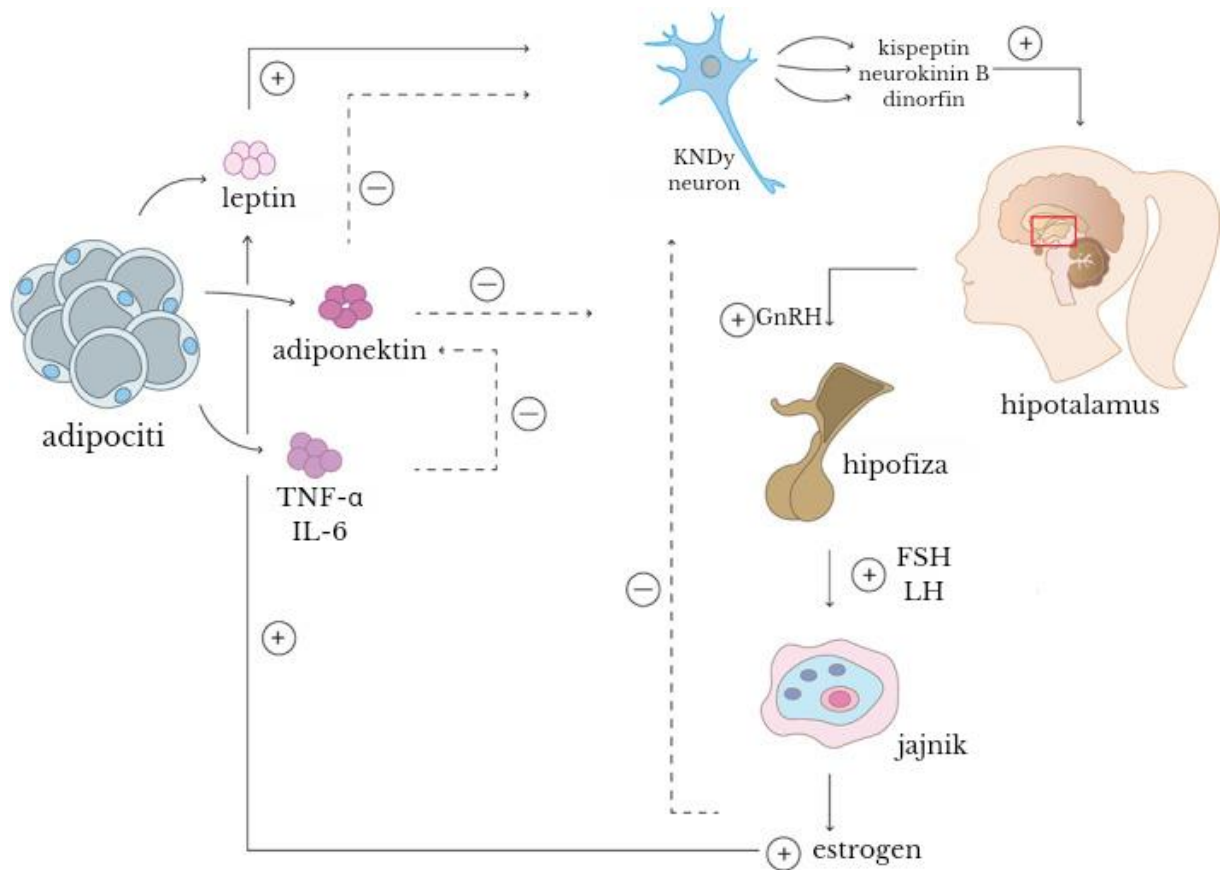
5.2.2.1. Pubertet u pretilih djevojčica

Početak puberteta u djevojčica prati se telarhom, menarhom i razvojem pubične dlakavosti. Menarha se prosječno javlja s 12,4 godina (80) te varira ovisno o etničkoj i kulturološkoj pripadnosti. Za početak razvoja puberteta potrebna je stimulacija i inhibicija različitih hormona i određena količina i distribucija masnog tkiva, od čega se najznačajnijim smatra gluteofemoralno masno tkivo. Neadekvatna količina masnog tkiva, cirkulirajućih spolnih hormona i neuroendokrini poremećaji mogu utjecati na pojavu menarhe i menstrualnog ciklusa, kako u pretilih tako i u osoba ženskog spola s anoreksijom nervosom.

Kod pretilih djevojčica pubertet započinje ranije u odnosu na djevojčice normalne tjelesne mase (81-83). To se objašnjava djelovanjem leptina koji se pojačano luči zbog suviška masnog tkiva. Visoke koncentracije leptina stimuliraju sekreciju kispeptina, i time aktivaciju hipotalamo-hipofizne osi i posljedično sintezu spolnog hormona estrogena (*Slika 4*) (84). Estrogen stimulira ekspresiju Ob gena u bijelom masnom tkivu što ponovno dovodi po sinteze leptina (85).

U pretilosti su koncentracije adiponektina smanjene. Adiponektin djeluje izravno na hipotalamo-hipofiznu os zbog prisutnosti receptora u hipotalamusu, hipofizi ili gonadama (85). Adiponektin inhibira sekreciju kispeptina iz KNDy neurona, inhibira lučenje GnRH iz hipotalamusa i FSH i LH iz hipofize čime odgađa početak puberteta (86,95). Na adiponektin utječu TNF- α i IL-6 koji se luče iz masnog tkiva

zbog stanja kronične upale, čime se mijenja i smanjuje ekspresija adiponektina. Niska koncentracija adiponektina i visoke koncentracije upalnih citokina u pretilih potiču raniji početak puberteta (87).



Slika 4. Učinak pretilosti na inicijaciju puberteta u djevojčica. Modificirano prema: Nieuwenhuis D, Pujol-Gualdo N, Arnoldussen IAC, Kiliaan AJ. Adipokines: A gear shift in puberty. *Obes Rev.* 2020 Jun;21(6):e13005.

5.2.2.2. Pubertet u pretilih dječaka

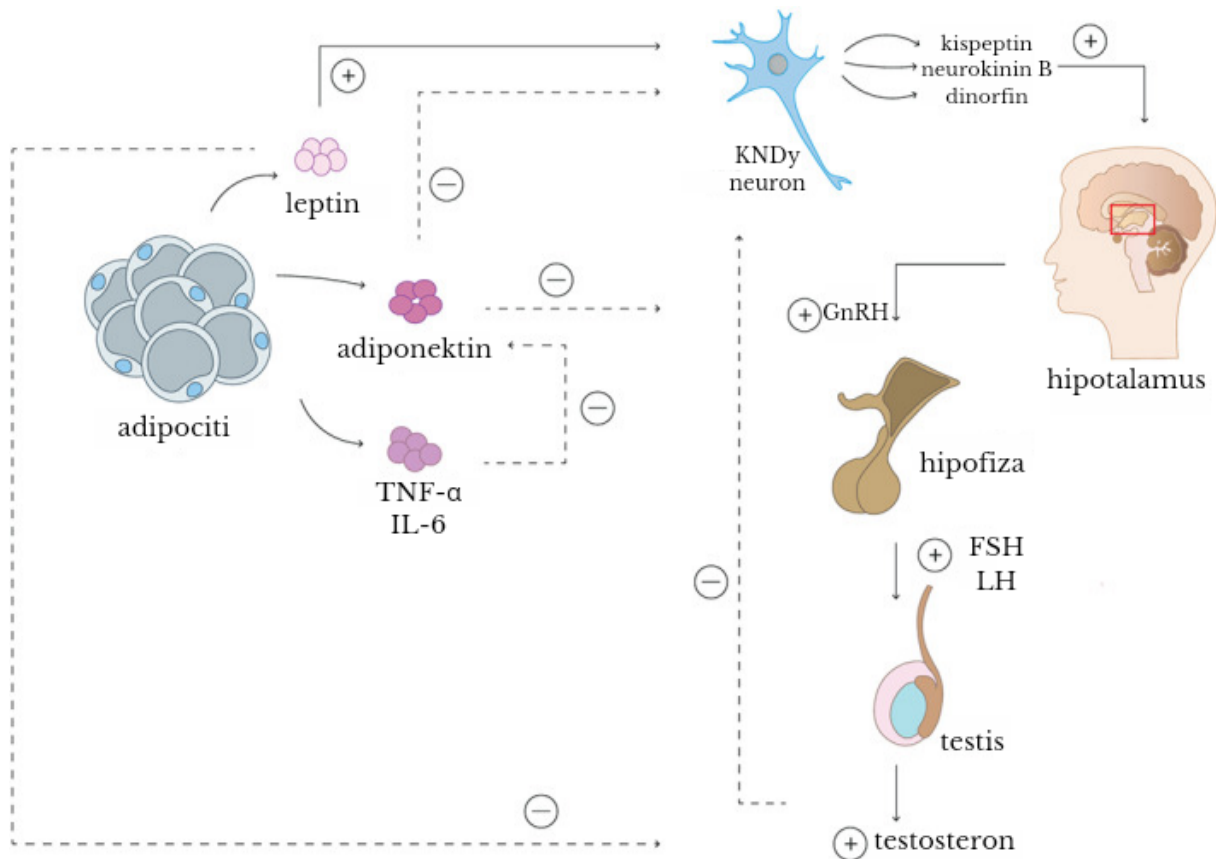
Početak puberteta u dječaka prati se povećanjem volumena testisa, razvojem pubične dlakavosti, spermarhom i početnim mutacijama glasa u kasnijem stadiju puberteta. Prvo dolazi do povećanja volumena testisa prosječno s 11,9 godina, pubična dlakavost razvija se prosječno s 12,2 godina, i posljednje dolazi do pojave spermarhe s prosječno 13,4 godina (88).

Fiziologija reproduktivnog sustava zahtjeva veliku energiju te tijekom puberteta dolazi do promjena u građi i tjelesnom sastavu, što je najizraženije između desete i trinaeste godina života (89), pri čemu se prvo akumulira se masno tkivo, a nakon toga slijedi veliki zamah u rastu i iscrpljivanje masnih zaliha. Takve promjene u sastavu tijela ukazuju na to da je određena količina masnog tkiva potrebna za sam početak puberteta (90).

Povezanost pretilosti i početka puberteta u dječaka nije jasno utvrđena kao u djevojčica te postoje oprečni rezultata istraživanja. Većina istraživanja dokazala su povezanost pretilosti i ranijeg početka puberteta u dječaka (91-93), a neka da je pretilost povezana s kasnijim početkom puberteta (94).

Kao i kod djevojčica, leptin potiče oslobađanje kisleptina i GnRH čime se ubrzava početak puberteta, dok adiponektin inhibira sekreciju GnRH i odgađa početak puberteta (*Slika 5*). Zbog stanja kronične upale luče se TNF- α i IL-6 koji inhibiraju adiponektin. U muške pretila djece razine adiponektina su dodatno snižene i zajedno s visokim razinama leptina posredno dovode do ranijeg početka puberteta (95). Leptin, međutim, može inhibirati sintezu testosterona iz testisa te se u masnom tkivu testosteron može konvertirati u estrogen djelovanjem aromataze. Također, leptin može modulirati nutritivnu opskrbu spermatogeneze. (96), pa dovodi do

smanjeno izraženih sekundarnih spolnih karakteristika (94) i disregulacije spermatogeneze.



Slika 5. Učinak pretilosti na inicijaciju puberteta u dječaka. Modificirano prema: Nieuwenhuis D, Pujol-Gualdo N, Arnoldussen IAC, Kiliaan AJ. Adipokines: A gear shift in puberty. *Obes Rev.* 2020 Jun;21(6):e13005.

5.3. Metabolički poremećaji

5.3.1. Inzulinska rezistencija i dijabetes melitus tip 2

Inzulinska rezistencija je stanje organizma u kojem je količina inzulina koji se luči iz beta stanica gušterače dostatna, ali je smanjena osjetljivost perifernih tkiva na inzulin (97). Kako je uloga inzulina regulacija unosa glukoze u stanice tkiva iz krvi, posljedično su u inzulinskoj rezistenciji visoke razine glukoze u krvi te se kao odgovor sintetizira velika količina inzulina koja dovodi do hiperinzulinemije.

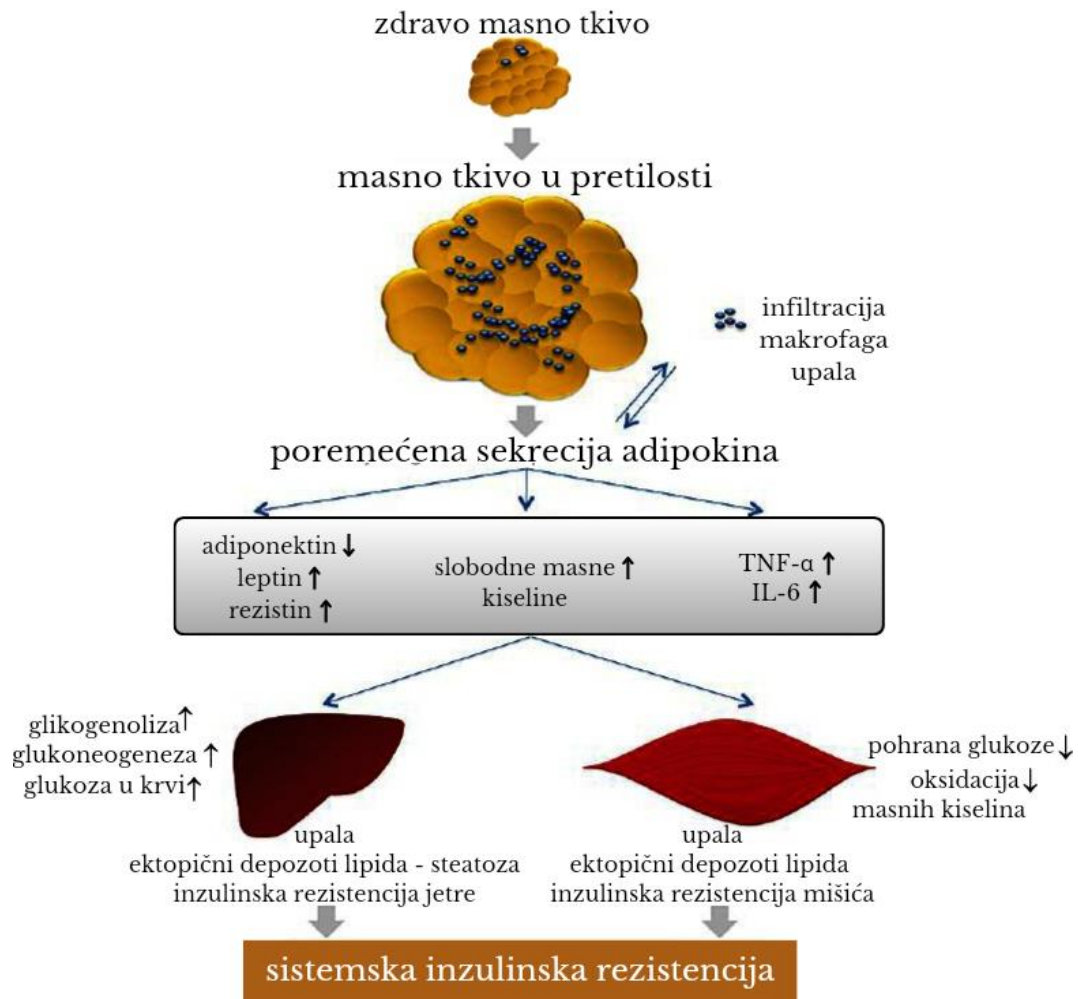
Inzulinska rezistencija je sve češća u djece i adolescenata, a najvažniji rizični čimbenici za razvoj inzulinske rezistencije su prekomjerna tjelesna težina, pretilost i sedentarni način života (98). Porast broja pretilih djece i adolescenata dovodi do porasta prevalencije inzulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2 u pedijatrijskoj populaciji.

U pretilosti dolazi do razvoja inzulinske rezistencije zbog disfunkcije masnog tkiva. Hipertrofični adipociti su preopterećeni trigliceridima, te dolazi do pojačanog otpuštanja slobodnih masnih kiselina, ektopične pohrane lipida i razvoja lipotoksičnosti jetre i mišića (*Slika 6*) (99). Lipotoksičnost uzrokuje disregulaciju staničnih organela koji otpuštaju kisikove radikale i djeluju proinflamatorno (100). Osim toga, masno tkivo sintetizira proinflamatorne citokine, IL-6 i TNF- α koji izazivaju odgovor vaskularnog endotela i dolazi do nakupljanja i aktivacije M1 makrofaga u masnom tkivu i razvoja kronične upale. Kao rezultat kronične sistemske *low-grade* upale i oksidativnog stresa dolazi do razvoja sistemske inzulinske rezistencije zbog poremećaja postreceptorskog prijenosa signala s inzulinskih receptora (21,100). Za patogenezu inzulinske rezistencije važna je i uloga adiponektina koji potiče

osjetljivost tkiva na inzulin, pri čemu je njegova koncentracija u pretilosti smanjena (31).

Lipotoksičnost i upala djeluju i na gušteraču te dolazi do opadanja funkcije beta-stanica čija je uloga lučenje inzulina (100). Velik broj slobodnih masnih kiselina isprva dovode do kratkotrajnog pojačanog lučenja inzulina, a nakon toga nastupa i dugoročno oštećenje beta-stanica s poremećajem homeostaze glukoze. Sve to dovodi do metaboličkih poremećaja koji su u podlozi dijabetesa tipa 2 (100).

Iako je inzulinska rezistencija ključan čimbenik za razvoj dijabetesa tipa 2 u dječjoj dobi, većina pacijenata s inzulinskom rezistencijom ipak ne razvija dijabetes tip 2 (101), no i dalje je potrebno raditi na njegovoj prevenciji. Strategije za prevenciju inzulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2 i ranu intervenciju ključuju modifikaciju životnih navika, gubitak na tjelesnoj masi, pravilnu prehranu i redovitu tjelesnu aktivnost.



Slika 6. Patofiziologija sistemske inzulinske rezistencije u pretilosti. Modificirano prema M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013 Apr 20;9(2):191-200.

5.3.2. Metabolički sindrom

Metabolički sindrom se definira kao skup fizioloških, biokemijskih, kliničkih i metaboličkih čimbenika koji izravno utječu na povećanje rizika za razvoj ateroskleroze, poremećaja metabolizma i kardiovaskularnih bolesti (102). Metabolički poremećaji uključuju pretilost visceralnog tipa, arterijsku hipertenziju, dijabetes tipa 2 i dislipidemiju (103).

Prevalencija metaboličkog sindroma u dječjoj dobi je u stalnom porastu sukladno s povećanoj učestalosti pretilosti, no dio djece će negativne posljedice pretilosti u dječjoj dobi iskusiti tek u odraslim godinama života (104). Disfunkcija masnog tkiva je ključna u patogenezi metaboličkog sindroma. Mehanizam nastanka objašnjava se poremećenim metabolizmom lipida i glukoze, neravnotežom adipokina, djelovanjem proinflammatoryh citokina iz masnog tkiva i oksidativnim stresom (105).

Visceralna pretilost dovodi do razvoja inzulinske rezistencije koja je ključna komponenta metaboličkog sindroma. Kompenzacijska hiperinzulinemija pojačava lipolizu i povišuje plazmatsku koncentraciju slobodnih masnih kiselina. Adipociti rezistentni na inzulin ne mogu unijeti slobodne masne kiseline u unutrašnjost stanice, te je oštećena supresija lipolize u masnom tkivu (106). Povišena koncentracija slobodnih masnih kiselina u plazmi povećava njihov dotok u jetru gdje se esterificiraju u trigliceride i stvaraju se aterogene lipidne čestice koje doprinose razvoju ateroskleroze (106). Povišene su razine LDL kolesterola i triglicerida, a snižene razine HDL kolesterola. U podlozi ateroskleroze i hipertenzije prisutna je endotelna disfunkcija zbog stanja kronične upale i oksidativnog stresa. Hiperinzulinemija dodatno uzrokuje povišen krvni tlak povećanom reapsorpcijom soli u bubrezima i aktivnosti simpatikusa (107). Patofiziologija nastanka dijabetesa tipa 2 je prethodno objašnjena.

Rano postavljanje dijagnoze i intervencija su ključni kako bi se spriječio razvoj dugoročnih zdravstvenih komplikacija. Potrebno je redovito praćenje krvnog tlaka, lipidnih profila i razina glukoze u krvi. Nefarmakološke strategije jesu promjene životnog stila, dok se u rezistentnim slučajevima može primijeniti i farmakološko liječenje.

5.3.3. Nealkoholna masna bolest jetre

Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD, engl. *non-alcoholic fatty liver disease*) nastaje zbog nakupljanja triglicerida, koji formiraju sitne masne kapljice raspršene u citoplami ili formiraju vakuole. Masne kapljice u jetrenim stanicama uzrokuju povećanje organa, te jetra postaje žuta i zaobljenih rubova. NAFLD je jetrena manifestacija metaboličkog sindroma u kojoj je mast prisutna u >5% jetrenih stanica, dok je kod njegove progresivne forme nealkoholnog steatohepatitisa (NASH, engl. *non-alcoholic steatohepatitis*), prisutna i upala i oštećenje stanica jetre (108).

Prevalencija NAFLD-a i NASH-a je sve veća u djece i adolescenata u posljednja četiri desetljeća (109). NAFLD postaje glavni oblik kronične bolesti jetre i u djece i u odraslih, kao i vodeća indikacija za transplantaciju jetre zbog progresije nealkoholnog steatohepatitisa do ciroze u odrasloj dobi (110). Pretilost i inzulinska rezistencija doprinose inicijalnom nakupljanju triglicerida u jetri, kao i progresiji u nealkoholni steatohepatitis (108). Inzulinska rezistencija i poremećaj metabolizma lipida dovode do hiperinzulinemije, koja uzrokuje povećanu *de novo* lipogenezu u jetri, smanjenu oksidaciju masnih kiselina i povećano izlučivanje slobodnih masnih kiselina zbog ubrzane lipolize u masnom tkivu, što u konačnici dovodi do lipotoksičnosti (111). Posljedično dolazi do steatoze jetre, oksidativnog stresa i razvoja upale, čime jetra postaje osjetljivija na štetne učinke. Multipli štetni učinci u jetri pojačavaju upalu i fibroza tkiva, čime se razvija progresivna bolesti jetre (111).

Rano otkrivanje, promjene životnog stila i redovito praćenje ključni su u prevenciji i liječenju NAFLD-a, kako bi se spriječilo napredovanje u progresivnu bolest jetre. Ovisno o težini i karakteristikama bolesti, može se razmotriti i farmakološka terapija.

6. ZAKLJUČAK

Masno tkivo ima neospornu multifunkcionalnu ulogu pravog samostalnog organa te dogma prema kojoj se masno tkivo smatra jednostavnim tkivom za pohranu energije nije ispravna. Uloga i važnost masnog tkiva se posebno ocrtava u patološkim stanjima poput pretilosti ili lipodistrofije. Pretilost u dječjoj dobi važan je suvremeni izazov u javnom zdravstvu zbog rastuće prevalencije u svim dobnim skupinama i svjesnosti o dugoročnim negativnim zdravstvenim rizicima koje nosi. U pretile djece masno tkivo zbog svog endokrinog utjecaja dovodi do poremećaja metabolizma poput inzulinske rezistencije, dijabetesa melitusa tipa 2, metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti. Masno tkivo ima utjecaj i na rast i razvoj te u pretile djece potiče ubrzan linearan rast u predpubertetskom razdoblju, kao i raniju inicijaciju puberteta. Razumijevanje patofiziologije poremećaja povezanih s pretilosti je nužno zbog planiranja efektivne prevencije pretilost u dječjoj dobi i rane intervencije, koje trebaju biti prioritet zdravstvene skrbi, kako bi se spriječile kratkoročne i dugoročne posljedice na zdravlje.

7. ZAHVALE

Iskreno zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Neveni Krnić, na svakoj pomoći, stručnim savjetima, trudu i strpljenju tijekom pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom studija.

8. POPIS LITERATURE

- 1) Frigolet ME, Gutiérrez-Aguilar R. The colors of adipose tissue. *Gac Med Mex.* 2020;156(2):142-149. doi: 10.24875/GMM.M20000356.
- 2) Kutac P, Bunc V, Sigmund M. Determination of Body Fat Ratio Standards in Children at Early School Age Using Bioelectric Impedance. *Medicina (Kaunas).* 2020 Nov 25;56(12):641. doi: 10.3390/medicina56120641.
- 3) Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology.* 2013 Sep;154(9):2992-3000. doi: 10.1210/en.2013-1403.
- 4) Richard AJ, White U, Elks CM, et al. Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction. [Updated 2020 Apr 4]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000-. [Pristupljeno 15.6.2023.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555602/>
- 5) Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J. Endocrinol.* 2016;231(3):R77–R99. doi: 10.1530/JOE-16-0211.
- 6) Ye RZ, Richard G, Gévry N, Tchernof A, Carpentier AC. Fat Cell Size: Measurement Methods, Pathophysiological Origins, and Relationships With Metabolic Dysregulations. *Endocr Rev.* 2022 Jan 12;43(1):35-60. doi: 10.1210/endrev/bnab018.
- 7) Braun K, Oeckl J, Westermeier J, Li Y, Klingenspor M. Non-adrenergic control of lipolysis and thermogenesis in adipose tissues. *J. Exp. Biol.* 2018;221:1–14. doi: 10.1242/jeb.165381
- 8) Kersten S. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Rep.* 2001 Apr;2(4):282-6. doi: 10.1093/embo-reports/kve071.
- 9) Edwards M, Mohiuddin SS. Biochemistry, Lipolysis. [Updated 2022 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. [Pristupljeno 15.6.2023.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560564/>.
- 10) Bouchard C. Genetic determinants of regional fat distribution. *Hum Reprod.* 1997 Oct;12 Suppl 1:1-5. doi: 10.1093/humrep/12.suppl_1.1.
- 11) Després JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med.* 2006;38(1):52-63. doi: 10.1080/07853890500383895.
- 12) Philipsen A, Jørgensen ME, Vistisen D, Sandbaek A, Almdal TP, Christiansen JS, Lauritzen T, Witte DR. Associations between ultrasound measures of abdominal fat distribution and indices of glucose metabolism in a population at high risk of type 2 diabetes: the ADDITION-PRO study. *PLoS One.* 2015 Apr 7;10(4):e0123062. doi: 10.1371/journal.pone.0123062.
- 13) Item F, Konrad D. Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited. *Obes Rev.* 2012 Dec;13 Suppl 2:30-9. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01035.x.

- 14) Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol*. 2012 Jan;85(1009):1-10. doi: 10.1259/bjr/38447238.
- 15) Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Vasani RS, O'Donnell CJ, Fox CS. Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot? *Diabetes Care*. 2009 Jun;32(6):1068-75. doi: 10.2337/dc08-2280.
- 16) Zoico E, Rubele S, De Caro A, Nori N, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Zamboni M. Brown and Beige Adipose Tissue and Aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jun 20;10:368. doi: 10.3389/fendo.2019.00368.
- 17) van Marken Lichtenbelt W. Brown adipose tissue and the regulation of nonshivering thermogenesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012 Nov;15(6):547-52. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283599184.
- 18) Lee JY, Takahashi N, Yasubuchi M, Kim Y-I, Hashizaki H, Kim M-J, et al.. Triiodothyronine induces UCP-1 expression and mitochondrial biogenesis in human adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*. (2012) 302:C463–72. doi: 10.1152/ajpcell.00010.2011.
- 19) Soumano K, Desbiens S, Rabelo R, Bakopoulos E, Camirand A, Silva JE. Glucocorticoids inhibit the transcriptional response of the uncoupling protein-1 gene to adrenergic stimulation in a brown adipose cell line. *Mol Cell Endocrinol*. (2000) 165:7–15. doi: 10.1016/s0303-7207(00)00276-8.
- 20) Wang QA, Tao C, Gupta RK, Scherer PE. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat Med*. 2013 Oct;19(10):1338-44. doi: 10.1038/nm.3324.
- 21) Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Ślęzak D, Robakowska M, Mrugacz M. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *Int J Mol Sci*. 2020 May 18;21(10):3570. doi: 10.3390/ijms21103570.
- 22) Dornbush S, Aeddula NR. Physiology, Leptin. [Updated 2023 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan [Prístupljeno 20.6.2023.]Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537038/>
- 23) Procaccini C, Jirillo E, Matarese G. Leptin as an immunomodulator. *Mol Aspects Med*. 2012; 33(1): 35-45. doi: 10.1016/j.mam.2011.10.012.
- 24) Trinh T, Broxmeyer HE. Role for Leptin and Leptin Receptors in Stem Cells During Health and Diseases. *Stem Cell Rev Rep*. 2021 Apr;17(2):511-522. doi: 10.1007/s12015-021-10132-y.
- 25) Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E, et al. The role of adipose tissue and adipokines in the manifestation of type 2 diabetes in the long-term period following myocardial infarction. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8(1):24 doi: 10.1186/s13098-016-0136-6.

- 26) Hausman GJ, Barb CR, Lents CA. Leptin and reproductive function. *Biochimie*. 2012 Oct;94(10):2075-81. doi: 10.1016/j.biochi.2012.02.022.
- 27) Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2548-56. doi: 10.1210/jc.2004-0395.
- 28) Lundgren M, Svensson M, Lindmark S, Renström F, Ruge T, Eriksson JW. Fat cell enlargement is an independent marker of insulin resistance and 'hyperleptinaemia'. *Diabetologia*. 2007;50(3):625-633. doi: 10.1007/s00125-006-0572-1.
- 29) Liu J, Yang X, Yu S, Zheng R. The Leptin Resistance. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1090:145-163. doi: 10.1007/978-981-13-1286-1_8.
- 30) Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA, Ziyaiyan A, Taherkhani S, Elguindy NM, Bragazzi NL. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. *Nutrients*. 2021 Apr 2;13(4):1180. doi: 10.3390/nu13041180.
- 31) Achari A.E., Jain S.K. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci*. 2017;18:1321. doi: 10.3390/ijms18061321. doi: 10.3390/ijms18061321.
- 32) Nguyen TMD. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. *Int J Prev Med*. 2020 Sep 3;11:136. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_193_20.
- 33) Yanai H, Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 8;20(5):1190. doi: 10.3390/ijms20051190.
- 34) Zhou L., Deepa S.S., Etzler J.C., Ryu J., Mao X., Fang Q., Liu D.D., Torres J.M., Jia W., Lechleiter J.D., et al. Adiponectin activates AMP-activated protein kinase in muscle cells via APPL1/LKB1-dependent and phospholipase C/Ca²⁺/Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase-dependent pathways. *J. Biol. Chem*. 2009;284:22426–22435. doi: 10.1074/jbc.M109.028357.
- 35) Combs T.P., Marliss E.B. Adiponectin signaling in the liver. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2014;15:137–147. doi: 10.1007/s11154-013-9280-6
- 36) Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, et al. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2006;29:1357–62. doi: 10.2337/dc05-1801.
- 37) Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: Evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003;46:459–69. doi: 10.1007/s00125-003-1074-z.
- 38) Andersen KK, Frystyk J, Wolthers OD, Heuck C, Flyvbjerg A. Gender differences of oligomers and total adiponectin during puberty: A cross-sectional study of 859 Danish school children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1857–62. doi: 10.1210/jc.2006-2310.

- 39) Mair KM, Gaw R, MacLean MR. Obesity, estrogens and adipose tissue dysfunction - implications for pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2020 Sep 18;10(3):2045894020952019. doi: 10.1177/2045894020952023.
- 40) Bhardwaj P, Au CC, Benito-Martin A, et al. Estrogens and breast cancer: mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019; 189: 161–170. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.03.002.
- 41) Belanger C, Luu-The V, Dupont P, et al. Adipose tissue intracrinology: potential importance of local androgen/estrogen metabolism in the regulation of adiposity. *Horm Metab Res* 2002; 34: 737–745. doi: 10.1055/s-2002-38265.
- 42) Baglietto L, English DR, Hopper JL, et al. Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115: 171–179. doi: 10.1007/s10549-008-0069-3.
- 43) Zahid H, Subbaramaiah K, Iyengar NM, et al. Leptin regulation of the p53-HIF1 α /PKM2-aromatase axis in breast adipose stromal cells: a novel mechanism for the obesity-breast cancer link. *Int J Obes (2005)* 2018; 42: 711–720. doi: 10.1038/ijo.2017.273.
- 44) Brown KA, Hunger NI, Docanto M, et al. Metformin inhibits aromatase expression in human breast adipose stromal cells via stimulation of AMP-activated protein kinase. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 591–596. doi: 10.1007/s10549-010-0834-y.
- 45) Xu Y, Qiao J. Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. *J Healthc Eng.* 2022 Mar 21;2022:9240569. doi: 10.1155/2022/9240569.
- 46) Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013 Apr 20;9(2):191-200. doi: 10.5114/aoms.2013.33181.
- 47) Sethi JK, Hotamisligil GS (2021). "Metabolic Messengers: tumour necrosis factor". *Nat Metab.* 3 (10): 1302–1312. doi:10.1038/s42255-021-00470-z
- 48) Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Sep 4;6(10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.
- 49) Body mass index - BMI. 2022 [Pristupljeno 15.6.2023.]; Dostupno na: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
- 50) Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 May;10(5):351-365. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00047-X.
- 51) Smith SM, Sumar B, Dixon KA. Musculoskeletal pain in overweight and obese children. *Int J Obes (Lond).* 2014 Jan;38(1):11-5. doi: 10.1038/ijo.2013.187.
- 52) Burt Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction.* 2010 Sep;140(3):399-410. doi: 10.1530/REP-10-0119.

- 53) Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics*. 2008 Feb;121 Suppl 3:S208-17. . doi: 10.1542/peds.2007-1813F.
- 54) Zammouri J, Vatier C, Capel E, Auclair M, Storey-London C, Bismuth E, Mosbah H, Donadille B, Janmaat S, Fève B, Jéru I, Vigouroux C. Molecular and Cellular Bases of Lipodystrophy Syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jan 3;12:803189. doi: 10.3389/fendo.2021.803189.
- 55) Chiquette E, Oral EA, Garg A, Araújo-Vilar D, Dhankhar P. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:375–83. doi: 10.2147/DMSO.S130810.
- 56) Carobbio S, Pellegrinelli V, Vidal-Puig A. Adipose Tissue Function and Expandability as Determinants of Lipotoxicity and the Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol* (2017) 960:161–96. doi: 10.3389/fendo.2021.803189
- 57) Szendroedi J, Yoshimura T, Phielix E, Koliaki C, Marcucci M, Zhang D, et al. Role of Diacylglycerol Activation of PKC θ in Lipid-Induced Muscle Insulin Resistance in Humans. *Proc Natl Acad Sci USA* (2014) 111:9597–602. doi: 10.1073/pnas.1409229111
- 58) Polyzos SA, Perakakis N, Mantzoros CS. Fatty Liver in Lipodystrophy: A Review With a Focus on Therapeutic Perspectives of Adiponectin and/or Leptin Replacement. *Metabolism* (2019) 96:66–82. doi: 10.1016/j.metabol.2019.05.001
- 59) Vantyghem MC, Balavoine AS, Douillard C, Defrance F, Dieudonne L, Mouton F, et al. How to Diagnose a Lipodystrophy Syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)* (2012) 73:170–89. doi: 10.1016/j.ando.2012.04.010
- 60) Mainieri F, Chiarelli F. Lipodystrophies in Children. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(4):305-320. doi: 10.1159/000522620.
- 61) Misra A, Garg A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy case reports and review of the literature. *Medicine*. 2003;82(2):129–46. doi: 10.1097/00005792-200303000-00007.
- 62) Estrada V, Serrano-Ríos M, Martínez Larrad MT, Villar NGP, González López A, Jesus Téllez M, Leptin and adipose tissue maldistribution in HIV-infected male patients with predominant fat loss treated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29(1):32–40. doi: 10.1097/00126334-200201010-00004.
- 63) Brinkman JE, Tariq MA, Leavitt L, et al. Physiology, Growth Hormone. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. [Pristupljeno 16.6.2023.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482141/>
- 64) Vignolo M, Naselli A, Di Battista E, Mostert M, Aicardi G. Growth and development in simple obesity. *Eur J Pediatr*. 1988 Apr;147(3):242-4. doi: 10.1007/BF00442687.
- 65) He Q, Karlberg J. Bmi in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res*. 2001 Feb;49(2):244-51. doi: 10.1203/00006450-200102000-00019.

- 66) Shalitin S, Gat-Yablonski G. Associations of Obesity with Linear Growth and Puberty. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(2):120-136. doi: 10.1159/000516171.
- 67) Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999 Mar;23(3):260-71. doi: 10.1038/sj.ijo.0800807.
- 68) Kreitschmann-Andermahr I, Suarez P, Jennings R, Evers N, Brabant G. GH/IGF-I regulation in obesity--mechanisms and practical consequences in children and adults. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(3):153-60. doi: 10.1159/000284355.
- 69) Bouhours-Nouet N, Gatelais F, Boux de Casson F, Rouleau S, Coutant R. The insulin-like growth factor-I response to growth hormone is increased in prepubertal children with obesity and tall stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb;92(2):629-35. doi: 10.1210/jc.2005-2631.
- 70) Maor G, Rochwerger M, Segev Y, Phillip M. Leptin acts as a growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers. *J Bone Miner Res.* 2002 Jun;17(6):1034-43. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.6.1034.
- 71) Siddle K. Molecular basis of signaling specificity of insulin and IGF receptors: neglected corners and recent advances. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012 Feb 28;3:34. doi: 10.3389/fendo.2012.00034.
- 72) Geffner ME. The growth without growth hormone syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996 Sep;25(3):649-63. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70345-5.
- 73) Holmgren A, Niklasson A, Nierop AF, Gelande L, Aronson AS, Sjöberg A, Lissner L, Albertsson-Wikland K. Pubertal height gain is inversely related to peak BMI in childhood. *Pediatr Res.* 2017 Mar;81(3):448-454. doi: 10.1038/pr.2016.253.
- 74) Denzer C, Weibel A, Muche R, Karges B, Sorgo W, Wabitsch M. Pubertal development in obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2007 Oct;31(10):1509-19. doi: 10.1038/sj.ijo.0803691.
- 75) Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab.* 2009 Jul;20(5):237-42. doi: 10.1016/j.tem.2009.02.004.
- 76) Mendle J, Beltz AM, Carter R, Dorn LD. Understanding puberty and its measurement: ideas for research in a new generation. *J Res Adolesc.* 2019;29(1):82-95. doi: 10.1111/jora.12371.
- 77) Reinehr T, Roth CL. Is there a causal relationship between obesity and puberty? *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;3(1):44-54. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30306-7.
- 78) Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):485-500. doi: 10.1093/humupd/dmu009.
- 79) Marcovecchio ML, Chiarelli F. Obesity and growth during childhood and puberty. *World Rev Nutr Diet.* 2013;106:135-41. doi: 10.1159/000342545.

- 80) Lacroix, A. E., & Whitten, R. (2018). Physiology, Menarche. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. [Pristupljeno 16.6.2023.]
- 81) Lian Q, Mao Y, Luo S, et al. Puberty timing associated with obesity and central obesity in Chinese Han girls. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):1-7. doi: 10.1186/s12887-018-1376-4.
- 82) Lazzeri G, Tosti C, Pammolli A, et al. Overweight and lower age at menarche: evidence from the Italian HBSC cross-sectional survey. *BMC Womens Health.* 2018;18(1):168-174. doi: 10.1186/s12905-018-0659-0.
- 83) Biro FM, Pajak A, Wolff MS, et al. Age of menarche in a longitudinal US cohort. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018;31(4):339-345. doi: 10.1016/j.jpag.2018.05.002.
- 84) Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, Tarlatzis BC, Goulis DG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism.* 2013;62(4):457-478. doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.012.
- 85) Machinal-Quelin F, Dieudonne MN, Pecquery R, Leneveu MC, Giudicelli Y. Direct in vitro effects of androgens and estrogens on ob gene expression and leptin secretion in human adipose tissue. *Endocrine.* 2002;18(2):179-184. doi: 10.1385/ENDO:18:2:179.
- 86) Dobrzyn K, Smolinska N, Kiezun M. Adiponectin: A new regulator of female reproductive system. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:1-12, 7965071. doi: 10.1155/2018/7965071.
- 87) Kang MJ, Oh YJ, Shim YS, Baek JW, Yang S, Hwang IT. The usefulness of circulating levels of leptin, kisspeptin, and neurokinin B in obese girls with precocious puberty. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34:627-630. doi: 10.1080/09513590.2017.1423467.
- 88) Bramswig J, Dubbers A. Disorders of pubertal development. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:295-303. doi: 10.3238/arztebl.2009.0295.
- 89) Riumallo J, Durnin JV. Changes in body composition in adolescent boys. *Eur J Clin Nutr.* 1988;42(2):107-112.
- 90) Siervogel RM, Demerath EW, Schubert C, et al. Puberty and body composition. *Horm Res.* 2003;60(Suppl 1):36-45. doi: 10.1159/000071224.
- 91) Li W, Liu Q. Association of prepubertal obesity with pubertal development in Chinese girls and boys: a longitudinal study. *Am J Hum Biol.* 2018;30:e23195. doi: 10.1002/ajhb.23195.
- 92) Ribeiro J, Santos P, Duarte J, Mota J. Association between overweight and early sexual maturation in Portuguese boys and girls. *Ann Hum Biol.* 2006;33(1):55-63. doi: 10.1080/00207390500434135.
- 93) Aksglaede L, Juul A, Olsen LW, Sorensen TI. Age at puberty and the emerging obesity epidemic. *PLoS ONE.* 2009;4:1-6, e8450. doi: 10.1371/journal.pone.0008450.
- 94) Lee JM, Wasserman R, Kaciroti N, et al. Timing of puberty in overweight versus obese boys. *Pediatrics.* 2016;137(2):137-146. doi: 10.1542/peds.2015-0164.
- 95) Mathew H, Castracane VD, Mantzoros C. Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism.* 2018;86:18-32. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.006.

- 96) Martins AD, Moreira AC, Sa R, et al. Leptin modulates human Sertoli cells acetate production and glycolytic profile: a novel mechanism of obesity-induced male infertility? *Biochim Biophys Acta*. 1852;2015:1824-1832. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.06.005.
- 97) Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev*. 2000 ;21:585–618. doi: 10.1210/edrv.21.6.0413.
- 98) Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:487–492.
- 99) Boden G. Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Sep;37(3):635-46, viii-ix. doi: 10.1016/j.ecl.2008.06.007.
- 100) Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother*. 2021 May;137:111315. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111315.
- 101) Al-Beltagi M, Bediwy AS, Saeed NK. Insulin-resistance in paediatric age: Its magnitude and implications. *World J Diabetes*. 2022 Apr 15;13(4):282-307. doi: 10.4239/wjd.v13.i4.282.
- 102) Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014;2014:943162. doi: 10.1155/2014/943162.
- 103) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 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;285:2486–2497. doi: 10.1001/jama.285.19.2486.
- 104) Al-Hamad D, Raman V. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Transl Pediatr*. 2017 Oct;6(4):397-407. doi: 10.21037/tp.2017.10.02.
- 105) Wittcopp C, Conroy R. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Pediatr Rev* 2016;37:193-202. doi: 10.1542/pir.2014-0095
- 106) Raal FJ. Pathogenesis and Management of the Dyslipidemia of the Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* . 2009 Apr 28 ;7(2):83–8. doi: 10.1089/met.2008.0079.
- 107) Fujita T. Insulin resistance and salt-sensitive hypertension in metabolic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* . 2007 Jun 5 ;22(11):3102–7. doi: 10.1093/ndt/gfm409.
- 108) Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipose tissue, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol*. 2017 Jun;42(2):92-108. doi: 10.23736/S0391-1977.16.02563-3.
- 109) Zhang X, Wu M, Liu Z, Yuan H, Wu X, Shi T, Chen X, Zhang T. Increasing prevalence of NAFLD/NASH among children, adolescents and young adults from 1990 to 2017: a population-based observational study. *BMJ Open*. 2021 May 4;11(5):e042843. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042843.

- 110) Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2017 Feb 28;15(1):45. doi: 10.1186/s12916-017-0806-8.
- 111) Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit model". *World J Gastroenterol.* 2018 Jul 21;24(27):2974-2983. doi: 10.3748/wjg.v24.i27.2974.
- 112) Nieuwenhuis D, Pujol-Gualdo N, Arnoldussen IAC, Kiliaan AJ. Adipokines: A gear shift in puberty. *Obes Rev.* 2020 Jun;21(6):e13005. doi: 10.1111/obr.13005.
- 113) Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011 Feb;11(2):85-97. doi: 10.1038/nri2921.
- 114) Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm.* 2013 Dec 22;2013:139239. doi: 10.1155/2013/139239.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 31. ožujka 1998. godine u Varaždinu. Osnovnoškolsko obrazovanje započinjem u I. Osnovnoj školi u Varaždinu nakon čega upisujem prirodoslovno-matematički smjer Prve gimnazije u Varaždinu. 2017. godine upisujem Integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicina na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija sudjelujem kao aktivan član brojnih studentskih sekcija te u radu vodstva Studentske sekcije za pedijatriju. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.