

MOLEKULARNI MEHANIZMI NASTANKA DEBELOSTI S POUČARKOM NA VLOGI SISTEMA RENIN-ANGIOTENZIN- ALDOSTERON

MOLECULAR MECHANISMS OF OBESITY WITH EMPHASIS ON THE ROLE OF THE RENIN- ANGIOTENSIN- ALDOSTERONE SYSTEM

AVTOR / AUTHOR:
prof. dr. Darko Černe, mag. farm., EuSpLM

Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
darko.cerne@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Debelost dobiva v razvitem svetu razsežnosti epidemije, zato je preučevanje molekularnih mehanizmov nastanka debelosti pomemben strokovni in znanstveni izziv. V prvem delu prispevka so predstavljene pomembnejše fiziološke osnove izrabe energijskih molekul (prebava hranil v gastrointestinalnem traktu, vloga maščobnega tkiva v energijskem ravnovesju, celični metabolizem energijskih molekul in metabolizem fruktoze), ki jih na sistemskem nivoju uravnava in medsebojno interaktivno povezuje nevrohormonalni sistem. V drugem delu prispevka so predstavljeni izbrani molekularni mehanizmi nastanka debelosti, vloga maščobnega tkiva kot endokrinega organa, pomen lokalne sinteze hormonov sistema renin-angiotenzin-aldosteron in njihovi sistemski vplivi, vloga oksidativnega stresa in pomen uživanja hrane bogate s fruktozo.

KLJUČNE BESEDE:

debelost; molekularni mehanizmi; nevrohormonalni sistem; maščobno tkivo; hormoni sistema renin-angiotenzin-aldosteron; oksidativni stres; fruktoza;

ABSTRACT

In the developed countries obesity is acquiring epidemic proportions, therefore the study of the molecular mechanisms of obesity is an important professional and scientific challenge. The first part of the paper presents the most important physiological basics of utilization of energetic molecules (digestion of nutrients in the gastrointestinal tract, the importance of adipose tissue, cellular metabolism of energetic molecules, fructose metabolism), which are regulated on a systemic level and jointly interrelated by the neurohormonal system. The second part of the paper presents the selected molecular mechanisms of obesity, the role of adipose tissue, the importance of local synthesis of hormones of the renin-angiotensin-aldosterone system and their systemic effects, the role of oxidative stress and the importance of consuming food rich in fructose.

KEYWORDS:

obesity; molecular mechanisms; neurohormonal system; adipose tissue; hormones of the renin-angiotensin-aldosterone system; oxidative stress; fructose;



ALI STE VEDELI?

- Da metabolizem fruktoze vstopa v glikolizo nekje na sredi celotne glikolizne metabolične vertikale in s tem "preskoči" dve od treh kontrolnih točk aktivnosti glikolize. V primerjavi z glukozo se torej metabolizem fruktoze izogne pomembnim regulatornim učinkom številnih hormonov, intermediatov glikolize, razmerja AMP/ATP in citrata.
- Da vezava angiotenzina II na receptor angiotenzina II tipa 1 (ATI) pomembno prispeva k zvečanemu oksidativnemu stresu, ki ga z uporabo zaviralcev angiotenzin pretvarjajočega encima ali antagonistov ATI dokazano zmanjšamo.

1 UVOD

Debelost dobiva v razvitem svetu razsežnosti epidemije. V Evropi ima prekomerno telesno težo tretjina odraslih in petina otrok in pojavnost se še povečuje (1, 2). Posebej zaskrbljujoč je trend naraščanja pri otrocih in mladostnikih. Debelost je dejavnik tveganja za bolezni srca in žilja, ki so glavni vzrok umrljivosti in invalidnosti sodobne družbe ter pomembno prispevajo k naraščajočim stroškom v zdravstvu. Debelost postaja velik zdravstveni in družbenoekonomski problem.

Izraba energijskih molekul poteka na nivoju prebave v gastrointestinalnem traktu (GIT) in na nivoju celičnega metabolizma. Oba izjemno kompleksna sklopa procesov uravnava in medsebojno interaktivno povezuje nevrohormonalni sistem.

2 FIZIOLOŠKE OSNOVE IZRABE ENERGIJSKIH MOLEKUL

Prebava hranil v gastrointestinalnem traktu in uravnavanje vnosa hrane

Mehanska stimulacija GIT ter izločanje hormonov GIT pomembno določa občutek lakote oziroma sitosti, energijske potešenosti in s tem interval med dvema obrokom hranjenja. Na primer, mehansko raztezanje želodca zmanjša občutek lakote in vpliva na prenehanje hranjenja. Z vidika

regulacije in vpliva na vnos hranil imajo pomembno vlogo hormoni grelin, holecistokinin, glukagonu podobni peptid in peptid YY (3). Časovnice in profili njihovega izločanja po zaužitju obroka hrane so različni. Izločajo jih številne celice GIT kot odgovor na prisotnost višjih maščobnih kislin (VMK), aminokislin in drugih proteolitičnih razgradnih produktov hrane. Grelin, ki ga izločajo nevroendokrine celice želodca, posreduje občutek lakote in spodbuja vnos hrane (4). Nasprotuje inhibitornemu učinku leptina in peptida YY na center za lakoto. Koncentracija grelina naraste pred obrokom, po njem pa se sproščanje zavre. Holecistokinin, ki ga izločajo intestinalne celice tankega črevesa, poveča izločanje pankreasa, krčenje žolčnika in izločanje žolča, zavira praznjenje želodca, preko centralnega živčnega sistema pa določa občutek sitosti (5). Glukagonu podobni peptid-1 (GLP-1) izločajo intestinalne celice tankega črevesa, predvsem kot odgovor na prisotnost ogljikovih hidratov, pa tudi aminokislin in VMK (6). Je hormon, ki posreduje izločanje inzulina, dolgoročno poveča število β -celic Langerhansovih otočkov in zveča izražanje gena za inzulin, zavira pa tudi izločanje glukagona. GLP-1 spodbuja učinke inzulina na celice. V GIT upočasnjuje eksokrine funkcije, črevesno krčljivost in resorbcijo ogljikovih hidratov ter s tem prispeva k občutku sitosti in energijski potešenosti. GLP-1 v krvi učinkovito razgrajuje encim dipeptidil peptidaza-4 (DPP-4) (7). Tudi peptid YY izločajo intestinalne celice tankega črevesa. Peptid YY upočasnjuje črevesno resorbcijo, zavira praznjenje želodca, žolčnika in trebušne slinovke in s tem prispeva k občutku sitosti in energijske potešenosti (8). Parasimpatik spodbuja izločanje žlez in omenjenih hormonov v GIT, še posebej v zgornjem predelu, ki ga oživčuje vagus in ostali parasimpatični živci. Izločanje žlez in hormonov v ostalem delu tankega črevesa in v prvih dveh tretjinah debelega črevesa pa se skoraj izključno uravnava z reakcijami na lokalne dražljaje.

Vnos hranil in njihov celični metabolizem na sistemskem nivoju pomembno uravnava tudi maščobno tkivo. Hormon leptin izloča predvsem belo maščobno tkivo, kot odgovor na zadostno zalogo trigliceridov (9). Z vezavo na receptorje v hipotalamusu zavira center za lakoto in apetit. Stimulira tudi s simpatikom posredovan razklop dihalne verige od oksidativne fosforilacije, kar povzroča netresavo termogenezo v belih maščobnih celicah in drugih tkivih s posledično porabo maščob. Drugi hormon maščobnega tkiva je adiponektin (10). Z vezavo na adiponektinske receptorje 1 in 2 uravnava celični metabolizem energijskih molekul, predvsem preko spreminjanja aktivnosti adenozin monofosfat aktivirajoče proteinske kinaze (AMPK; glej besedilo v nadaljevanju). Maščobno tkivo poseduje tudi lokalno in neod-

visno sintezo hormonov sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s pomembnim sistemskim vplivom v določenih patofizioloških stanjih (11), kar je posebej obravnavano v nadaljevanju.

Celični metabolizem energijskih molekul in nevrohormonalni sistem

Celični metabolizem energijskih molekul uravnavajo številni hormoni. Inzulin je najpomembnejši hormon metabolizma glukoze. Z vezavo na inzulinski receptor aktivira PI3K/AKT signalno pot, ki pospeši vstopanje glukoze v celico, glikolizo, glikogenezo in lipogenezo v maščevju in mišicah, preko nadaljnje aktivacije signalne poti mTOR pa zveča tudi sintezo proteinov (Slika 1). Somatomedini iz jeternih celic povzročajo inzulinu podobne učinke v adipocitih. Obema hormonoma se zoperstavljajo glukagon (pospeši glikogenolizo, v hepatocitih pa glukoneogenezo, kar zviša koncentracijo glukoze v krvi), kateholamini (pospešijo glikogenolizo in lipolizo, v pankreasu pa zavirajo izločanje inzulina), ščitnični hormoni (pospešijo glikogenolizo in v GIT zvečajo resorbcijo glukoze), somatotropin (zmanjšuje privzem glukoze v celice ter zavira glikogenolizo) in kortizol (pospeši glukoneogenezo v hepatocitih).

Celični metabolizem in energijsko ravnovesje v celici pomembno določa encim AMPK (12). AMP, kot označevalec pomanjkanja energijskih zalog v celici, alosterično spreminja njegovo terciarno strukturo in omogoča fosforilacijo tako izpostavljenih aminokislinskih treonin na mestu 172 s kinazami hierarhično višjih signalnih poti. S tem aktivirana AMPK nato fosforilira in učinkovito aktivira encime sinteze ATP (zveča β -oksidacijo VMK in energijsko presnovo proteinov), pospeši vstopanje glukoze v celice preko receptorja GLUT4 in zavira glukoneogenezo, skrajšuje pa tudi postprandialno hipertrigliceridemijo in izboljšuje učinke inzulina na celice. AMPK ima pomembno vlogo v centralni regulaciji občutka lakote in vnosa hrane. Grelin, ki je hormon GIT in smo ga natančneje razložili v prejšnjem poglavju, v hipotalamusu zveča aktivnost AMPK, s posledičnim zvečanjem izražanja gena za neuropeptid Y, kar nato vodi v občutek lakote in potrebe po vnosu hranil. Nasprotno pa leptin, ki je hormon maščobnega tkiva, zmanjša aktivnost hipotalamične AMPK, kar zmanjša izražanje gena za neuropeptid Y s posledičnim zmanjšanjem občutka lakote in potrebo po vnosu hranil.

Z vidika nadaljnje obravnave molekularnih mehanizmov nastanka debelosti je zanimiv metabolizem fruktoze. Po vstopu v celico in fosforilaciji se presnovi v dve molekuli glicerinaldehid-3-fosfata, ki vstopata v glikolizo nekje na sredi celotne glikolizne metabolične vertikale. To pomeni, da me-

tabolizem fruktoze "preskoči" dve od treh kontrolnih točk aktivnosti glikolize, kontrolno točko na nivoju uravnavanja aktivnosti heksokinaze oziroma glukokinaze in kontrolno točko na nivoju uravnavanja aktivnosti 6-fosfofrukto-1-kinaze. Tako ostaja le še uravnavanje metabolizma fruktoze na nivoju aktivnosti piruvat-kinaze. V primerjavi z glukozo se torej metabolizem fruktoze izogne pomembnim regulatornim učinkom številnih hormonov (inzulina, glukagona, adrenalina), samih intermediatov glikolize, razmerja AMP/ATP kot merila energijskih potreb celice in citrata kot označevalca prisotnosti ketonov kot alternativnih energijskih molekul. Energijski metabolizem fruktoze se torej odvija mimo mnogih pomembnih regulacijskih mehanizmov glikolize.

3 IZBRANI MOLEKULARNI MEHANIZMI NASTANKA DEBELOSTI

Številne spremembe v izrabi energijskih molekul, tako na nivoju njihove prebave v GIT kot na nivoju celičnega metabolizma, vključno s spremembami nevrohormonalnega uravnavanja, lahko vodijo v nastanek debelosti oziroma debelost preprečujejo. Na primer, ugoden učinek uživanja vlaknin v preventivi debelosti si pojasnujemo z večjo vezavo vode na vlaknine in povečanjem želodčne vsebine, kar ima ugoden učinek na raztezanje želodca in učinkoviteje zmanjšuje izločanja grelina po začetku hranjenja (13). Povečan volumen hrane zaradi vezave vode na vlaknine v tankem in debelem črevesu ugodno zveča mehansko stimulacijo in izločanje hormonov GIT ter upočasnjuje resorbcijo hranil, kar pomembno izboljša občutek sitosti in energijske potешenosti ter podaljša interval med dvema obrokom hranjenja (14). Zaradi izjemno široke problematike in omejitve s prostorom so v nadaljevanju predstavljene samo nekatere izbrane spremembe v izrabi energijskih molekul na nivoju celičnega metabolizma in uravnavanju z nevrohormonalnim sistemom.

Vloga maščobnega tkiva

Glavni razlog nastanka debelosti je neravnotežje med količino zaužitih in porabljenih kalorij. Skoraj celotna količina presežne energije, ne glede na to, ali gre v hrani za maščobe, ogljikove hidrate ali beljakovine, se na koncu shrani v obliki maščevja. Subkutano maščevje je prvo, kjer se shranjuje presežek hranil, šele nato se presežki shranjujejo v visceralnem maščevju. Toda le visceralno maščevje je



odgovorno za zvečano izločanje VMK, sintezo pomembnih sistemskih metaboličnih hormonov in razvoj tolerance za glukozo v mnogih tkivih, dislipidemije ter hipertenzije. Presežek kalorij spodbuja hiperplazijo visceralnega maščevja, ki v nadaljevanju vodi do razvoja rezistence adipocitov za inzulin (inzulinska rezistenca) in leptin (leptinska rezistenca) s posledično zavrtjo adipogenezo (Slika 1) (15). Razvoj novih adipocitov iz preadipocitov zahteva občutljivost za inzulin. Zavrtja adipocitogeneza v razmerah presežka kalorij, inzulinske in leptinske rezistence, oksidativnega stresa in hipoksije povzroči hipertrofijo obstoječih adipocitov (Slika 1). Zaradi presežka energijskih molekul in pospešene sinteze proteinov se v hipertrofiranih adipocitih razvije metabolični stres endoplazmatskega retikuluma s posledično aktivacijo vnetja in signalne poti N-terminalne kinaze c-Jun (JNK), zmanjšana je sinteza adiponektina, zavrtja je sinteza trigliceridov ter pospešeno izločanje VMK (Slika 1). Zvišana koncentracija VMK v krvi okvarja mnoga tkiva: v mišicah povzroča toleranco za glukozo, v hepatocitih zveča sintezo trigliceridov in VLDL ter pospeši glukoneogenezo, v pankreasu pa zavira sintezo inzulina. V visceralnem maščevju VMK pospešijo vstopanje novih makrofagov v tkivo, ki preko aktivacije receptorja TLR4 sintetizirajo TNF- α in MCP1, kar pomembno prispeva k nastanku lokalnega in sistemskega vnetja (Slika 1). Če povzamemo, v debelosti visceralno maščevje izloča številne proaterogene, prodia-betične in provnetne hormone, zvečano je izločanje leptina in VMK, izločanje adiponektina pa je zmanjšano. Infiltrirani makrofagi izločajo dodatne vnetne citokine in povzročajo subklinično vnetje. Aktivira se lokalna in neodvisna sinteza hormonov RAAS s pomembnimi sistemskimi učinki, kar je posebej obravnavano v nadaljevanju (11). Angiotenzin II (Ang II) z vezavo na receptor angiotenzina II tipa 1 (ATI) tudi zavira adipogenezo, aktivira sintazo višjih maščobnih kislin in sintezo trigliceridov v adipocitih ter zavira lipolizo (11).

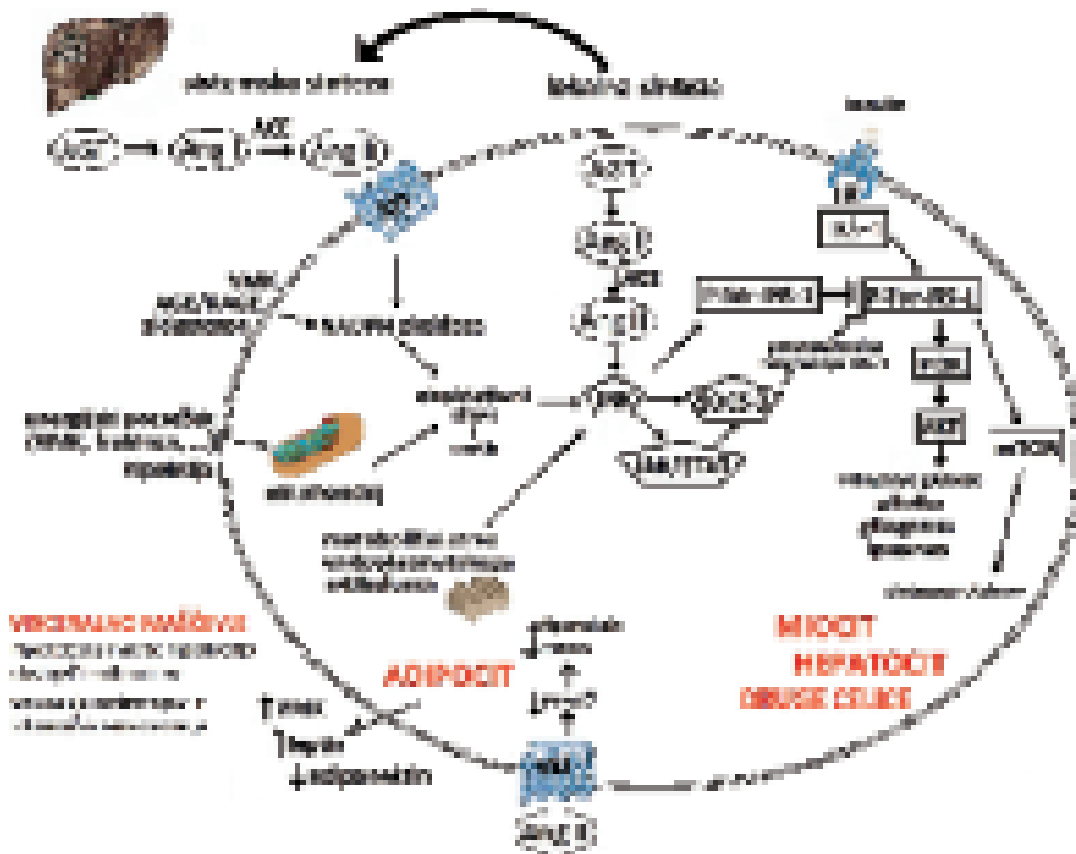
Vloga sistema hormonov renin-angiotenzin-aldosteron

Metabolični sindrom je skupek metaboličnih dejavnikov tveganja, ki se fenotipsko izraža kot inzulinska rezistenca, dislipidemija, hipertenzija in centralna debelost. Za inzulinsko rezistenco je značilno okrnjeno od inzulina odvisno celično signaliziranje, ki se odraža kot zmanjšano vstopanje glukoze v mišice, jetra in maščevje, s posledično toleranco za glukozo in hiperinzulinemijo. Novejše raziskave kažejo, da je ozadje omenjenih fenotipskih lastnosti metaboličnega sindroma in njihove medsebojne povezanosti morda prekomerna aktivnost hormonov RAAS (11). Mnoga tkiva

(maščevje, mišice, srce, jetra, ledvici, pankreas, kosti, adrenalna žleza) posedujejo lokalno in neodvisno sintezo hormonov RAAS, ki v teh organih opravljajo številne avtokrine in parakrine funkcije, v določenih stanjih pa lahko pomembno prispevajo k sistemskemu RAAS (Slika 1). Na primer, pri debelosti je visceralno maščevje drugi najpomembnejši vir angiotenzinogena (poleg hepatocitov), ki prispeva k sistemski koncentraciji hormona do 30 % (16). Vezava Ang II na ATI povzroča vazokonstrikcijo, občutek žeje, sintezo aldosterona, resorbcijo ionov Na⁺, aktivacijo simpatičnega živčevja, hipertrofijo in fibrozo. Poleg omenjenih učinkov angiotenzin pretvarjajoči encim razgrajuje tudi bradikinin, kar dodatno zavira vazodilatacijo. Še pomembnejše je odkritje, da vezava Ang II na ATI zavira od inzulina odvisno celično signaliziranje in sicer (Slika 1): 1) fosforilira celične intermediate inzulinskega metaboličnega signaliziranja na aminokislini serin, kar zavira fiziološko fosforilacijo aminokislinske tirozin; 2) aktivira signalno pot JNK s posledično inhibicijo substrata inzulinskega receptorja (IRS-1) in aktivacijo zaviralca citokinske signalizacije 3 (SOCS-3); 3) preko Janusove tirozinske kinaze aktivira signalne pretvornike in aktivatorje transkripcije (signalna pot JAK/STAT), s posledično aktivacijo SOCS-3; 4) aktiviran SOCS-3 zavira celične intermediate inzulinskega metaboličnega signaliziranja in spodbuja njihovo razgradnjo s proteosomi. Vezava Ang II na ATI v adipocitih zavira receptor, aktiviran s proliferatorjem peroksisomov γ (PPAR γ), s posledičnim utišanjem izražanja gena za adiponektin (Slika 1). Vezava Ang II na ATI povzroča tudi oksidativni stres in sintezo provnetnih citokinov (Slika 1), kar je posebej obravnavano v nadaljevanju. Najnovejše raziskave kažejo na pomembne vplive prehranjevanja na sintezo hormonov RAAS. Na primer, prehrana bogata z nasičenimi VMK dokazano aktivira lokalno sintezo hormonov RAAS in sistemsko zvišuje krvni tlak, adipociti pa se aktivaciji lokalnega RAAS upirajo z zvečanim izločanjem adiponektina in zmanjšanim izločanjem leptina (17). Tudi prehrana bogata s fruktozo aktivira lokalno sintezo hormonov RAAS, kar je posebej izpostavljeno v nadaljevanju.

Vloga oksidativnega stresa

Oksidativni stres pomeni zvečano nastajanje reaktivnih kisikovih in dušikovih spojin zaradi izgube redukcijsko-oksidativnega (redoks) ravnovesja (18). Oksidativni stres okvarja od inzulina odvisno celično metabolično signaliziranje, aktivira vnetne poti in povzroča endotelijsko disfunkcijo. Inzulinska rezistenca je povezana s subkliničnim, pro-oksidativnim in provnetim stanjem v maščevju, mišicah in jetrih in molekularni mehanizmi povezave so v literaturi opisani (18). Zvečano vstopanje VMK v celice in njihov kata-



Slika 1: Pomen hormonskega sistema renin-angiotenzin-aldosteron v metaboličnem sindromu (delno povzeto po 11). Mnoga tkiva imajo lokalno sintezo hormonov sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), ki lahko pomembno prispevajo k sistemskemu RAAS. Vezava angiotenzina II (Ang II) na receptor angiotenzina II tipa 1 (ATI) preko aktivacije mnogih celičnih signalnih poti (JNK, JAK/STAT in SOCS-3) zavirajo od inzulina odvisno celično metabolično signaliziranje in povzročajo nastanek inzulinske rezistence: 1) inhibirajo substrat inzulinskega receptorja (IRS-1); 2) fosforilirajo celične intermediate signaliziranja na aminokislini serin (P-Ser-IRS-1), kar zavira fiziološko fosforilacijo aminokislina treonin in nastanek P-Tyr-IRS-1; 3) zavirajo celične intermediate signaliziranja in spodbuja njihovo razgradnjo s proteosomi. Vezava Ang II na ATI aktivira encim NADPH oksidazo, oksidativni stres in povzroči inzulinsko rezistenco. NADPH oksidazo aktivirajo tudi višje maščobne kisline (VMK), vezava razgradnih produktov glikacije (AGE) na njihov receptor RAGE in aldosteron. V adipocitih zaradi energijskega presežka in elektronov ter relativne hipoksije v mitohondrijih nastaja oksidativni stres, presežek energijskih molekul in pospešena sinteza proteinov pa povzroči metabolični stres endoplazmatskega retikuluma. Oboje dodatno prispeva k razvoju inzulinske rezistence v adipocitih. Visceralno maščevje izloča velike količine VMK, leptina, izločanje adiponektina pa je zmanjšano, vse s pomembnimi sistemskimi učinki na mišice, jetra in druga tkiva. Spodbujeno je vstopanje makrofagov v visceralno maščevje, nastane lokalno vnetje s pomembnimi sistemskimi vplivi.

Figure 1: The importance of the renin-angiotensin-aldosterone hormone system in metabolic syndrome (partly taken from 11). Many tissues possess a local synthesis of hormones of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which can contribute to the systemic RAAS. The binding of angiotensin II (Ang II) to receptor angiotensin II type 1 (ATI) by the activation of many cellular signaling pathways (JNK, JAK / STAT and SOCS-3) inhibits the insulin-mediated cell signaling and leads to the formation of insulin resistance: 1) inhibits the substrate of insulin receptor (IRS-1); 2) phosphorylates cell signaling intermediates at the amino acids serine (P-Ser-IRS-1), which further inhibits physiologic phosphorylation of amino acids threonine thus decreasing P-Tyr-IRS-1; 3) inhibits cell signaling intermediates and promotes their degradation by proteasomes. The binding of Ang II to the ATI activates the enzyme NADPH oxidase, oxidative stress, thus causing insulin resistance. NADPH oxidase is also activated by free fatty acids (VMK), by binding advanced glycation end products (AGE) to their receptor RAGE and by aldosterone. In adipocytes due to the excess of energy and electrons (relative to hypoxia) mitochondria produce oxidative stress and the excess of energy molecules and accelerated protein synthesis causes metabolic stress of the endoplasmic reticulum. Both further contribute to the development of insulin resistance in adipocytes. Visceral fat excretes large amounts of VMK and leptin, but adiponectin secretion is reduced, all with significant systemic effects on the muscles, liver and other tissues. Encouraged by the entry of macrophages to the visceral fat, local inflammation with significant systemic effects occurs.



bolizem z β -oksidacijo ter zvečan katabolizem glukoze ustvarja presežek elektronov, ki v mitohondriju povzroči nastajanje reaktivnih kisikovih spojin, še posebej v hipoksičnih stanjih (Slika 1). Znano je, da hiperplazija visceralnega maščevja in hipertrofija adipocitov ni podprta z zadostno neovaskularizacijo, zato je hipoksija eden od pomembnejših dodatnih mehanizmov prizadetosti maščobnega tkiva v stanju debelosti (15). Hipoksija *per se* zveča izražanje gena za leptin in zavira izražanje gena za adiponektin. Z vidika metaboličnega sindroma je morda še zanimivejša povezava med aktivacijo hormonov RAAS, oksidativnim stresom in inzulinsko rezistenco (11, 18). Vezava Ang II na ATI aktivira NADH in NADPH oksidazo, kar zveča nastajanje kisikovih in dušikovih reaktivnih spojin in povzroči vnetje (Slika 1). Z uporabo zaviralcev angiotenzin pretvarajočega encima ali antagonistov ATI stanje dokazano izboljšamo (19). Oksidativni stres in proinflammatory citokini v celici (Slika 1): 1) preko aktivacije signalne poti JNK fosforilirajo celične intermediate inzulinskega metaboličnega signaliziranja na aminokislinski serin, ki zavirajo fiziološko fosforilacijo aminokislinske tirozin; 2) aktivirana signalna pot JNK inhibira IRS-1 in aktivira SOCS-3; 3) aktiviran SOCS-3 zavira celične intermediate inzulinskega metaboličnega signaliziranja in spodbuja njihovo razgradnjo s proteosomi. Alternativna razlaga je, da oksidativni stres okvarja od inzulina odvisno celično metabolično signaliziranje z oksidacijo cisteinskih ostankov intermediatov inzulinskega celičnega signaliziranja in drugih celičnih signaliziranj (18). Intermediati glikolize prav tako aktivirajo NADPH oksidazo, kot tudi vezava razgradnih produktov glikacije (AGE) na njihove receptorje RAGE (Slika 1) (15). Enako kot Ang II tudi aldosteron v celicah povzroča oksidativni stres in zavira od inzulina odvisno celično metabolično signaliziranje, kot na primer v adipocitih (Slika 1) (11). Številna dejstva dokazujejo, da aldosteron neodvisno od Ang II povzroča funkcionalne in strukturne spremembe žilja, spodbuja sintezo kolagena in fibrozo s posledično hipertrofijo ventriklov ter renalno fibrozo (18).

Pomen uživanja hrane bogate s fruktozo

Fruktoze vstopa v energijski metabolizem nekje na sredi glikolizne vertikale in v nadaljevanju poteka brez mnogih pomembnih regulacijskih mehanizmov glikolize. Uživanje fruktoze je v primerjavi z uživanjem glukoze močnejše povezano s zvečano telesno težo in zvečanim odstotkom maščobe v telesu, kopičenjem visceralnega maščevja (prekomerno uživanje glukoze je povezano s kopičenjem subkutanega maščevja), hipertrigliceridemijo, hiperglikemijo in hiperinzulinemijo na tešče, inzulinsko rezistenco in zmanjšano glukoneogenezo v hepatocitih (20). Vendar danes ne

ALI STE VEDELI?

- Da imajo mnoga tkiva (maščevje, mišice, srce, jetra, ledvici, pankreas, kosti, adrenalna žleza) lokalno in neodvisno sintezo hormonov sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), ki v teh organih opravljajo številne avtokrine in parakrine funkcije, v določenih stanjih pa lahko pomembno prispevajo k sistemskemu RAAS.
- Da prehrana bogata z nasičenimi višjimi maščobnimi kislinami dokazano aktivira lokalno sintezo hormonov RAAS in sistemsko zvišuje krvni tlak.
- Da prehrana bogata s fruktozo aktivira sintezo hormonov RAAS v maščobnem tkivu in tudi drugih tkivih.

vemo, koliko teh učinkov je dejansko neodvisnih od zvečanega kalorijskega prispevka fruktoze *per se* in katera je tista mejna dnevna količina vnosa fruktoze s hrano, pri kateri nastopi tveganje za omenjene metabolične spremembe. V tem pogledu so še posebej zanimivi izsledki najnovjših raziskav *in vitro* in na živalskih modelih, da prehrana bogata s fruktozo aktivira sintezo hormonov RAAS v maščobnem tkivu in tudi drugih tkivih (21).

4 SKLEP

Debelost dobiva v razvitem svetu razsežnosti epidemije, zato je preučevanje molekularnih mehanizmov nastanka debelosti pomemben strokovni in znanstveni izziv. Izraba energijskih molekul poteka na nivoju prebave v GIT in na nivoju celičnega metabolizma. Oba izjemno kompleksna sklopa procesov uravnava in medsebojno interaktivno povezuje nevrohormonalni sistem. Vnos hranil in njihov celični metabolizem na sistemskem nivoju uravnava tudi maščobno tkivo. Novejše raziskave kažejo, da imajo mnoga tkiva, tudi maščevje, lokalno in neodvisno sintezo hormonov RAAS, ki v teh organih opravljajo številne avtokrine in parakrine funkcije, v določenih stanjih pa lahko pomembno prispevajo k sistemskemu RAAS. Slednje lahko pojasni fenotipske značilnosti metaboličnega sindroma in njihovo medsebojno tesno povezanost. Aktiviran RAAS zveča tudi oksidativni stres in je povezan z uživanjem hrane bogate s fruktozo.

5 LITERATURA

1. Rokholm B, Baker JL, Sørensen TI. The levelling off of the obesity epidemic since the year 1999--a review of evidence and perspectives. *Obes Rev* 2010; 11(12): 835-846.
2. James PT. Obesity: the worldwide epidemic. *Clin Dermatol* 2004; 22(4): 276-280.
3. Geraedts MC, Troost FJ, Saris WH. Gastrointestinal targets to modulate satiety and food intake. *Obes Rev* 2011; 12(6): 470-477.
4. Inui A, Asakawa A, Bowers CY et al. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J* 2004; 18(3): 439-456.
5. Burton-Freeman B, Davis PA, Schneeman BO. Plasma cholecystokinin is associated with subjective measures of satiety in women. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(3): 659-667.
6. Madsbad S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(1): 9-21.
7. Duez H, Cariou B, Staels B. DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol* 2012; 83(7): 823-832.
8. Grudell AB, Camilleri M. The role of peptide YY in integrative gut physiology and potential role in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14(1): 52-7.
9. Pan H, Guo J, Su Z. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiol Behav* 2014; 130: 157-169.
10. Balsan GA, Vieira JL, Oliveira AM et al. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev Assoc Med Bras* 2015; 61(1): 72-80.
11. Frigolet ME, Torres N, Tovar AR. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity. *J Nutr Biochem* 2013; 24(12): 2003-2015.
12. Xu XJ, Valentine RJ, Ruderman NB. AMP-activated Protein Kinase (AMPK): Does This Master Regulator of Cellular Energy State Distinguish Insulin Sensitive from Insulin Resistant Obesity? *Curr Obes Rep* 2014; 3(2): 248-255.
13. Janssen P, Vanden Berghe P, Verschueren S et al. Review article: the role of gastric motility in the control of food intake. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(8): 880-894.
14. Geraedts MC, Troost FJ, Saris WH. Gastrointestinal targets to modulate satiety and food intake. *Obes Rev* 2011; 12(6): 470-477.
15. Mlinar B, Marc J. New insights into adipose tissue dysfunction in insulin resistance. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(12): 1925-1935.
16. Van Harmelen V, Ariapart P, Hoffstedt J et al. Increased adipose angiotensinogen gene expression in human obesity. *Obes Res* 2000; 8(4): 337-341.
17. Stucchi P, Cano V, Ruiz-Gayo M et al. Aliskiren reduces body-weight gain, adiposity and plasma leptin during diet-induced obesity. *Br J Pharmacol* 2009; 158(3): 771-778.
18. Whaley-Connell A, McCullough PA, Sowers JR. The role of oxidative stress in the metabolic syndrome. *Rev Cardiovasc Med* 2011; 12(1): 21-29.
19. Wei Y, Chen K, Whaley-Connell AT et al. Skeletal muscle insulin resistance: role of inflammatory cytokines and reactive oxygen species. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294(3): R673- R680.
20. Slyper AH. The influence of carbohydrate quality on cardiovascular disease, the metabolic syndrome, type 2 diabetes, and obesity - an overview. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26(7-8): 617-629.
21. Chou CL, Lai YH, Lin TY et al. Aliskiren prevents and ameliorates metabolic syndrome in fructose-fed rats. *Arch Med Sci* 2011; 7(5): 882-888.

