

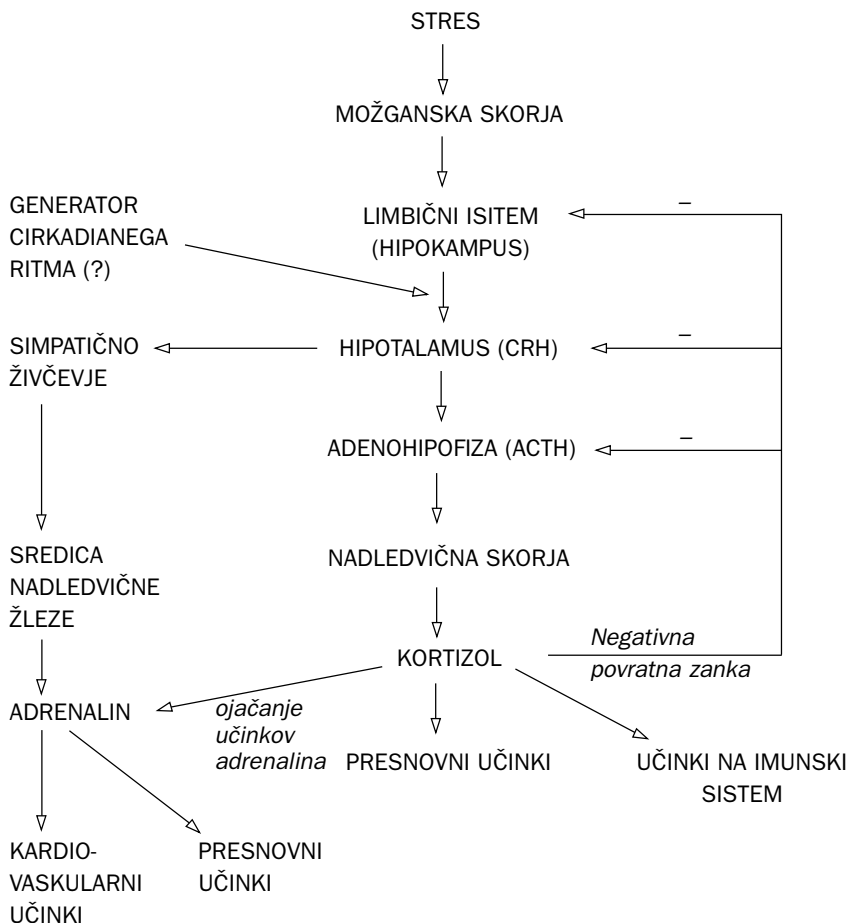
PATOFIZIOLOŠKE OSNOVE NEKATERIH PSIHOSOMATSKIH MOTENJ

D. Sket, M. Živin

UVOD

Psihosomatske motnje so odraz vpliva duševnosti na organizem. Mehanizmi tega vpliva na ravni osrednjega živčevja v podrobnostih še niso poznani. Čustvene reakcije se odvijajo na ravni limbičnega sistema in se odražajo v delovanju avtonomnega živčevja. Živčni centri čustvenih reakcij in avtonomnega živčevja so vključeni v os limbični sistem-hipotalamus-hipofiza-skorja nadledvične žleze, ki se aktivira pri stresu. Aktivnost osi limbični sistem-hipotalamus-hipofiza-skorja nadledvične žleze uravnava dražljaji iz limbičnega sistema v paraventricularno jedro hipotalamusa, ki vsebuje nevrone, ki sproščajo kortikotropin sproščajoči hormon (CRH) in arginin vazopresin (AVP). CRH in AVP s hipofiznim portalnim sistemom dosežeta adenohipofizo in sprožita sekrecijo kortikotropina (ACTH) skupaj s peptidi (npr. -endorfin), ki nastanejo iz skupnega prekursorja proopiomelanokortina (POMC). ACTH prek systemskega krvnega obtoka dospe v skorjo nadledvične žleze, kjer regulira sintezo in sekrecijo kortizola. Delovanje osi je uravnava z več negativnimi povratnimi zvezami. V povratnih zvezah delujejo receptorji za glukokortikoide v adenohipofizi, hipotalamusu in hipokampusu. Hipokampus preko glukokortikoidnih receptorjev prepozna, ali je neki stimulus stresor ali ne, kar je pomembno za učenje in spomin. Vzporedno z osjo hipotalamus-hipofiza-skorja suprarenalke se aktivira simpatikoadrenalni sistem (simpatično živčevje in sredica nadledvične žleze) (1). Poskusi na živalih kažejo, da stres zvečuje tudi aktivnost mezokortikalnega dopaminskega sistema (2).

Slika 1: Odgovor endokrinega in simpatičnega živčevja na stres (CRH - kortikotropin sproščujoči hormon, ACTH - kortikotropin)



Stres je stanje, v katerem je ogrožena homeostaza organizma zaradi zunanjih ali notranjih stresorjev. Odgovor na stres so biokemične, fiziološke, imunske in vedenjske prilagoditve, ki pomagajo premagati učinke stresorjev in vodijo v ponovno vzpostavitev homeostaze. Sodobni pogledi definirajo stres kot regulatorni mehanizem homeostaze, ki zazna in se odziva na zunanje

in notranje stresne dražljaje (1,2). Kronični stres pa predstavlja prekomerno in prolongirano aktivacijo stresnih odgovorov, kar preobremeni mehanizme presnovne homeostaze in imunskega sistema, zato je lahko dejavnik v razvoju psihičnih in psihosomatskih motenj in bolezni. Reakcija posameznika na stres je odvisna od intenzivnosti in trajanja delovanja stresorja in od reaktivnosti, ki jo določajo spol, starost, genetski, socialni in kognitivni dejavniki. Stresni hormoni (glukokortikoidi, kateholamini) imajo učinek, ki omogoči odpornost telesa proti delovanju stresorja. Stres ima prek glukokortikoidov in kateholaminov metaboličen vpliv (glikogenoliza, lipoliza, glukoneogeneza, prehodno zmanjšana toleranca za glukozo, zmerna hiperglikemija, zvišana koncentracija prostih maščobnih kislin), kar zahteva zvečano sekrecijo insulina (3). Poleg tega stresni hormoni vplivajo na kardiovaskularne funkcije, na ascendentni retikularni aktivacijski sistem in verjetno še kje drugje. Opisane reakcije v razmerah akutnega stresa omogočijo fiziološko reakcijo 'boj ali beg', odpornost proti stresu in popraviljanje nastalih poškodb. Pri psihičnem stresu, ki se odvija na 'civiliziran način', pa gre za reakcijo, v kateri subjekt (o)brani svoje stališče oziroma interes ali pa se vda, vendar se z nastalim stanjem ne sprijazni, stres pa postane kroničen (kronična emocionalna reakcija, 'defeat reaction' – reakcija na poraz, kronična agresivnost ali kronična frustracija). V takšnih okoliščinah predstavljata metabolična in kardiovaskularna reakcija močno obremenitev homeostaze presnovnih in kardiovaskularnih funkcij (1,3-7).

V stresu je pomembna habituacija, ki zmanjšuje učinek stresa, pomanjkanje habituacije pa olajša razvoj kroničnega stresa. Pomembna je tudi sposobnost kognitivnega ovrednotenja psihosocialnega stresa. Uspešno ovrednotenje zmanjšuje učinek stresa. Vpliva tudi spol. Moški so v odgovoru na enak psihološki stres imeli dvakrat večji porast kortizola v plazmi kot ženske. Poskusi z enojajčnimi in dvojajčnim dvojčki kažejo, da je porast kortizola v plazmi kot reakcija na fizični in na psihološki stres, ki je bil enak za vse osebe v poskusu, tudi genetsko pogojen (1,3-6).

Pri kroničnem stresu (tudi pri psihičnem stresu) najdejo zvečano sintezo in sproščanje CRH, ACTH in kortizola ter zmanjšano sintezo receptorjev za glukokortikoide v osrednjem živčevju (hipotalamus, hipokampus). Na ta način vodi kronični stres v zmanjšano občutljivost mehanizmov negativne povratne zveze in zabrisan cirkadiani ritem izločanja kortizola (1,3-6). Podobne nevroendokrine spremembe kot pri kroničnem stresu najdejo tudi pri depresiji (1,8). Kronični stres vpliva tudi na sekrecijo drugih hormonov (zavira sekrecijo gonadotropinov, tirotropina, ravnega hormona) (9). Zaradi hiperaktivnega mezokortikalnega sistema je zmanjšana sposobnost izbranja in obdelave signifikantnih stimulusov iz okolja, kar naj bi negativno vplivalo na kognitivne funkcije (2).

Duševnost vpliva na telo in delovanje organov na več načinov. V poskusu patofiziološke razdelitve psihosomatskih interakcij uporabljamo naslednjo razdelitev psihičnih vplivov, povezanih z akutnim in/ali kroničnim psihičnim (psihosocialnim) stresom (10):

1. vplivi na organe preko avtonomnega živčevja,
2. vplivi na aktivnost endokrinega sistema,
3. vplivi na funkcijo imunskega sistema,
4. vpliv na kompleksne vedenjske vzorce (npr. prehranjevanje, spolno vedenje),
5. vpliv na hoteno motoriko in na zaznavanje prek čutil, vključno z doživljanjem bolečine (konverzivne motnje).

V tem prispevku se bomo omejili na vpliv psiholoških dejavnikov na srce in ožilje, razvoj in potek sladkorne bolezni in debelosti.

SRCE IN OŽILJE

V skupino psiholoških dejavnikov, ki delujejo prek avtonomnega živčevja, uvrščajo motnje in bolezni, ki so jih prej imenovali psihofiziološke in psihosomatske, vzrok zanje pa je psihični stres. Motnje so posredovane prek avtonomnega živčevja in se lahko kažejo kot znaki aktivnosti avtonomnega živčevja na različnih organih (somatoformna avtonomna disfunkcija; somatoformna pomeni, da posnema telesno motnjo) ali pa kot avtonomna disfunkcija v povezavi z organsko boleznijo. Simptomi in znamenja takšnih težav se dajo razložiti, če poznamo fiziologijo avtonomnega živčevja. Ker je vpleten bodisi simpatikus bodisi parasimpatikus ali pa oba dela avtonomnega živčevja, domnevamo, da so vpletena jedra hipotalamusa. Gre za vegetativno vzburljenje, ki je proženo s psihičnim stresom prek limbičnega sistema. Spremembe oziroma motnje v funkciji organov, ki se sprva odražajo samo v spremenjeni funkciji, lahko pri dolgotrajnem stresu polagoma preidejo v morfološke spremembe nekaterih organov (11,12).

Psihični stres ima močan vpliv na delovanje kardiovaskularnega sistema, nekateri ljudje pa še posebej nagibajo k hiperkinetični hemodinamični reakciji (hiperkinetični srčni sindrom, sindrom Da Costa za interniste oziroma sindrom anksioznosti za psihiatre). Ta motnja nastane zaradi povečane aktivnosti simpatikusa (noradrenalin se sprošča v srcu, adrenalin

pa prispe v srce s krvjo), ki povzroči prek pozitivnega inotropnega, kronotropnega, dromotropnega in batmotropnega učinka palpitacije, tahikardijo, prekatne in ventrikularne ekstrasistole. Palpitacije so neprijetne zaznave srčnih utripov, ki lahko nastanejo zaradi tahikardije, močnejših kontrakcij ventriklov ali aritmije. Možno je, da prispeva k srčni aritmiji tudi aktivnost parasimpatikusa (vagusa). Poskusi na živalih so pokazali, da blokada muskarinskih receptorjev zmanjšuje aritmogeni učinek adrenalina (13). V sklop hiperkinetičnega srčnega sindroma sodijo tudi psihogene motnje dihanja, znojenje, razdražljivost, nervoznost in atipična prekordialna bolečina. Vsaj za nekatere najdemo razlago v zvišanem simpatikotonusu. Upoštevati je treba tudi pozitivno povratno zvezo v ojačevanju simptomov (zvečan simpatikotonus → simptomi s strani srca → panična reakcija → še večji simpatikotonus → itn.).

Psihični stres je eden od rizičnih dejavnikov za razvoj koronarne ateroskleroze in srčnega infarkta (zlasti ob prisotnih še drugih dejavnikih tveganja, kot so hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, sladkorna bolezen, hipertenzija, debelost, kajenje, premajhna fizična aktivnost in razdražljiva ter nepotrpežljiva osebnost /osebnost A/). Dolgotrajen psihični stres povzroča zvišano koncentracijo kateholaminov, ACTH in glukokortikoidov v plazmi, kar vodi v zmanjšano odzivnost na insulin, zvišano koncentracijo prostih maščobnih kislin v plazmi in zvišano koncentracijo glukoze. Proste maščobne kisline se ne morejo porabiti za energijski metabolizem (pri psihičnem stresu navadno ni reakcije 'boj ali beg'), pač pa za resintezo lipoproteinov v jetrih. Lipoproteini (VLDL) se izločajo v kri in povzročajo hipertrigliceridemijo, po pretvorbi v IDL oziroma LDL pa hiperholesterolemijo (3). Pri ljudeh, ki so bili v psihičnem stresu, so v vzorcih odvzete krvi ugotovili zvečano agregabilnost trombocitov (trombociti se *in vitro* izdatneje agregirajo pod vplivom agregirajočih snovi, npr. ADP) (14), v krvi v obtoku pa so našli agregate trombocitov (15). V plazmi poraste koncentracija dejavnikov, ki jih sproščajo aktivirani trombociti (npr. tromboksan B₂, trombocitni faktor PF4) (15,16).

Prolongirani vplivi na trombocite in na presnovo lipoproteinov predstavljajo dejavnik tveganja za aterosklerozo. V poskusih na opicah so pokazali, da je socialni stres močno pospešil razvoj ateroskleroze pri socialno dominantnih samcih, ki so bili na aterogeni dieti (17).

Pri razviti koronarni aterosklerozi psihični stres lahko povzroči ishemično srčno bolečino (angina pectoris), ventrikularne ekstrasistole in tahiaritmije. S stresom povečana aktivnost simpatikusa namreč zveča frekvenco, kontraktilnost, hitrost prevajanja, vzdražnost srca in porabo kisika v srcu. Zaradi sistemske arteriolokonstrikcije se zveča periferni upor, z njim arterijski tlak, kar poveča sistolično obremenitev in zahteva večjo tenzijo miokarda zlasti

levega ventrikla ter zvečuje potrebo srca po kisiku. Zožene koronarne arterije tega ne morejo zagotoviti, pojavita se ishemija in angina pectoris. Kateholamini lahko povzročijo zgodnje in kasne naknadne depolarizacije v Purkinjejevih vlaknih in v vlaknih delovnega miokarda. To vodi v posamezne ekstrasistole ali serije ventrikularnih ekstrasistol, zaradi skrajšanega trajanja akcijskega potenciala in počasnejšega prevajanja v hipoksičnem področju je možna z mehanizmom ponovnega vstopanja izzvana ventrikularna tahikardija ali fibrilacija ventriklov (18-22). Navedene učinke izzovejo kateholamini prek adrenergičnih receptorjev beta. V ishemičnem miokardu se koncentracija teh receptorjev poveča, prav tako tudi koncentracija adrenergičnih receptorjev alfa, ki prav tako prispevajo k nastanku aritmije, zlasti po reperfuziji (18,23,24).

V študiji splitskih kardiologov, ki je zajela 1481 bolnikov z infarktom, je navajalo psihični stres kot sprožilec infarkta 10% bolnikov z infarktom spodnje stene in 3% bolnikov z infarktom sprednje stene levega prekata (25).

V kardiovaskularni patologiji psihosocialni stres verjetno vplivajo tudi na razvoj primarne arterijske hipertenzije ob sočasni genetski podlagi in drugih vplivih okolja (npr. sol v hrani)(26).

SLADKORNA BOLEZEN

Mnogi bolniki povedo, da je bil stres tisti, ki je povzročil njihovo sladkorno bolezen. Vendar za to ni prepričljivih dokazov. Glede diabetesa tipa I najdemo v literaturi sugestije, da stres pospeši ali celo začne avtoimuni proces, ki uničuje pankreasne celice beta (7,27).

Pri nastopu diabetesa tip II pa gre verjetno za nesimptomatske sladkorne bolnike, pri katerih stres (lahko tudi psihični stres) izzove klinično manifestacijo bolezni. V tem primeru stres prek zvečane sekrecije adrenalina in kortizola zavira sekrecijo insulina, spodbuja sekrecijo glukagona, zmanjša odzivnost tkiv za insulin, zviša koncentracijo krvne glukoze prek glikogenolize in neoglukogeneze, pospešuje lipolizo, s tem zvišuje koncentracijo prostih maščobnih kislin, ki zavirajo vstop glukoze v mišičje (3,28).

Pri razviti sladkorni bolezni psihični stres poleg navedenih metaboličnih učinkov, ki zahtevajo prilagajanje odmerkov insulina oziroma peroralnih antidiabetikov, moti complianco bolnika pri uporabi diete in zdravil (7).

Telesna teža je kontrolirana s hipotetično nastavitveno točko (set point), ki temelji na sposobnosti hipotalamusa, da zazna stanje zalog maščevja v telesu in nato regulira tako privzem energije kot tudi njeno oddajanje. Fiziološki mehanizem vzdrževanja konstantne normalne telesne teže temelji na izločanju regulatorne beljakovine leptina iz maščevja v kri. Koncentracija leptina v plazmi je v korelaciji z indeksom telesne mase (BMI) in odstotkom telesne maščobe (29). Stradanje (oziroma pri debelih ljudeh redukcijska dieta) vodi v padec, zvečano prehranjevanje pa v porast koncentracije serumskega leptina. Receptorji za leptin so v več tkivih, tudi v hipotalamusu, kjer naj bi bil center regulacije homeostaze telesne teže (30). Odgovor na leptin naj bi bili zmanjšan privzem hrane, zvečano oddajanje energije kot zvečana motorična aktivnost in termogeneza in vpliv na nevroendokrine mehanizme kot zvečana sekrecija kortikotropina (31) ter zvečana aktivnost simpatikusa (32). Leptin v hipotalamusu spodbuja sintezo proopiomelanokortina, iz katerega nastajata kortikotropin in alfa-melanocite stimulirajoči hormon (α -MSH). α -MSH zavira apetit, kortikotropin oziroma aktivacija osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza pa služi katabolnemu odgovoru pri prevelikem vnosu hrane (33).

Manjše število adipoznih bolnikov ima motnje na ravni sinteze leptina, na ravni receptorjev za leptin in še nekatere redkejša genetska motnje, v večini primerov debelosti pa gre za zmanjšano odzivnost na leptin, na katero vpliva več genov (29,34,35). Genetsko je pogojen tudi tip debelosti glede na razporeditev maščevja v telesu. Da se genetska nagnjenost izrazi, da se torej razvije ustrezen fenotip, pa so pomembni dejavniki količina in sestava hrane ter nezadostna telesna aktivnost. Redkejša kot primarna debelost je sekundarna debelost pri boleznih, kot so Prader-Willijev sindrom, Cushingova bolezen, Froehlichov sindrom, hipotalamična okvara zaradi tumorja, polistični ovarij, pomanjkanje rastnega hormona in druge (36).

Teoretično razmišljanje vodi do zaključka, da hipersekrecija glukokortikoidov in hiperaktivnost simpatikusa zvečata lipolizo in spodbudita termogenezo ter tako zmanjšujeta energijske zaloge. Preko adrenergičnih receptorjev beta-3 in pod vplivom glukokortikoidov se zveča sinteza beljakovinskih odklopnikov, ki v mitohondrijih 'odklopijo' oksidativno fosforilacijo od dihalne verige v rjavem pa tudi v belem maščevju in skeletnem mišičju, pri čemer se zmanjša sinteza ATP na račun večjega sproščanja toplote (37-39). Vendar ugotavljajo, da je podkožno maščevje pri debelih ljudeh rezistentno na lipolitično aktivnost kateholaminov. Mehanizmi tega pojava so vsaj delno

pojasnjeni s prirojenimi variantami receptorjev za kateholamine, adenilatne ciklaze in hormonsko odvisne lipaze. Tudi kadar je podkožno maščevje rezistentno na lipolitične vplive, je mogoče najti pod vplivom (stresnih) kateholaminov povečano lipolizo v visceralnem (abdominalnem) maščevju, kar zvečuje priliv prostih maščobnih kislin v jetra in zvečuje sekrecijo VLDL (40). Zvišana koncentracija prostih maščobnih kislin v portalni in v sistemski krvi je po mnenju nekaterih avtorjev povezana z zvečano odpornostjo na insulin (41), čeprav velja za glavnega krivca odpornosti na insulin TNF-alfa, ki ga izločajo adipociti (42).

Primer Cushingove bolezni kaže, da hipersekrecija glukokortikoidov lahko povzroča abdominalno, to je intraabdominalno ali visceralno debelost. V trebušnem maščevju glukokortikoidi zvečujejo (skupaj z insulinom) aktivnost lipoproteinske lipaze in zavirajo antilipolitično delovanje insulina na od hormonov odvisno lipazo (9). Zaradi tega se pri bolniku s Cushingovo boleznijo kopičijo triacilgliceroli v abdominalnem maščevju, prav tako pa je povečana tudi premena v maščevju in se proste maščobne kisline sproščajo v portalno kri. Zaradi tega je bilo nekaj raziskav usmerjenih v preučevanje povezave kronične aktivacije osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza s tipom debelosti (9,43). Hiperaktivnost osi navajajo pri ženskah (44) in pri moških (45) z abdominalnim tipom debelosti. Te osebe nagibajo k abnormalni toleranci za glukozo, zvečani odpornosti na insulin, hiperinsulinemiji, hiperlipidemiji in hipertenziji. Zato je abdominalna ali androidna debelost povezana z večjo incidenco cerebrovaskularnih bolezni in sladkorne bolezni (9).

Poleg navedenih neuroendokrinih mehanizmov pa prispeva k debelosti tudi neustrezna sestava in količina hrane ter manjša telesna aktivnost (34,46). Psihični stres je lahko posledica nezadovoljstva zaradi telesnega izgleda in neuspešnih poskusov urediti telesno težo. Stres po svojem biokemičnem delovanju zvečuje termogenezo in porabo energije, vendar je možno, da prevladajo drugi dejavniki, ki spodbujajo prehranjevalno vedenje in specifično nalaganje maščobe v abdomnu (povezano s hiperkortizolemijo). Poleg debelosti same lahko tudi psihološki dejavniki zmanjšujejo telesno aktivnost.

Sodobna spoznanja kažejo predvsem na genetske dejavnike, katerih delež v razvoju debelosti naj bi bil 70-odstoten, ostalo pa naj bi predstavljali vpliv okolja (lahek dostop do okusne in kalorično bogate hrane, manjša telesna aktivnost) in psihosocialni dejavniki. Kaže torej, da se prispevek psihičnega stresa k razvoju debelosti navezuje predvsem na ustrezno genotipsko podlago.

ZAKLJUČEK

Psihični stres igra vlogo v nastanku psihosomatskih motenj pa tudi bolezni. Kakšno težo ima v sklopu vseh dejavnikov, ki vplivajo na pojav in potek bolezni, variira od bolezni do bolezni in od bolnika do bolnika. Je eden od dejavnikov, od prirojenih dispozicij in reaktivnosti bolnika do načina življenja in socialnega okolja, ki vplivajo na pojav in potek bolezni.

LITERATURA

1. Akil HA, Morano MI. Stress. In: Bloom FE, Kupfer DJ, ed. Psychopharmacology: The fourth generation of progress. New York: Raven Press, 1995:773-85.
2. Pani L, Porcella A, Gessa GL. The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system. *Mol Psychiatry* 2000;5:14-21.
3. Brindley DN, Rolland Y. Possible connections between stress, diabetes, obesity, hypertension and altered lipoprotein metabolism that may result in atherosclerosis *Clin Sci* 1989;77:453-61.
4. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. *Arch Intern Med* 1993;153:2093-101.
5. Hellhamer DH, Wade S. Endocrine correlates of stress vulnerability. *Psychother Psychosom* 1993;60:1-17.
6. Herman JP, Adams D, Prawitt C. Regulatory changes in neuroendocrine stress-integrative circuitry produced by variable stress paradigm. *Neuroendocrinology* 1995;61:180-90.
7. Wales JK. Does psychological stress cause diabetes? *Diab Med* 1995;12:109-12.
8. Sket D. Patofiziološke osnove antidepresivnega zdravljenja. V: Romih J, Žmitek A ur. Zdravljenje z antidepresivi. Begunje: Psihiatrična bolnišnica Begunje, 1997:30-56.
9. Peeke PM, Chrousos GP. Hypercortisolism and obesity. *Ann NY Acad Sci* 1995;771:665-76.
10. Sket D, Živin M. Patofiziološke osnove psihosomatskih motenj. V: Ribarič S, ur. Izbrana poglavja iz patološke fiziologije. 8. izdaja. Ljubljana, Medicinska fakulteta, 1996: 335-42.
11. Kaplan HI, Sadock BJ: Synopsis of psychiatry. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991.

12. MKB-10. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene. Deseta revizija. 1. knjiga. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 1995.
13. Igić R. Mechanism of epinephrine-induced dysrhythmias in rat involves local cholinergic activation. *Can J Physiol Pharmacol* 1996;74:85-8.
14. Malkoff SB, Muldoon MF, Zeigler ZR, Manuck SB. Blood platelet responsivity to acute mental stress. *Psychosom Med* 1993;55:477-82.
15. Grignani G, Pacchiarini L, Zucchella M in sod. Effect of mental stress on platelet function in normal subjects and in patients with coronary artery disease. *Haemostasis* 1992;22:138-46.
16. Patterson SM, Zakowski SG, Hall MH, Cohen L, Wollman K, Baum A. Psychological stress and platelet reactivity in healthy men during active and passive stressors. *Health Psychol* 1994;13:34-8.
17. Kaplan JR, Petterson K, Manuck SB, Olson G. Role of sympathoadrenal medullary activation in the initiation and progression of atherosclerosis. *Circulation* 1991;84(6 Suppl):VI23-32.
18. Antoni H. Pathophysiologie kardialen Arrhythmien unter Beteiligung autonomer Transmitter. *Z Kardiol* 1986;75(Suppl 5):1-8.
19. Brodsky MA, Sato DA, Iseri LT, Wolff LJ, Allen BJ. Ventricular tachyarrhythmia associated with psychological stress. The role of the sympathetic nervous system. *JAMA* 1987;257:2064-7.
20. Chierchia S, Muiesau L, Davies A, Balasubramian V, Gerosa S, Raftery EB. Role of the sympathetic nervous system in the pathogenesis of chronic stable angina. Implications for the mechanism of action of beta-blockers. *Circulation* 1990;82(Suppl 3):II71-81.
21. Hartel G. Psychological factors and cardiac arrhythmias. *Ann Clin Res* 1987;19:104-9.
22. Verrier RL. Mechanisms of behaviorally induced arrhythmias. *Circulation* 1987;76(1Pt2):I48-56.
23. Schomig A, Richardt G, Kurz T. Sympatho-adrenergic activation of the ischemic myocardium and its arrhythmogenic impact. *Herz* 1995;20:169-86.
24. Woodcock EA, Matkovich SJ, Binah O. Ins(1,4,5)P₃ and cardiac dysfunction. *Cardiovasc Res* 1998;40:1-6.
25. Mirić D, Eterović D, Giunio L. in sod. Triggers of acute myocardial infarction regarding its site. *Int J Cardiol* 1997;60:67-71.
26. Sketelj J. Primarna arterijska hipertenzija. V: Ribarič S, ur. Izbrana poglavlja iz patološke fiziologije. 8. izdaja. Ljubljana, Medicinska fakulteta, 1996: 219-27.

27. Surwit RS, Schneider MS, Feinglos MN. Stress and diabetes mellitus. *Diab Care* 1992;15:1413-22.
28. Surwit RS, Williams PG. Animal models provide insight into psychosomatic factors in diabetes. *Psychosom Med* 1996;58:582-9.
29. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML in sod. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-5.
30. Mlinšek G, Šolmajer T. Vloga leptina pri uravnavanju telesne mase. *Farm Vestn* 2000;51:121-32.
31. Okamoto S, Irie Y, Ishikawa I, Kimura K, Masayuki Saito. Central leptin supresses splenic lymphocyte functions through activation of the corticotropin-releasing hormone-sympathetic nervous system. *Brain Res* 2000;855:192-7.
32. Dunbar JC, Lu H. Leptin-induced increase in sympathetic nervous and cardiovascular tone is mediated by proopiomelanocortin (POMC) products. *Brain Res Bull* 1999;50:215-21.
33. Yanovski JA, Yanovski SZ. Recent advances in basic obesity research. *JAMA* 1999;282:1504-6.
34. Pi-Sunyer FX. Energy balance: Role of genetics and activity. *Ann NY Acad Sci* 1997;819:29-36.
35. Echwald SM. Genetics of human obesity: lessons from mouse models and candidate genes. *J Intern Med* 1999;245:653-66.
36. Bray GA. Etiology and pathogenesis of obesity. *Clin Cornerst* 1999;2:1-15.
37. Kerckhoffs DA, Blaak EE, Van Baak MA, Saris WH. Effect of aging on beta-adrenergically mediated thermogenesis in men. *Am J Physiol* 1998;274:E1075-9.
38. Weyer C, Gautier JF, Danforth E Jr. Development of beta-3-adrenoceptor agonists for the treatment of obesity and diabetes – an update. *Diab Metab* 1999;25:11-21.
39. Schrauwen P, Walder K, Ravussin E. Human uncoupling proteins and obesity. *Obes Res* 1999;7:97-105.
40. Arner P. Catecholamine-induced lipolysis in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(Suppl1):10-3.
41. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997;46:3-10.
42. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994;43:1271-8.
43. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflects 'Cushing's disease of the omentum'? *Lancet* 1997;349:1210-3.

44. Pasquali R, Anconetani B, Chattat R in sod. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and its relationship to the autonomic nervous system in women with visceral and subcutaneous obesity: effects of the corticotropin-releasing factor/arginine-vasopressin test and of stress. *Metab Clin Exp* 1996;45:351-6.
45. Rosmond R, Dallman MF, Bjorntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1853-9.
46. Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science* 1998;280:1371-4.