

Naslov projekta	Lipidi hrane, spol i dob u patogenezi metaboličkog sindroma		
Trajanje projekta	4 godine (1. 6. 2017. – 31.05. 2021.)		
Ključne riječi (najviše do 5)	Metabolički sindrom, rezistencija na inzulin, masne kiseline, metabolom		
Svrha projekta (kao u članku 5. Pravilnika)	da	ne	
Temeljno istraživanje	da	ne	
Translacijska i primijenjena istraživanja	da	ne	
Korištenje određeno propisima i rutinska proizvodnja	da	ne	
Zaštita prirodnog okoliša u interesu zdravlja ili dobrobiti čovjeka ili životinje	da	ne	
Očuvanje vrste	da	ne	
Visoko obrazovanje ili osposobljavanje	da	ne	
Forenzička ispitivanja	da	ne	
Održavanje kolonije genetski izmijenjenih životinja koje se ne koriste u drugim postupcima	da	ne	
Opisite ciljeve projekta (na primjer, znanstvene nepoznanice ili znanstvene ili kliničke potrebe).	Poremećaj metabolizma lipida ključna je komponenta u razvoju metaboličkog sindroma pa je i prevalencija metaboličkog sindroma povezana sa stupnjem pretilosti. Stoga, promjene u sastavu hrane mogu biti važna strategija za prevenciju metaboličkog sindroma i posljedičnih bolesti. Naša glavna hipoteza je kako promjene n3/n6 omjera u hrani, povećanje količine DHA te korištenje nisko-kalorijske hrane mogu modulirati rezistenciju na inzulin i kroničnu upalu niskog stupnja koje se smatraju ključnim obilježjima MetSyn. Kako bi postigli ovaj cilj, istražiti ćemo nekoliko interakcija koje se odvijaju u patogenezi MetSyn: A) utjecaj n3/n6 omjera lipida hrane i dodavanja DHA kao prevencije metaboličkog sindroma sa spolom kao dodatnom varijablom, B) utjecaj n3/n6 omjera lipida hrane i dodavanja DHA kao moguće terapije metaboličkog sindroma sa spolom kao dodatnom varijablom C) prijenos sklonosti razvitku metaboličkog sindroma i prekomjerne tjelesne mase s roditelja na potomstvo kao i utjecaj prehrane potomstva na težinu poremećaja prije i nakon spolne zrelosti i D) interakciju između debi i metaboličkog sindroma sa spolom i razinom energije u hrani (visoko-masna hrana nasuprot nisko-kalorijske) kao dodatnim varijablama. Konačni cilj projekta je povezati i integrirati rezultate svih eksperimenata što će dovesti do boljeg razumijevanja patogeneze MetSyn kao i do prijedloga novih pristupa hranidbenoj prevenciji i terapiji MetSyn.		
Koje su potencijalne prednosti za koje je vjerojatno da proizlaze iz ovog projekta (kako znanost može biti unaprijeđena ili kako ljudi ili životinje mogu imati koristi od projekta).	Metabolički sindrom (MetSyn) karakterizira smanjenja razina HDL lipoproteina, hiperglikemija, hipertenzija, hipertrigliceridemija, rezistencija na inzulin i pretilost. U nos različitim omjera n3/n6 masnih kiselina u hrani, povećanje količine DHA te korištenje nisko-kalorijske hrane mogu modulirati rezistenciju na inzulin i kroničnu upalu niskog stupnja koje se smatraju ključnim obilježjima MetSyn. U fokusu eksperimenata MetSyn PREVENTION i MetSyn THERAPY bit će preventivni i terapijski učinci masnih kiselina hrane na MetSyn. Pri tome očekujemo kako će se sastav lipida hrane odraziti na sastav fosfolipida biomembrana te kako će povećana koncentracija n3 masne kiseline smanjiti kroničnu upalu smanjivanjem ekspresije proupalnih citokina dok kod povećanja n6 masnih kiselina očekujemo dodatno povećanje progresije kronične upale. Ovim pokusom želimo utvrditi da li je moguće prevencijom pomoću lipida hrane ublažiti patološke promjene u lipogenezi izazvane visoko-masnom hranom. Također pokušat ćemo pronaći vezu između lipida hrane i ekspresije miRNK uključenih u signalne puteve metabolizma lipida. U opisanim eksperimentima, uključivanje muških i ženskih podskupina omogućit će nam utvrđivanje razlika vezanih uz spol kod MetSyn i interakcije		

	spol-MetSyn-hrana koje su očite u metaboličkim poremećajima. MetSyn OFFSPRING pokušat će razjasniti utjecaj roditeljskog MetSyn na markere dislipidemije, kronične upale i rezistencije na inzulin kod novorođenih stakora. Kako bi se dodatno procijenile posljedice roditeljskog MetSyn na dugoročnu kvalitetu života, nego će dokazati interakcije između sastava hrane i roditeljskog MetSyn i dati uvid u prehranbene intervencije koje bi mogle znatno poboljšati kvalitetu života bolesnika rođenih od roditelja s MetSyn. MetSyn AGE će definirati odnose između dobi, spola i prehranbenih intervencija i MetSyn. MetSyn i posljedičneolesti karakterizirane su s povećanjem koncentracije reaktivnih spojeva kisika koji uzrokuju oštećenje mitohondrija. Tijekom starenja dugoročno uzimanje visoko-masne hrane će izazvati oksidativni stres kao posljedicu razvoja pretilosti i kronične upale. Dakle, osim parametara povezanih s kroničnom upalom niskog stupnja i rezistencijom na inzulin, također ćemo istražiti ekspresiju gena uključenih u β oksidaciju kako bi utvrdili stupanj oštećenja mitohondrija i može li hranidbeni tretman umanjiti starijsne promjene kod pretilosti. Također, očekujemo značajan utjecaj spola i interakcije između spola i dobi na dislipidemiju u MetSyn. Naš cilj je razjasniti kako se zaštitna uloga ženskih spolnih hormona mijenja tijekom starenja i je li povezana s unosom energije (visoko-masna nasuprot nisko-kalorijska hrana).
Koje vrste i približni broj životinja se očekuje da će se koristiti.	Stakori wistar, 263 životinje
U kontekstu onoga što se radi na životinjama, što su očekivani negativni učinci na životinjama, vjerojatna očekivana razina težine postupaka i sudbina životinja?	Životinje će tijekom istraživanja razviti metabolički sindrom. Osim simptoma metaboličkog sindroma životinje neće biti izvučene drugim postupcima i zahvatima koji bi mogli narušiti njihovo zdravlje i dobrobit. Nakon završetka istraživanja sve životinje će biti usmrćene iskrvarenjem u općoj anesteziji.
Primjena načela 3R	
1. Zamjena	
Navedite zašto se moraju koristiti životinje te zašto se ne mogu koristiti alternativne metode koje ne uključuju životinje	U biomedicinskim istraživanjima metaboličkog sindroma životinje se uočeno koriste. Trenutno se najviše istraživanja provodi na glodavcima, iako ima istraživanja koja se provode i na većim životinjama. Metabolički sindrom je složen metabolički poremećaj koji karakterizira nekoliko metaboličkih čimbenika rizika, uključujući rezistenciju na inzulin, dislipidemiju, prekomjernu tjelesnu masu i hipertenziju. Take složene bolesti se za sada ne mogu proučavati na staničnim kulturama i linijama niti na zoološki nižim vrstama životinja od stakora te trenutno ne postoje zadovoljavajuće alternativne metode istraživanja metaboličkog sindroma koje bi isključile korištenje životinja.
Smanjenje Objasnite kako može biti osigurano smanjenje minimalnog broja životinja	Utvrđivanje minimalnog broja životinja potrebnog u pokusu utvrđeno je primjenom statističkih metoda za određivanje minimalno potrebnog broja životinja za dobivanje statistički opravdanih rezultata (Power analyses). Analize su radene na osnovi pregleda literature dosadašnjih i na osnovi vlastitih istraživanja.
Poboljšanje Izabirite izbor vrsta i zašto su izabran životinjski model, mjerimo od drugih, uzimajući u obzir znanstvene ciljeve ispitati opće mjere koje će se uzeti kako bi se smanjile štete za životinje	Premda metabolički sindrom kod stakora ne može u potpunosti odgovarati stanjima u ljudskom organizmu, pokasno uzrokovan metabolički sindrom kod stakora je još uvijek najzastupljeniji model. Životinje će tijekom trajanja pokusa boraviti u uvjetima koji su u skladu sa suvremenim praksama u radu sa laboratorijskim životinjama (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, NIH, 2010). Također prostor u kojem životinje borave bit će obogaćen na način da životinje mogu iskazati raspon svojeg uobičajenog ponašanja a da to ne ugrožava očekivani ishod istraživanja. Mikroklima (temperatura zraka, osvjetljenje, relativna vlažnost zraka i buka) tijekom pokusa u skladu je sa standardnim operativnim postupcima primjenjivanim za laboratorijske životinje, a koji se odnose na tretman životinja u pokusu.