
Dragan D. Micić*

GOJAZNOST, DIJABETES I ATEROSKLEROZA: INFLAMACIJA KAO MEHANIZAM POVEZIVANJA

Gojaznost je najučestaliji poremećaj ishrane u industrijalizovanim zemljama i udružena je sa porastom morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti (KVB) (1). Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, broj predgojaznih u svetu je preko jedne milijarde, a oko 300 miliona je klinički gojazno. Gojaznost je dobila pandemijske razmere u poslednje dve decenije i očekuje se vrh pandemije 2015. godine (2). Prekomerna telesna masa i gojaznost su udružene sa komorbiditetima kao što su: šećerna bolest tipa 2, povišen arterijski krvni pritisak, poremećaj metabolizma lipida, metabolički sindrom, neke forme karcinoma, sindrom policističnih jajnika, koje predstavljaju vodeće uzroke morbiditeta i mortaliteta u savremenoj civilizaciji. Gojaznost je multifaktorsko, složeno oboljenje koje nastaje kao posledica dugotrajnog prekomernog energetskeg unosa uz podršku genetskih i faktora spoljne sredine(3,4). Istraživanja ukazuju da je inflamacija niskog stepena zajednički činioc ovih hroničnih metaboličkih oboljenja (5). Poslednjih godina postoji eksplozivan razvoj saznanja o mogućim inflamacijskim mehanizmima, nastalim sekrecijom i delovanjem adipokina poreklom iz masnog tkiva kojima se pokušava da objasni ubrzani razvoj aterogeneze povezane sa gojaznošću (6). Masno tkivo sa svojim eutopičnim i ektopičnim lokacijama predstavlja jednu od najvećih endokrinih žlezda pri čemu su posebno važni depoi ektopičnog masnog tkiva kao izvor sekrecije adipokina relevantnih za proces aterogeneze. Kako osobe postaju gojazne, tako se njihove masne ćelije uvećavaju, dolazi do oštećenja ćelijske membrane, nagomilavanja makrofaga i započinjanja mehanizma prvo lokalne, potom i sistemnske inflamacije. U poređenju sa negojaznim osobama, gojazne osobe imaju značajno veću ekspresiju TNF α i IL-6 (7). U odnosu na supkutano masno tkivo, visceralno masno tkivo sekretuje više citokina (8). Ektopično masno tkivo lokalizovano je u predelu epikarda, jetre, omentuma i skeletnih mišića i svojim sekretornim produktima doprinosi razvoju insulinske rezistencije kao

* Odeljenje za gojaznost, metaboličke i reproduktivne poremećaje, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

jednom od doprinosećih faktora u genezi metaboličkog sindroma. Metabolička oboljenja koja nastaju usled ekscesivnog taloženja masti obuhvataju šest ključnih patogenetskih mehanizama: oštećenu adipogenezu tokom pozitivnog energetskog unosa, disfunkcionalne depoe masti, oštećeni metabolizam hranljivih supstanci, abnormalnu funkciju adipocita, proinflamatorni odgovor i disfunkcionalnu razmenu informacija sa drugim organima kao što su mozak, periferni nervni sistem, imuni sistem, mišići, kardiovaskularni sistem, jetra, nadbubrežne žlezde i štitasta žlezda. U ektopičnom masnom tkivu, nalaze se velike, insulin-rezistentne masne ćelije koje mogu da sekretuju na tri načina: endokrini, parakrini i autokrini. U okviru delovanja sva tri mehanizma sekrecije masne ćelije mogu da utiču na insulinsku senzitivnost, aterosklerozu i inflamaciju kroz sekreciju antiinflamatornih molekula kao što su adiponektin, antagonisti IL-1R, IL-10 ili pak sekreciju inflamatornih molekula kao što su: MCP-1, IL-6 (TNF α), PAI-1, IL-8, RANTES, IL-1, NGF, VEGF. Veza između ektopičnog deponovanja masti, insulinske rezistencije i kardiovaskularnih oboljenja generiše kardiometabolički rizik pri čemu masno tkivo može da modulira vaskularnu funkciju kroz oslobađanje bioaktivnih faktora poreklom iz adipocita, makrofaga, mast ćelija, limfocita, endotelnih ćelija, glatkih mišićnih ćelija i endotelnih progenitorskih ćelija. Masno tkivo može da deluje direktno na vaskularni zid s jedne strane, sa druge strane, putem jetre kroz modulaciju aterogene sredine u kojoj se vaskularni zid nalazi. Promenjena ekspresija adipokina udružena sa gojaznošću dovodi do indukcije sistemske inflamacije niskog stepena i dislipidemije koje zajedno mogu da dovedu do ubrzane i rane ateroskleroze. Hronični inflamatorni odgovor niskog stepena je genetski predisponiran. Genski polimorfizam za PRRs dovodi do promene urođenog imunog odgovora, a polimorfizam TLR-4 gena dovodi do smanjenog rizika za aterosklerozu i manje koncentracije CRP što za posledicu ima manju incidencu koronarne bolesti I dijabetesa tipa 2 (9). Našim istraživanjima smo demonstrirali povećanu aktivnost proinflamatorne osovine interleukin-23/interleukin-17 u gojaznih žena. Povećanje produkcije leptina u gojaznih osoba može da dovede do povećanja proliferacije u zidu krvnog suda, endotelne disfunkcije, inflamatorne reakcije i povećanja sklonosti ka trombozi, dok se istovremeno gubi protektivna uloga adiponektina koji inhibiše razvoj navedenih procesa zbog pada koncentracije adiponektina u gojaznih osoba. Istovremeno povećana sekrecija TNF α , RBB 4 i rezistina dovodi do povećanja insulinske rezistencije što dalje vodi razvoju kardiovaskularnih oboljenja. Pored navedenih, povećana koncentracija leptina povećava kardiovaskularni rizik u gojaznih osoba kroz: povećanje ushodne regulacije sintetaze NO, povećanu sekreciju endotelina 1, povećanu ekspresiju matriks metaloproteinaze glatkih mišićnih ćelija, povećanje koncentracije reaktivnih kiseoničnih radikala, plazma reninske aktivnosti i vrednosti serumskog angiotenzina, simpatičke nervne aktivnosti i nishodnu regulaciju insulinskog signala(10).

Literatura

- J.R. Sowers, "Obesity as a kardiovascular risk factor", *The American Journal of Medicine*, 2003; Vol 115, No 8 pp 37-41.
- The World Health Report 2002 , *Reducing Risks, Promoting Healthy Life*, WHO, Geneva 2002.
- N. Aoi, M. Soma, T. Nakayama, et al. "Variable number of tandem repeat of the 5-flanking region of type C- human natriuretic peptid receptor gene influences blood pressure levels in obesity associated hypertension", *Hypertension research*, 2004; Vol. 27, No 10, pp 711-716.
- K.Kosuge, M. Soma, T. Nakayama, "Human uncoupling protein 2 and 3 genes are associated with obesity in Japanese", *Endocrine*, 2008; Vol. 34, No 1-3, pp 87-95.
- K. Strohacker, B.K. Mc Farlin, "Influence of obesity, physical inactivity and weight cycling on chronic inflammation", *Frontiers in Bioscience*, 2004, Vol. 2, pp 98-104.
- V. De Clercq, C. Teylor, P. Zahradka, "Adipose tissue: The link between obesity and cardiovascular disease", *Cardiovascular and Hematological Disorders Drug Targets*, 2007; Vol.8, No3, pp 238-237.
- S.K. Fried, D.A. Bunkin, A.s. Greenberg, "Omental and subcutaneous adipose tissue of obese subjects release interleukin 6: depot difference and regulation by glucocorticoid" *The Journal of Clinical Endocrinology*, 1998; Vol. 83, No 3, pp 843-850.
- A. Rodriguez, V. Catalan, J. Gomes Ambrosi, "Visceral and subcutaneous adiposity: are both potential therapeutic targets for tackling the metabolic syndrome?", *Current Pharmaceutical Design*, 2007; Vol. 13, No 21, 2169-2175.
- M.J. Kolek, J.F. Carlquist et al. "Toll-like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism is associated with reduction in vascular inflammation, angiographic coronary vascular disease and diabetes", *Am Heart J* 2004;53:1285-92.
- C. Garcia, B. Feve, P. Ferre et al. "Diabetes and inflammation: Fundamental aspects and clinical implications", *Diabetes Metab.* 2010 Nov;36(5):327-38.