

Saša Živić\*, S. Stanković, V. Cvetković,  
J. Vučić, K. Vasić, D. Milojević

## SIGNALNI I CITOKINSKI UTICAJ NA RAZVOJ MASNOG TKIVA, NASTANAK GOJAZNOSTI I DIJABETESA

**Sažetak:** Proces potrošnje energije je trajan, a obnavljanje energije putem unosa hrane samo povremeno. Stoga je tokom evolucije bilo neophodno oformiti sistem koji bi stvarao rezerve energije i čuvao ih za period između obroka – masno tkivo. Na razvoj masnog tkiva mogu uticati brojni signalni i hormonalni faktori, opredeljujući ukupnu količinu i distribuciju masnog tkiva na supkutano i visceralno. Pored nesporne uloge u energetske homeostazi, masno tkivo je i važan endokrini i parakrini organ koji oslobađa mnoge citokine i hormone, te presudno utiče na celinu metaboličkih i imunoloških procesa u organizmu. Tako primarno visceralno masno tkivo sintetiše značajne količine adipocitokina: leptina, adiponektina, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukina-6 i brojnih drugih. Masno tkivo tako u stvari može biti ključni alarmni sistem koji pobuđuje urođeni imunitet i akutnu fazu zapaljenja. Hronična inflamacija je najvažnija karakteristika metaboličkog sindroma, a inflamatorni signali uglavnom potiču iz visceralnog masnog tkiva. Stoga se eksces masnog tkiva lako može povezati sa nastankom brojnih metaboličkih poremećaja i razvojem dijabetesa, kako tipa 2, tako i tipa 1.

**Ključne reči:** razvoj masnog tkiva, visceralno masno tkivo, adipocitokini, metabolički sindrom, hibridni dijabetes

### *BELO MASNO TKIVO*

Belo masno tkivo je glavni energetski organ u periodu nakon odojačkog, pa sve do pozne starosti (1). Raspoređeno je po celom telu kao visceralno (VMT) i supkutano (SMT). Visceralno („abdominalno“ ili „centralno“) lokalizovano je oko unutrašnjih

---

\* prof. dr Saša Živić, Klinika za dečje interne bolesti, Klinički centar Niš, [szivic@medianis.net](mailto:szivic@medianis.net)  
HYPERLINK “mailto:szivic@medianis.net” medianis.net +38163405300

organa, u mezenterijumu i omentumu i čini oko 20% ukupnog masnog tkiva. Supkutano tkivo čini oko 80% i distribuirano je dominantno u dve glavne regije, abdominalnoj i gluteofemoralnoj (2). Između ova dva tkiva postoje značajne razlike u histološkoj strukturi, u endokrinom profilu adipocita, lipolitičkoj aktivnosti, te reaktivnosti na insulin i druge hormone. SMT predstavlja fiziološko mesto za deponovanje masti u ekscesu, gde se višak glicerola i slobodnih masnih kiselina lako deponuje u obliku triglicerida u dosta inertne adipocite. VMT predstavlja metabolički jako aktivan deo masnog tkiva, čiji je višak presudan u konstituisanju brojnih metaboličkih abnormalnosti, uključujući dijabetes. Dve su osnovne vrste adipocita u masnom tkivu: mali – novosintetisani i oni veliki, maturisani. Kompozicija masnog tkiva zavisiće od balansa *de novo* sinteze malih adipocita i apoptoze onih velikih. Mali adipociti sekretuju insulin-senzitivni molekul kakov je adiponektin, mnogo su osetljiviji na insulin i imaju veliku sposobnost preuzimanja slobodnih masnih kiselina i triglicerida, čime se prevenira njihovo deponovanje u neadipocitnim tkivima (3). Veliki adipociti su disfunkcionalni, rezistentni na antilipolitičko dejstvo insulina i aktivni u lučenju brojnih adipocitokina koji uslovljavaju različite patološke poremećaje, pre svih metabolički sindrom. Rezistentnost na insulin velikih adipocita sprečava deponovanje triglicerida i favorizuje lipidnu oksidaciju, sa stvaranjem veoma toksičnih produkata kakvi su lipidni peroksidi.

Za razliku od SMT, koje je uglavnom građeno od malih adipocita, VMT sadrži dominantno velike adipocite, ali i makrofage i druge inflamatorne ćelije. Visceralno tkivo je i mnogo bolje inervisano i vaskularizovano. Za razliku od SMT koje sekretuje u sistemsku cirkulaciju VMT se zbog svoje anatomske pozicije drenira direktno u portnu cirkulaciju. Ovo omogućava direktan uticaj oslobođenih slobodnih masnih kiselina (SMK) i adipocitokina na jetru, pa upravo tako interleukina-6 (IL-6) iskazuje stimulativan uticaj na stvaranje C-reaktivnog proteina (CRP) u jetri (4).

Najveće rezerve energije u organizmu deponovane su u obliku triglicerida upravo u masnom tkivu. Pod dejstvom lipoproteinske lipaze (LPL) u endotelu kapilara trigliceridi iz hilomikrona i lipoproteina vrlo niske gustine (VLDL) se hidrolizuju na glicerol i SMK koje se zatim deponuju u masnim ćelijama, gde će se ponovo resterifikovati u trigliceride. Kada postoji potreba za energijom, deponovani trigliceridi iz adipocita se pod dejstvom hormone-senzitivne lipaze (HSL) razgrađuju ponovo do glicerola i SMK. Aktivacija HSL je posledica aktivacije AMP-aktiviranih protein kinaza (AMPK). AMPK aktiviraju kateholamini, dok glikokortikoidi, tiroidni hormoni i hormon rasta imaju permisivnu ulogu. Suprotno, AMPK inhibira insulin, a posredno i IGF-1, adozin i prostaglandini. Povećano oslobađanje SMK u cirkulaciju posledično je praćeno kako povećanjem produkcije šećera i sinteze triglicerida u jetri, tako i sniženjem klirensa insulina, što favorizuje nastanak insulinske rezistencije.

## RAZVOJ MASNOG TKIVA

Masno tkivo čine tri grupe ćelija: stem ćelije, preadipociti i zreli unilokularni adipociti sa deponovanim trigliceridima. Preadipociti se morfološki i biohemijski gotovo ne razlikuju od fibroblasta, ali se njihova diferencijacija u pravcu adipocita odvija pod određenim fiziološkim uticajima celog života. Broj preadipocita može biti neograničen i zavisi od broja i aktivnosti stem ćelija, iz kojih mogu nastati i osteoblasti, hondroblasti i mioblasti. U kome će pravcu poći diferencijacija stem ćelija – prema adipocitnim ili neadipocitnim linijama, zavisice od čitavog niza hormonskih, citokinskih i signalnih uticaja.

Adipociti se normalno razvijaju iz prekurzornih mezenhimalnih ćelija pod uticajem različitih hormonalnih i signalnih mehanizama (5). Kakva će biti diferencijacija mezenhimnih stem ćelija zavisice od mnogih hormona: tako će testosteron inhibirati razvoj masnog tkiva i favorizovati nastanak mišićnog. Diferencijacija stem ćelija zavisice i od različitih signalnih, transformacionih faktora kakvi su *Notch1c* (pomeraju diferencijaciju osteoblasta ka adipocitima) ili *RhoGTPasa* (potenciraju diferencijaciju prema miogenezi).

U nastanku masnog tkiva važnu ulogu ima i angiogeneza – adipogeneza i neovaskularizacija suštinski su povezani procesi. Bez angiogeneze nema diferencijacije preadipocita. Stoga preadipociti snažno sekretuju VEGF (vaskularni endotelijalni faktor rasta) te TGF- $\beta$  (transformišući faktor rasta beta) i direktno stimulišu angiogenezu. Ova činjenica objašnjava vezu između obeziteta i kancera: s obzirom na to da je i rast tumora duboko zavisano od angiogeneze, moguće je da gojaznost prekomernom sintezom VEGF i TGF- $\beta$  utiče na tumorsko nastajanje i napredovanje.

Jednom nastali preadipociti prolaze kroz faze proliferacije i diferencijacije.

Stimulacija mirujućih preadipocita odvija se pod uticajem insulina, glikokortikoida i faktora koji uvećavaju nivo cAMP, a koji tako postaju snažni adipogeni stimulusi.

Nakon klonalne ekspanzije preadipocita, njihova terminalna diferencijacija je pod uticajem nuklearnog receptora koji funkcioniše kao transformacioni faktor i označava se kao PPAR $\gamma$  (receptor aktivacije proliferacije peroksizoma gama). Na aktivnost PPAR $\gamma$  utiču prirodni (SMK) i sintetski ligandi (tiazolidindioni) uslovljavajući njegovu aktivaciju i omogućavajući terminalnu diferencijaciju adipocita. Faktor diferencijacije mogu biti i glikokortikoidni receptori.

Neporeciva fenotipska sličnost Kušingovog sindroma i pacijenata sa prostom centralnom gojaznošću objašnjava suštinsku povezanost glikokortikoidnog ekscesa i nastanka obeziteta. Glikokortikoidni receptori imaju centralnu ulogu u klonalnoj ekspanziji i terminalnoj diferencijaciji adipocita, ali i na distribuciju masnog tkiva i njegovu metaboličku aktivnost. Najveći broj glukokortikoidnih receptora otkriva se u VMT (6). Presudan uticaj na aktivnost glikokortikoida u masnom tkivu ima enzim 11 $\beta$ -hidroksi steroid dehidrogenaza (11 $\beta$ -HSD) koji reguliše prevođenje aktivne forme

glikortikoida (kortizol) u neaktivnu (kortizon) i obrnuto (7). Dok je tip 2 ovog enzima predominantno eksprimiran u bubrezima, gde ima ulogu u homeostazi natrijuma i regulaciji krvnog pritiska, tip 1 je aktivan u masnom tkivu i jetri. Mada je ovo „dvo-smerni“ enzim (prevodi aktivnu u neaktivnu formu i obrnuto) u adipocitima i jetri dominantno aktivira kortizon do kortizola! Ovo ima značajne metaboličke konsekvence – u jetri stimuliše glikoneogenezu, a u adipocitima ekspanziju i diferencijaciju. Nije nelogično zaključiti da je centralna gojaznost moguća posledica pojačane supkutane ekspresije tipa 1  $11\beta$ -HSD u adipocitima.

Prvi adipociti formiraju se oko 15. nedelje gestacije, a zatim se uvećava i njihov broj i njihova zapremina, dominantno pod uticajem fetalnog insulina i placentarnog laktogena (8). Kod donesenog novorođenčeta masno tkivo čini oko 12% ukupne telesne mase – razvijenost ovog tkiva više zavisi od trajanja trudnoće a manje od ishrane majke. Dalji porast masnog tkiva ne prati idealno telesni rast – dolazi do naglog uvećanja masnog tkiva sa vrhuncem u šestom mesecu života – tada masno tkivo čini čak 25% telesne mase. Nadalje postoji tendencija smanjivanja količine masnog tkiva sve do puberteta (9). Onda dolazi do drugog kruga rasta masnog tkiva – mnogo intenzivnije kod devojčica (zbog manjeg rasta mišićnog tkiva), nego kod dečaka. U kasnoj adolescenciji, masne rezerve čine 15–18% od mase muškaraca i 25–28% žena. U istom periodu ukupna težina tela raste samo 10–15%, što ukazuje da je uvećanje težine u pubertetu žena uglavnom posledica rasta masnog tkiva i smanjenja „mršave telesne mase“ (“lean body mass” – anglosaksonski termin koji kalkuliše razliku ukupne mase tela i mase masnog tkiva).

U prvom ciklusu (šesti mesec života) uvećanja masnog tkiva posledica je uglavnom povećanje zapremine adipocita – *hipertrofije*. „Gojaznost” u ovom periodu gotovo da je fiziološka (čak 60% sve dece) i priprema odojčce za rizik nedovoljne ili neadekvatne ishrane nakon prekida dojenja. Prosečne dimenzije adipocita dece na kraju prve godine života ne razlikuju se bitnije od veličine adipocita negojazne odrasle osobe – veličina adipocita, dakle, ostaje nepromenjena tokom detinjstva. Rast masnog tkiva u pubertetu odlikuje pre svega povećanje broja adipocita – *hiperplazije*. Dakle, gojaznost u detinjstvu inicijalno je posledica uvećanja volumena adipocita (“hipertrofična gojaznost”), a onda kada adipociti postignu kritični volumen (maksimalni kapacitet deponovanja) nastupa i njihovo umnožavanje – „hiperplastična gojaznost” (10).

## **ENDOKRINA AKTIVNOST MASNOG TKIVA**

Masno tkivo nije samo prosti organ za skladištenje masti – ono je ustvari aktivan endokrini organ i deo urođenog imunog sistema koji utiče na mnoge fiziološke i patološke mehanizme, kakvi su homeostaza glukoze, inflamacija, angiogeneza, ćelijska proliferacija i diferencijacija (11). Ovu endokrinu ulogu ostvaruju pre svega sami adipociti ali i aktivirani makrofagi infiltrirani u masno tkivo – značajan izvor

proinflamatornih citokina. Adipociti ekspimiraju niske nivoe monocitno hemotaktičkog proteina 1 (MCP-1). Sa nastankom gojaznosti i nagomilavanjem MCP-1 dolazi i do privlačenja i nagomilavanja makrofaga koji najčešće okružuju mrtve adipocite u obliku krune ("crown-like structure"). Dok je na filogenetskom početku prisustvo makrofaga u masnom tkivu bilo izraz potrebe odbrane od infekcije ili povrede, danas makrofagi ovde imaju ulogu da uklanjaju nekrotične adipocite (12). Ako je adipocitna nekroza inicijalni događaj u infiltraciji makrofaga, onda je hipoksija verovatni vodeći uzrok nekroze adipocita. Sa gojaznošću i progresivnim uvećanjem adipocita njihovo snabdevanje krvlju postaje redukovano, razvija se hipoksija i nekroza, dolazi do infiltracije makrofaga i pokretanja inflamacije.

Uvećanje adipocita i akumulacija triglicerida može biti benigni fenomen jer će prevenirati nagomilavanje masti u jetri, mišićima i drugim ektopičnim tkivima. Inflamacija će se pojaviti kada je ekspanzija adipocita limitirana zbog poremećenog razvoja masnog tkiva (poremećaj PPAR- $\gamma$ ), ili zbog poremećaja u sintezi masti, te će se slobodne masne kiseline nagomilavati u jetri i mišićima što će biti praćeno insulinskom rezistencijom. Agonisti PPAR- $\gamma$  (tiazolidindioni) unapređuju adipogenezu, povećavaju produkciju adiponektina i imaju jasan antinflatorni efekat na rezidentne makrofage masnog tkiva, redukujući tako insulinsku rezistenciju.

## **Tumor necrosis factor- $\alpha$**

Principalni citokin masnog tkiva je tumor necrosis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Mada TNF- $\alpha$  sekretuju uglavnom makrofagi infiltrirani unutar masnog tkiva, određena količina mRNA za ovaj citokin detektuje se i u adipocitima – utoliko više ukoliko je gojaznost izraženija (11). Cirkulišuće koncentracije TNF- $\alpha$  rastu sa gojaznošću i korelišu sa stepenom insulinske rezistencije.

TNF- $\alpha$  primarno obara aktivnost insulinskih receptora: aktiviranjem svojih TNF-R2 receptora redukuje se fosforilizacija tirozina i indukuje insulinska rezistencija. Stimulacijom TNF-R1 receptora preko nuklearnog faktora kapa B (NF- $\kappa$ B) inhibira se aktivnost PPAR- $\gamma$ , što ne samo da zaustavlja diferencijaciju preadipocita u adipocite, već i uslovljava reverziju adipocita u manje diferencijovane forme. Što je adipocit veći produkuje više TNF- $\alpha$ , a što uzvratno limitira veličinu adipocita i indukuje apoptozu. Na ovaj način – indukujući apoptozu preadipocita, blokirajući njihovu diferencijaciju i podstičući dediferencijaciju zrelih adipocita TNF- $\alpha$  u stvari omogućava deponovanje masti u neadipoznim tkivima, sa forsiranjem insulinske rezistencije i konstituisanjem metaboličkog sindroma.

Nadalje, TNF- $\alpha$  indukuje lipolizu i povećava cirkulišuće nivoe SMK čime podstiče hepatičnu lipogenezu i dalje pogoršava insulinsku rezistenciju.

I na kraju – konačno konstituisanje izražene insulinske rezistencije u gojaznosti pod povećanim koncentracijama TNF- $\alpha$  posledica je konstituisane inflamacije zbog redukcije stvaranja antiinflatornog adiponektina i pojačane aktivacije NF- $\kappa$ B.

## Interleukin-6

I interleukin-6 (IL-6), drugi najvažniji citokin masnog tkiva, prati ponašanje TNF- $\alpha$  i leptina, te obezitet uvećava i njegovu produkciju. Za razliku od TNF- $\alpha$  koga uglavnom sekretuju makrofagi, IL-6 dominantno sintetišu zreli adipociti. Oko 30% ukupnog serumskog IL-6 poreklom je iz masnog tkiva. Cirkulišući IL-6 je najvažniji faktor koji kontroliše sintezu reaktanata akutne faze. Pored sinteze CRP, IL-6 kontroliše i produkciju fibrinogena, uzrokuje porast broja i aktivnosti trombocita, kao i ekspresiju adhezivnih molekula na endotelu, što ukupno povećava rizik ka stvaranju tromba. Pored insulinske rezistencije slično TNF- $\alpha$ , IL-6 indukuje i lipidne abnormalnosti – povećavajući aktivnost HSL mobilise lipide iz adipocita i povećava koncentracije SMK, što zajedno sa povećanom koagulabilnošću krvi uslovljava pokretanje ateroskleroze. U CNS-u deluje potpuno identično leptinu vezujući se za iste anoreksigene neurone.

Insulin i glikokortikoidi, kao i sam TNF- $\alpha$  povećavaju stvaranje IL-6. Stoga će se u uslovima obeziteta i naglašene hiperinsulinemije povećavati cirkulišuće koncentracije ovih citokina. Konstituisanje inflamacije i insulinske rezistencije pomognuto je i inhibitornim dejstvom TNF- $\alpha$  na ekspresiju adiponektinskih gena (13).

Povećani trigliceridi i SMK moćni su induktori stvaranja TNF- $\alpha$ .

## Leptin

Leptin (grč. „leptos”, mršav) je peptid supkutanog masnog tkiva sa 167 aminokiselina kojeg kodiraju ”OB” geni na dužem kraku sedmog hromozoma. Njegova sekrecija proporcionalna je veličini masnog tkiva. Osnovna uloga ovog lipostatskog hormona je da smanjuje apetit i povećava potrošnju energije, te da mehanizmom negativne povratne sprege „komunicira” sa višim nervnim centrima i održava masu nepromenjenom. Leptin, dakle, informiše hipotalamus o veličini energetske depoa na periferiji vezujući se za svoje receptore, klasa 1 citokinskih receptora, na nivou hematoencefalne barijerije, a kasnije i u nucleus arcuatusu. OBR geni, koji kodiraju aktivnost leptinskog receptora, nalaze se na kratkom kraku prvog hromozoma. Način sekrecije leptina je pulsativan stimulišući anoreksigene a inhibirajući oreksigene neurone (14). Na periferiji leptin iskazuje snažan inhibitorni uticaj na oreksigeni molekul grelin – pad grelina ovde nije posledica direktnog dejstva leptina već predstavlja fiziološku adaptaciju na uslove pozitivnog energetskeg balansa udruženog sa gojaznošću.

Količina leptina je strogo uslovljena količinom belog masnog tkiva i sadržajem triglicerida, ali i akutnim promenama u kalorijskom unosu (gladovanje ili prejedanje). U gladovanju se smanjuje „stepen adipoznosti” i koncentracija leptina u krvi, što podstiče apetit i smanjuje potrošnju energije čime se sprečava dalji gubitak mase – već par sati nakon početka gladovanja naglo pada koncentracija leptina u krvi. Obrnuto,



povećani unos hrane preko „povećanja adipoznosti” uvećava koncentracije leptina u krvi, što smanjuje apetit i uvećava potrošnju energije, prevenirajući time dalju gojaznost (negativni feedback). Što je period koji protiče od prethodnog obroka duži, to je brzina i intenzitet pada serumskih koncentracija leptina veći – ova redukcija u stvari igra ulogu tranzicionog signala iz stanja sitosti prema osećaju gladi (15). Drugim rečima, nizak leptin predstavlja signal za glad a visok leptin signal sitosti.

U fiziološkim koncentracijama leptin lako prolazi hematoencefalnu barijeru i vezuje se za anoreksigene receptore u hipotalamusu, a pre svih onih u proopiomelankortinskim i kokain-amfetamin neuronima dok inhibira centre koji podstiču apetit – one u neuropeptidu Y i Agouti povezanom peptidu. Leptin takođe povećava potrošnju energije na periferiji: preko aktivacije kortikotropnog rilizing hormona (CRH) i simpatikusom indukovane lipolize, ali i preko ushodne regulacije uncoupling proteina 3 (UCP3) zaduženog za regulisanje nivoa potrošnje energije u mitohondrijama perifernog tkiva. Leptin, dakle, efikasno redukuje i apetit i telesnu masu.

Međutim, u gojaznosti izostaju ovakvi efekti leptina i razvija se rezistencija na leptin. Ovakva rezistencija može biti posledica defekta receptora za leptin jednako kao i poremećenog transporta leptina kroz hematoencefalnu barijeru. Stalnim prehranjivanjem, zbog sve izraženijeg smanjenja senzitivnosti hipotalamičnih receptora sitosti (*“down” regulacija*) dolazi do stalnog i progredijentnog povećanja produkcije leptina, odnosno do razvoja leptinske rezistencije (16). Takođe, koncentracije leptina u cerebrospinalnom likvoru u odnosu na serumske mnogo su niže u gojaznih nego u mršavih. Ovo stoga što će u gojaznosti doći do hiperprodukcije CRP od strane adipocita, te će CRP vezujući leptin onemogućiti njegov transport kroz hematoencefalnu barijeru do centra sitosti. *De facto*, u gojaznosti bilo kog porekla instalirana leptinska rezistencija onemogućava stimulaciju proopiomelankortinskih i kokain-amfetaminskih neurona (time i sekreciju onih peptida koji smanjuju apetit kakvi su proopiomelanokortin, CRF i  $\alpha$ -MSH) i dozvoljava dominaciju oreksigenih hipotalamičnih uticaja, primarno neuropeptida Y (17).

Vrlo je specifičan odnos dva glavna „hormona gojaznosti” insulina i leptina i na periferiji, i na nivou CNS-a. Insulin stimuliše stvaranje leptina, najverovatnije preko svog trofičkog efekta na adipocite. U fiziološkom stanju leptin inhibira insulinsku sekreciju (i insulinom posredovano periferno preuzimanje glikoze, sintezu glikogena i lipogenezu), ali autonomno, *per se*, može delom povećavati preuzimanje glikoze od strane skeletnih mišića, smeđeg masnog tkiva, mozga i srca (18). Ovi efekti, logično, izostaju u slučajevima leptinske rezistencije – funkcionalno inaktivne hiperleptinemije kakva postoji u gojaznosti. Za razliku od insulina, leptin u skeletnoj muskulaturi povećava i stepen oksidacije SMK. Procenjuje se da ovde leptin može atenuirati 50% antioksidativnog i lipogenetičkog efekta insulina. Jednom rečju, insulin je anabolič i trudi se da mobilizuje energiju (glikozu, slobodne masne kiseline) u mišićima – leptin je katabolič, mobilizuje trigliceride i oksidiše slobodne masne kiseline povećavajući potrošnju energije.

Dominantan uticaj leptina ostvaruje i na angiogenezu, proliferaciju i migraciju vaskularnih glatko-mišićnih ćelija, agregaciju trombocita i arterijalnu trombozu.

TNF- $\alpha$  i IL-6 povećavaju ekspresiju leptinskih gena i nivo cirkulišućeg leptina.

## Adiponektin

Adiponektin je citokin kojeg takođe stvaraju adipociti po jedinstvenom regulacionom principu: cirkulišući nivoi adiponektina inverzno korelišu sa količinom masnog tkiva a proporcionalni su stepenu insulinske senzitivnosti. Suprotno od leptina, u gojaznosti pada produkcija adiponektina uslovljena redukcijom ekspresije adiponektinskih gena ali i hiperinsulinemijom, budući da insulin inhibira oslobađanje adiponektina.

Svoje receptore ima u jetri i mišićima. U jetri, potencirajući insulinsko kočenje glikoneogeneze, popravlja insulinsku senzitivnost, a time i periferno preuzimanje glikoze. U mišićima deluje lipolitički – posredstvom AMP-aktiviranih protein kinaza stimuliše  $\beta$ -oksidaciju masnih kiselina što redukuje količinu triglicerida pre svega u skeletnoj muskulaturi i time smanjuje insulinsku rezistenciju (19). Povećanjem ekspresije PPAR- $\gamma$  adiponektin popravlja i insulinsku senzitivnost povećavajući potrošnju energije. Kao i agonisti PPAR- $\gamma$ , adiponektin popravlja metabolički profil omogućavajući ekspanziju masnog tkiva i smanjujući time prepoznatljivu infiltraciju masnog tkiva makrofagima. Uticaj tiazolidindiona na insulinsku senzitivnost značajno je umanjena u odsustvu adiponektina, što sugerise ključnu ulogu adiponektina u redukciji lipotoksičnosti i inflamaciji povezanoj sa obezitetom (20). Njegova smanjena aktivnost mogući je permisivni uzrok nastanka metaboličkog sindroma.

Ovaj važan hormon adipocita ima jasnu antiinflamatornu ulogu, budući da je moćni inhibitor stvaranja TNF- $\alpha$  a stimulator sinteze interleukina 10. Adiponektin takođe suprimira aktivnost NF-kB i „prirodnih ubica“ (naturalnih klera) stimuliranih preko IL-2. Stoga je logično da je nivo adiponektina nizak u dijabetesu i koronarnoj bolesti – dakle, u sindromima gde inflamacija može imati ulogu u patogenezi. Statistički dokazani vrh incidence dijabetesa u pubertetu može se objasniti činjenicom da sa seksualnom maturacijom pada produkcija adiponektina, a fakat da je to češće u dečaka zbog dominantnog inhibitorynog dejstva testosterona (21). Niski nivoi adiponektina u predijabetesu imaju veliki prediktivni značaj, omogućavaju održavanje inflamacije „niskog stepena“ i nagoveštavaju klinički manifestni početak bolesti. Antidijabetogeni uticaj adiponektina reprezentovan je njegovim uticajem na povećanje insulinske senzitivnosti, povećanje oksidacije SMK i smanjenje glikoneogeneze.

Osim antiinflamatorne, adiponektin ima i vazoprotektivni i antiaterogeni efekat jer inhibira ekspresiju adhezionih molekula, proliferaciju glatko mišićnih ćelija krvnih sudova i transformaciju makrofaga u penaste ćelije (22).



Povećanje aktivnosti transkripcionog faktora PPAR- $\gamma$  povećava serumske nivoe adiponektina. Oksidativni stres, simpatikus, TNF- $\alpha$  i IL-6 suprimiraju ekspresiju adiponektina.

### **Plazminogen aktivator inhibitor-1**

Globalna fibrinolitička aktivnost u gojaznosti je često smanjena. Aktivator inhibitora plazminogena 1 (PAI-1) je povećan što redukuje prevođenje plazminogena u plazmin. Mada povećana sinteza PAI-1 u jetri može biti i posledica permanentne hiperinsulinemije, najveće količine PAI-1 sekretuju sami adipociti pod stimulacijom TNF- $\alpha$ . Dodatno, postoji i disfunkcija endotela – karakteristična je povećana aktivnost endotelina-1, markera endotelne disfunkcije i ozlede. Budući da je endotelin-1 moćan vazokonstriktorni peptid, njegovo povećanje jeste rani znak abnormalne vaskularne reaktivnosti, što sa kasnijom disfunkcijom i dislipidemijom čini osnovu pokretanja ateroskleroze. Dakle, u gojaznosti postoji povećana produkcija PAI-1 (23), a samo njegovo povećanje može biti dobar prediktor razvoja dijabetesa tipa 2.

### **Renin-angiotenzin sistem**

Zreli adipociti ekspimiraju sve komponente renin-angiotenzin sistema, uključujući renin, angiotenzinogen, konvertujući enzim – čak i tip 1 angiotenzin receptora! Sa prevođenjem preadipocita u zrele adipocite raste ekspresija angiotenzinogena koji se može smatrati kasnim markerom adipocitne diferencijacije. Ekspresija gena za angiotenzinogen raste sa obezitetom što je važno u regulaciji krvnog protoka kroz masno tkivo, kao i pravilan rast i diferencijaciju adipocita (24).

### ***UTICAJ GOJAZNOSTI NA KONSTITUISANJE DIJABETESA***

Kada se adipociti prepune trigliceridima raste sekrecija leptina u pokušaju da se prevenira deponovanje lipida u za to neosposobljena neadipozna tkiva: skeletne mišiće, jetru, miokardijum ili beta-ćelije. U gojaznosti, kada postoji leptinska deficijencija ili rezistencija, funkcionalni nedostatak leptina dovešće do generalizovane steatoze, lipotoksičnosti i lipoapoptoze. Lipotoksičnost beta-ćelija, miokarda ili skeletne muskulature vode u dijabetes tipa 2, kardiomiopatiju i insulinsku rezistenciju, dakle u najveći globalni problem savremene civilizacije – metabolički sindrom (25)! Nakon preterane akumulacije masti u neadipoznim tkivima, SMK preko povećanog stvaranja azot-monoksida uzrokuju i apoptozu beta ili miokardnih ćelija – stoga važno mesto u prevenciji nastanka ovog sindroma pripada restriktivnoj dijeti i određenim medikamentima (tiazolidindioni).

Pod uticajem leptina dolazi i do smanjenja ekspresije  $CD4^+CD25^+$  ćelija – takozvanih „T regulatornih ćelija“, koje nastaju pod uticajem IL-2 i transformacionog faktora rasta  $\beta$  (TGF $\beta$ ), a koje jasno inhibiraju imuni odgovor (26). U gojaznosti usled hiperprodukcije leptina i pada aktivnosti T regulacionih ćelija dolazi do aktivacije citokinskog Th1 odgovora, sa nagomilavanjem makrofaga u masnom tkivu i povećanom produkcijom interferona- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), IL-6 i TNF- $\alpha$ . Nagomilavanje ovih Th1 citokina preko mehanizma oksidativnog stresa ili apoptoze može direktno oštetiti beta-ćelija (TNF- $\alpha$ ) ili modulirati beta-ćelijsku proliferaciju (INF- $\gamma$ ). Dokazano je da se dijetom i gubitkom u telesnoj masi smanjuje nivo leptina što uslovljava i sniženje nivoa INF- $\gamma$ . Obrnuto sa gojaznošću raste ne samo nivo INF- $\gamma$  nego i titar za tip 1 dijabetesa specifičnih antitela na glutamin-acid dekarboksilazu (GAD).

Nema bilo kakve dileme da je uvećanje masnog tkiva praćeno mobilizacijom makrofaga i aktivacijom Th1-citokinskog puta i konstituisanjem inflamacije – inflamacija „niskog stepena“ zaštitni je znak preuhranjenosti i gojaznosti (27)! Vrlo je verovatno da oba osnovna tipa dijabetesa upravo nastaju po patogenetskom modelu inflamacije. U tipu 1 posredi je hronična inflamacija unutar pankreasnih ostrvaca sa detektibilnim autoimunim antitelima na periferiji, dok se u tipu 2 dijabetesa radi, *de facto*, o modelu prave sistemske inflamacije sa reaktantima akutne faze zapaljenja u cirkulaciji. Pouzdani markeri nastupajuće bolesti biće povećanje CRP, ali prediktivni značaj imaće i određivanje fibrinogena, plazminogena, PAI-1 i ceruloplazmina. Postoji stroga korelacija nivoa CRP i ITM – indeks telesne mase u stvari je najbolji prediktor nivoa CRP u dece. Činjenica da takođe postoji visoka korelativnost nivoa CRP i insulinemija na gladno može upućivati ne samo na prediktivnu, već i uzročnu povezanost CRP i insulinske rezistencije.

Prvi dokaz o tome da je sistemska inflamacija u osnovi dijabetesa star je više od 130 godina – profesor Ebstein je tada visokim dozama salicilata uspeo da redukuje glikozuriju u obolelih! Salicilati inhibiraju aktivnost molekula koji ima ključnu ulogu u regulaciji inflamacije, imunog odgovora i apoptoze – transkripcionog NF- $\kappa$ B. Ovaj se faktor aktivira pod uticajem različitih stimulusa – od „toll like“ receptora (važno u patogenezi dijabetesa tipa 1) do slobodnih radikala i citokina (važno u patogenezi i dijabetesa tipa 2 i tipa 1). Pripada grupi „brzodelujućih“ transkripcionih faktora koji za svoju akciju ne zahtevaju sintezu novih proteina već u pokušaju zaštite ćelije od štetnih stimulusa direktno može aktivirati različite gene – citokinske, hemokinske, apoptotične, adhezione... Aberantna ekspresija i aktivacija NF- $\kappa$ B može biti odgovorna za generaciju sistemske inflamacije i nastanak čitavog niza autoimunih bolesti – pa i dijabetesa tipa 1 (27). Takođe, povećavajući aktivnost serum-kinaze ovakva patološka ekspresija NF- $\kappa$ B dovodi i do povećane fosforilacije serina a smanjene fosforilacije tirozina što inhibira enzim tirozin-kinazu, čime se obara aktivnost insulinskih receptora i uslovljava insulinska ezistencija – što je osnov nastanka dijabetesa tipa 2.

Drugim rečima, gojaznost preko patološke aktivacije NF- $\kappa$ B može biti odgovorna za nastanak i beta ćelijske destrukcije i insulinske rezistencije, čime se potvrđuje teza

o povezanosti epidemije gojaznosti u mladim sa nastankom novog tipa dijabetesa: i 1 i 2 – „duplog“ ili „hibridnog“ (28).

### **Literatura**

1. Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz F. OBESITY IN CHILDREN. In: Lifshitz F (ed): Pediatric Endocrinology 5<sup>th</sup> Edition, Volumen 1, Informa Healthcare Inc, New York 2007: 1-37.
2. Wisse B. THE INFLAMMATORY SYNDROME: THE ROLE OF ADIPOSE TISSUE CYTOKINES ON METABOLIC DISORDERS LINKED TO OBESITY. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2792-80.
3. Mohsen I. SUBCUTANEOUS AND VISCERAL ADIPOSE TISSUE: STRUCTURAL AND FUNCTIONAL DIFFERENCES. *Obes Rew* 2010;11:11-18.
4. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. INTERLEUKIN-6 AND THE ACUTE PHASE RESPONSE. *Biochem J* 1990; 265: 621-636.
5. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M et al. ADIPOGENESIS IN OBESITY REQUIRES CLOSE INTERPLAY BETWEEN DIFFERENTIATING ADIPOCYTES, STROMAL CELLS AND BLOOD VESSELS. *Diabetes* 2007;56(6):1517-26.
6. Joyner JM, Hutley LJ, Cameron DP. GLUCOCORTICOID RECEPTORS IN HUMAN PREADIPOCYTES: REGIONAL AND GENDER VARIATIONS. *J Endocrinol* 2000; 166: 145.
7. Tomlinson JW, Sherlock M, Hughes B et al. INHIBITION OF 11 $\beta$ -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE TYPE 1 ACTIVITY IN VIVO LIMITS GLUCOCORTICOID EXPOSURE TO HUMAN ADIPOSE TISSUE AND DECREASES LIPOLYSIS. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:857-64.
8. Fukumura D. PARACRINE REGULATION OF ANGIOGENESIS AND ADIPOCYTE DIFFERENTIATION DURING IN VIVO ADIPOGENESIS. *Circ Res* 2003;113:147-158.
9. Segal D and Considine R. ADIPOSE TISSUE FUNCTION AND THE GENETICS OF OBESITY. In: Pescovitz O and Eugster E (eds): Pediatric Endocrinology, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2004:715-34.
10. Rosenblum M and Leibel T. THE PHYSIOLOGY OF BODY WEIGHT REGULATION: RELEVANCE TO THE ETIOLOGY OF OBESITY IN CHILDREN. *Pediatrics* 1998;101:525-39.
11. Rasouli N et al. ADIPOCYTOKINES AND THE METABOLIC COMPLICATIONS OF OBESITY. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:64-73.
12. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G et al. ADIPOCYTE DEATH DEFINES MACROPHAGE LOCALIZATION AND FUNCTION IN ADIPOSE TISSUE OF OBESE MICE AND HUMANS. *J Lip Research* 2005;46:2347-55.
13. Kern PA et al. ADIPOSE TISSUE TUMOR NECROSIS FACTOR AND INTERLEUKIN-6 EXPRESSION IN HUMAN OBESITY AND INSULIN RESISTANCE. *Am J Physiol Endocrinol Meta* 2001;280:745-751.
14. Janečkova R. THE ROLE OF LEPTIN IN HUMAN PHYSIOLOGY AND PATOPHYSIOLOGY. *Physiol Res* 2001;50:443-459.

15. Klok M, Jakobsdottir S, Drent ML. THE ROLE OF LEPTIN AND GHRELIN IN THE REGULATION OF FOOD INTAKE AND BODY WEIGHT IN HUMANS. *Obesity Rev* 2007;8:21–34.
16. Meier U, Gressner AM. ENDOCRINE REGULATION OF ENERGY METABOLISM: REVIEW OF PATHOBIOCHEMICAL AND CLINICAL CHEMICAL ASPECTS OF LEPTIN, GHRELIN, ADIPONECTIN, AND RESISTIN. *Clin Chem* 2004;50:1511–25.
17. Sahu A. RESISTANCE TO THE SATIETY ACTION OF LEPTIN FOLLOWING CHRONIC CENTRAL LEPTIN INFUSION IS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF LEPTIN RESISTANCE IN NEUROPEPTIDE Y NEURONES. *J Neuroendocrinol* 2002; 14:796–804.
18. Trayhurn P, Beattie JH. PHYSIOLOGICAL ROLE OF ADIPOSE TISSUE: WHITE ADIPOSE TISSUE AS AN ENDOCRINE AND SECRETORY ORGAN. *Proc Nutr Soc* 2001;60(3):329-39.
19. Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. THE FAT-DERIVED HORMONE ADIPONECTIN REVERSES INSULIN RESISTANCE ASSOCIATED WITH BOTH LIPOATROPHY AND OBESITY. *Nat Med* 2001;7:941–46.
20. Bodles AM et al. PIOGLITAZONE INCREASE SECRETION OF HIGH-MOLECULAR-WEIGHT ADIPONECTIN FROM ADIPOCYTES. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:1100-05.
21. Punthakee Z, Delvin EE et al. ADIPONECTIN, ADIPOSITY, AND INSULIN RESISTANCE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2119–25.
22. Antoniadis C, Antonopoulos AS, Tousoulis D et al. ADIPONECTIN: FROM OBESITY TO CARDIOVASCULAR DISEASE. *Obes Rev* 2009;10:269-79.
23. Trayhurn P and Beattie JH. PHYSIOLOGICAL ROLE OF ADIPOSE TISSUE. *Proc Nutr Soc* 2001;60:329-39.
24. Engeli S, Negrel R, Sharma AM. PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF THE ADIPOSE TISSUE RENIN-ANGIOTENZIN SYSTEM. *Hypertension* 2000;35:1270-77.
25. Unger RH. LIPOTOXIC DISEASES. *Annu Rev Med* 2002;53:319-36.
26. Fantuzzi G, Faggioni R. LEPTIN IN THE REGULATION OF IMMUNITY, INFLAMMATION AND HEMATOPOESIS. *J Leukoc Biol* 2000;68 (4):437-46.
27. Tam CS, Clement K et al. OBESITY AND LOW-GRADE INFLAMMATION: A PAEDIATRIC PERSPECTIVE. *Obesity Rev* 2010;11:118–26.
28. Pozzilli P, Guglielmi C, Pronina E et al. DOUBLE OR HYBRID DIABETES ASSOCIATED WITH AN INCREASE IN TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES IN CHILDREN AND YOUTH. *Pediatric Diabetes* 2007;8(9):88-95.