
Mirjana Šumarac Dumanović^{1,2}

DA LI JE GOJAZNOST BOLEST?

Sažetak: Gojaznost je kompleksan entitet koji može da nastane zbog različitih uzroka, kao što su endokrini (u disfunkciji štitaste žlezde ili hiperfunkciji nadbubrežne žlezde – Kušingov sindrom), ali je najčešće gojaznost kombinacija neaktivnosti i prekomernog unosa hrane. S druge strane posmatrano, postoje i genetski faktori koji stvaraju sklonost ka nastanku prekomerne težine čak i kada je unos hrane onoliki koliko kalorija bi bio odgovarajući broj za većinu ljudi. Da li su uzroci gojaznosti genetski, hormonalni ili su negde u mozgu (sistem nagrade i zadovoljstva ili pak centralno uslovljeni ustaljeni obrasci ponašanja kad su u pitanju navike u ishrani, veličina porcija, izbor hrane ...) je teško izdvojiti. Zagovornici stava da je gojaznost bolest smatraju da zadovoljava kriterijume da se definiše kao bolest. Gojaznost smanjuje očekivanu dužinu života i oštećuje normalno funkcionisanje tela, može da bude uslovljena i genetskim nasleđem. Oponenti ove ideje smatraju da gojaznost nije bolest već stanje koje je faktor rizika za druge bolesti i koje može da se prevenira. Gojaznost je rezultat unosa previše hrane uz nedovoljnu aktivnost. Gojaznost je udružena sa različitim bolestima, kao što su dijabetes tipa 2, ateroskleroza, kardiovaskularne bolesti i neki karcinomi, pa se može smatrati odgovornom za visoke stope morbiditeta i mortaliteta. Razumevanje patofiziologije aterogeneze je značajno poraslo tokom poslednjih nekoliko decenija. Patogenetski mehanizmi u gojaznosti i u nastanku i razvoju komorbiditeta, koji prate gojaznost, pokazuju mnoge karakteristike inflamatornih procesa. Ključnu ulogu i u patogenezi gojaznosti mogao bi da igra imunski sistem. Uprkos identifikovanju brojnih kritičnih elemenata u ovim procesima i pronalaženja novih terapijskih modaliteta u borbi protiv gojaznosti, lečenje gojaznosti je još uvek veliki izazov i uglavnom sa ne tako uspešnim ishodima.

Ključne reči: gojaznost, inflamacija, komorbiditeti, belo masno tkivo, braon masno tkivo

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

² Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Multidisciplinarni centar za lečenje gojaznosti, Klinički centar Srbije, email: msumaracdumanovic@gmail.com.

Uvod

Gojaznost je povezana sa različitim bolestima, kao što su dijabetes tipa 2, ateroskleroza, kardiovaskularne bolesti i neki karcinomi, pa se može smatrati odgovornom za visoke stope morbiditeta i mortaliteta u ovoj populaciji. Prevalenca gojaznosti u svetu je, prema najnovijim statistikama Svetske zdravstvene organizacije, skoro udvostručena od 1980. godine. Svake godine zbog gojaznosti umire najmanje 2,8 miliona ljudi, a očekuje se dodatno povećanje u narednih par dekada (1). Gojaznost je kompleksan entitet koji može da nastane zbog različitih uzroka kao što su endokrini (u disfunkciji štitaste žlezde ili hiperfunkciji nadbubrežne žlezde – Kušingov sindrom), ali je najčešće gojaznost kombinacija neaktivnosti i prekomernog unosa hrane. S druge strane posmatrano, postoje i genetski faktori koji stvaraju sklonost ka nastanku prekomerne težine čak i kada je unos hrane onoliki koliko kalorija bi bio odgovarajući broj za većinu ljudi. Da li su uzroci gojaznosti genetski, hormonalni ili su negde u mozgu (sistem nagrade i zadovoljstva ili pak centralno uslovljeni ustaljeni obrasci ponašanja kad su u pitanju navike u ishrani, veličina porcija, izbor hrane ...) je teško izdvojiti. Zagovornici stava da je gojaznost bolest smatraju da zadovoljava kriterijume da se definiše kao bolest. Gojaznost smanjuje očekivanu dužinu života i oštećuje normalno funkcionisanje tela, može da bude uslovljena i genetskim nasleđem. Oponenti ove ideje smatraju da gojaznost nije bolest već stanje koje je faktor rizika za druge bolesti i koje može da se prevenira. Gojaznost je rezultat unosa previše hrane uz nedovoljnu aktivnost. Patogenetski mehanizmi u gojaznosti i u nastanku i razvoju komorbiditeta koji prate gojaznost pokazuju mnoge karakteristike inflamatornih procesa (2). Ključnu ulogu u patogenezi gojaznosti bi mogao da igra imunski sistem. U toku su obimna istraživanja radi identifikovanja kritičnih igrača u ovim procesima i pronalaženja novih terapijskih modaliteta u borbi protiv gojaznosti. Uprkos tome, lečenje gojaznosti je još uvek veliki izazov i uglavnom sa ne tako uspešnim ishodom. Zato se danas govori i istražuje sličnost i povezanost između gojaznosti i ateroskleroze u cilju lečenja i prevencije oba ova stanja. Zanimljivo je da novije studije pokazuju da aktivacija bež ili braon adipocita i posledično povećanje potrošnje energije može da smanji masu masnog tkiva u telu i potencijalno smanji inflamaciju masnog tkiva (3). Osim toga, postoji sve više dokaza da je funkcija braon i bež masnog tkiva regulisana imunskim procesima (4). Sadašnja strategija je povećanje potrošnje energije od strane braon masnog tkiva (BAT) sa ciljem da se smanje preterani energetske depoi u gojaznosti. Intervencije u imunskim putevima mogu da prethode razvoju novih strategija koje bi trebalo da povećaju aktivnost braon i bež masnog tkiva kao terapijski target za lečenje gojaznosti.

Uloga hronične niskostepene inflamacije u patogenezi gojaznosti i udruženih komorbiditeta

Prvi dokaz da je inflamacija važna za patogenezu gojaznosti i da dovodi do opšte metaboličke disfunkcije pružio je Hotamisligil i sar. (5). Proinflamatorni citokin faktor nekroze tumora (TNF) je pronađen u WAT-u i korelirao je sa insulinskom rezistencijom kod ljudi i miševa (5). Postalo je jasno da infiltracija proinflamatornih makrofaga u WAT-u igra centralnu ulogu u inflamatornom odgovoru kao dominantan izvor TNF-a (5). U WAT normalno uhranjenih miševa, 10–15% ćelija su makrofagi, dok u WAT gojaznih sadrže 45–60% makrofaga (6). Rezydentni makrofagi u WAT negojaznih imaju dominantno antiinflamatorni fenotip, dok su u gojaznosti inflamatorni monociti regrutovani u WAT, gde podležu diferencijaciji i postaju proinflamatorni ili M1 fenotip i čine većinu makrofaga (7). Antiinflamatorni ili M2 makrofagi zavise od citokina IL-4 i IL-13 i zahtevaju STAT6 da održe svoje alternativno aktiviranje (8). Druge mijeloidne ćelije koje igraju ulogu u WAT-u su neutrofil i eozinofil. Neutrofil su veoma kratkoživeće ćelije koje su već prisutne u WAT-u u roku od 3 dana od unosa visokomasne hrane (high fat diet -HFD) (9). Nasuprot tome, broj eozinofila je u obrnutoj korelaciji sa gojaznošću. Iscrpljenost eozinofila kod miševa rezultira povećanjem telesne mase, oštećenom tolerancijom glukoze i insulinskom rezistencijom (10). Za oba tipa 2 urođenih limfoidnih ćelija (ILC2s) i eozinofila je tek nedavno pokazano da su važna populacija ćelija u WAT-u i predstavljaju dominantan izvor IL-4 i IL-13, citokina potrebnih za indukciju polarizacije M2 makrofaga (10). T- ćelije su takođe komponenta repertoara imunskih ćelija u WAT. Deset procenata stromalne vaskularne frakcije WAT-a u negojaznih čine T-ćelije. Veliki deo čine CD4 T-helper ćelije, od kojih su oko 50% regulatorne T-ćelije (Tregs). Kod ljudi je broj T-ćelija u WAT-u u korelaciji sa BMI (11). Kod miševa se količina T-ćelija u WAT-u povećava u roku od 2 nedelje od HFD-a. Postoji samo nekoliko CD8+ citotoksičnih T-ćelija i CD4+ efektornih T-ćelija u WAT negojaznih, ali obe populacije rastu drastično u gojaznih, dok se CD4 + Tregs smanjuju (13). Slično se i odnos M1 i M2 makrofaga povećava u WAT-u kod gojaznih, kao i odnos Th1 i Th2 T-ćelija. Ovo dovodi do smanjenja u Th2 indukovanim citokinima kao što su IL-4 i IL-13, čime se smanjuje polarizacija M2 makrofaga. Porast Th1 T-ćelija i citotoksičnih T-ćelija dovodi do prekomerne sekrecije TNF i IFN γ , koja polarizuje makrofage u proinflamatorno stanje, dovodeći do povećane inflamacije u WAT gojaznih (10,12). Hronična niskostepena inflamacija u WAT gojaznih takođe uključuje i regrutovanje B-ćelija, ćelija prirodnih ubica (NK) i mast-ćelija (13). NK- ćelije se aktiviraju prepoznavanjem lipidnih antigena, a mast-ćelije sadrže granule koje mogu da oslobađaju različite medijatore kao što je histamin, serotonin i citokini, koji takođe promovišu regrutovanje inflamatornih ćelijskih populacija (13).

Uloga braon i bež masnog tkiva

Za razliku od jasne uloge različitih ćelija imunskog sistema u WAT-u, doprinos imunskog sistema u razvoju, funkciji i aktivnosti BAT-a je još uvek nepoznat. Međutim, znamo da gojazne osobe imaju smanjenu količinu aktivnog BAT-a, mereno preko preuzimanja glukoze (FDG), koje je u korelaciji sa njihovim niskostepenim inflamatornim stanjem. Štaviše, neaktivni braon adipociti akumuliraju lipide, slično belim adipocitima. Ablacija noradrenergičnog stimulusa selektivnom simpatičkom denervacijom BAT-a rezultuje prelaskom braon u bele adipocite sa velikim intraćelijskim vakuolama. Pošto je regrutovanje makrofaga u WAT u korelaciji sa lipolizom uskladištenih triglicerida (14), verovatno je da oslobađanje masnih kiselina takođe izaziva regrutovanje imunskih ćelija u BAT. Međutim, da li je to zaista tako još uvek je nepoznato. U gojaznosti indukovanoj ishranom (DIO), termoneutralno okruženje dovodi do dodatnog povećanja inflamacije u WAT-u i vaskulaturi u poređenju sa normalnim uslovima stanovanja. Iako ne izaziva povećanje insulinske rezistencije, povećanje vaskularne inflamacije dovodi do progresije ateroskleroze (14), ukazujući da BAT štiti protiv ateroskleroze indukovane gojaznošću. U jednoj od studija imunokompromitovani miševi doživljavaju hladno kao stres kada su smešteni na 23 °C što modulira homeostazu energije i telesne mase i tako ih štiti od razvoja gojaznosti. Međutim, u termoneutralnim uslovima (33 °C), oni razvijaju gojaznost, povećanu akumulaciju triglicerida u jetri, povećanje markera zapaljenja i netoleranciju glukoze (15). Ovo ukazuje da BAT štiti od metaboličkog nereda i inflamacije u masnom tkivu. Pored temperature okoline, drugi podsticaji, kao što su biološki sat (16), hormoni (17) i unos hrane ne samo da moduliraju potrošnju energije putem hipotalamusa, već utiču i na inflamaciju. Na primer, vremenski ograničen unos hrane sa većim sadržajem masti (HFD) na 8 sati dnevno povećava BAT aktivnost i smanjuje hipertrofiju adipocita i upalu u odnosu na Ad libitum HFD hranjenih miševa (18). Hormoni digestivnog trakta poput GLP-1 posreduju efekte na unos hrane, potrošnju energije i inflamaciju. GLP-1 receptorski signaling aktivira BAT i promoviše braonizaciju WAT-a (19, 20), dok GLP-1 takođe smanjuje infiltraciju makrofazima i inflamatorni signaling u belim adipocitima i makrofagima (21, 22). Druge hormonalne promene, kao što je menopauza, takođe utiču na energetske metabolizam. Estradiol inhibira AMPK u hipotalamusu, koja aktivira termogenezu u BAT-u (18). Zaista, ovarijektomisani miševi sa smanjenim estradiolom dobijaju više u telesnoj masi, i imaju veći stepen inflamacije u WAT-u (23).

Kliničke implikacije

Prekomeran unos energije dovodi do povećanog skladištenja lipida u belim i braon adipocitima, što dovodi do disfunkcije ovih ćelija. Imunske ćelije i signali u

belom (WAT) i braon masnom tkivu (BAT) su neophodni za homeostazu ovih tkiva. One doprinose ulasku lipida koji se nalaze u belim masnim ćelijama i visokoj stopi oksidacije u braon i bež masnom tkivu. Imune ćelije, uključujući eozinofile i alternativno aktivirane makrofage, imaju regulatornu ulogu u metaboličkoj homeostazi kako WAT-a tako i BAT-a. Brojna istraživanja se bave identifikacijom preciznih imunoloških aktera. Imunološki procesi predstavljaju intrigantan terapijski cilj – smanjenje dobitanja na telesnoj masi povećanjem potrošnje energije. Broj imunih ćelija u normalno uhranjenih osoba, kao i u BAT gojaznih je mnogo manji nego u WAT. To ukazuje da su BAT rezistentnije na inflamaciju izazvanu dijetom, ali kod pozitivnog energetskog balansa inflamacija se ipak dešava i u BAT-u. Veliki značaj bi imala identifikacija metaboličke povezanosti između imunih ćelija i braon, bež i belih adipocita i redosleda događaja tokom razvoja gojaznosti. Važna pitanja koja treba rešiti se odnose na detektovanje regulatornih efektornih molekula koje sekretuju braon adipociti (ili bež ili beli adipociti koji bi da postanu bež): da bi privukli ili regulisali imune ćelije? Kako je BAT aktivnost regulisana u gojaznosti? Koja je uloga simpatičkog nervnog sistema? I kako se menja aktivnost BAT-a tokom starenja? Na kraju, prisustvo BAT-a kod odraslih ljudi i njihovo potencijalno aktiviranje ili indukovanje prelaska bež masnih ćelija u WAT je zanimljivo za lečenje ili čak sprečavanje poremećaja koji su povezani sa gojaznošću. Hladnoća je još uvek daleko najjači simpatički signal za aktiviranje BAT-a. Međutim, deo opsežnih istraživanja je traganje za identifikovanjem biohemijskih i imunoloških puteva koji su odgovorni za aktivaciju BAT-a, a da to nije prolongirano izlaganje hladnoći. Cilj je da se nađe način povećanja aktivnosti BAT-a i promene energetskog metabolizma uticajem na imunološke odgovore. Razumevanje ovih složenih interakcija će možda da doprinese definisanju novih potencijalnih biomarkera kardiovaskularnog i potencijalnih terapijskih meta.