

Saša Živić*, Vesna Ćirić, Sandra Stanković

GOJAZNOST I UDRUŽENE BOLESTI U DETINJSTVU

Sažetak: Gojaznost predstavlja jedan od najkompleksnijih kliničkih sindroma čija je učestalost u svetu u velikoj ekspanziji u svim uzrasnim grupama, pa i u dece i mladih. Uvećanje broja gojazne dece od 10% za svaku dekadu dovodi do izmenjene slike morbiditeta. Češće se javljaju neke bolesti koje su ranije bile raritetne (dijabetes tipa 2, sindrom policističnih ovarijuma) ili se konstituišu sasvim novi entiteti („dupli” ili „hibridni” dijabetes). Takođe, sve jasnija postaje veza obeziteta i javno zdravstvenih problema koji opterećuju savremeno društvo – kancera, inflamacije ili preuranjenog polnog razvoja dece. U svim ovim procesima ključnu ulogu ima masno tkivo kao endokrini i imuni organ. Sekretujućim mnogim hormonima i citokinima (adiponektin, TNF- α , interleukin 6...) ekscesivno masno tkivo gojaznih generiše konstituisanje ovih sindroma već u najranijem uzrastu.

Glavne reči: masno tkivo, dijabetes tipa 2, policistični ovarijalni sindrom, hibridni dijabetes, adiponektin, interleukin-6

Abstract: Obesity represents one of the most complex clinical syndromes. The frequency of this syndrome is in a great expansion in all age, even in child and youth. Increase of 10% obese child per each decade modify morbidity frame. Former rarities diseases are now very frequent (diabetes type 2, polycystic ovary syndrome) or new diseases constitute actually (“double” or hybrid” diabetes). Also, now is more clear connection between obesity and major public health problems: cancers, inflammations or premature sexual development. In establishing each of this process fat tissue has key pathogenic role, like endocrine and innate immune organ. Obesity launches this syndromes by secreting many hormones and cytokines (adiponectin, TNF- α , interleukin-6).

Key words: fat tissue, diabetes type 2, polycystic ovary syndrome, hybrid diabetes, adiponectin, TNF- α , interleukin-6.

* Dečija klinika Kliničkog centra u Nišu. E-mail: stivic@medianis.net

UVOD

Gojaznost predstavlja jedan od najkompleksnijih a ujedno i jedan od najslabije razjašnjenih kliničkih sindroma koji pogađa decu jednako kao odrasle. Podrazumeva postojanje patološkog ekscesa telesnih masti u deteta i nastaje kao posledica neusklađenosti energetskeg unosa i potrošnje. Polazeći od definicije da masa iznad P_{85} (američki kriterijum) odnosno P_{90} (evropski kriterijum), za pol i uzrast znači preuhranjenost, a iznad P_{95} (u Evropi P_{97}) gojaznost, evidentno je da postoji dramatični porast incidence poremećaja uhranjenosti u svim uzrasnim grupama i među svim etničkim zajednicama.

Ovakva pandemija ne samo da uvećava rizik za nastanak metaboličkog sindroma u odraslih, već dramatično menja i sliku aktuelnog morbiditeta dece. Definišu se potpuno novi entiteti („dupli“ ili „hibridni“ dijabetes) ili se neki, nekada raritetni, danas javljaju sa zabrinjavajućim visokom učestalošću (tip 2 dijabetesa, policistični ovarijalni sindrom, preuranjeni polni razvoj). Mada u nastanku ovakvih bolesti, koje su pridružene gojaznosti u dečjem uzrastu, veliki uticaj mogu imati i poremećaj u sintezi i/ili delovanju insulina, polnih hormona i gonadotropina, nesumnjivo presudan patogenetski uticaj imaju hormoni masnog tkiva – adipocitokini!

RAZVOJ MASNOG TKIVA

Masno tkivo nije samo prosti organ za skladištenje masti – ono je u stvari 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 (Rasouli N et al. 2008).

Adipociti se normalno razvijaju iz prekurzornih mezenhimalnih ćelija. Kakva će biti diferencijacija mezenhimnih ćelija zavisice od mnogih hormona (testosteron i estrogeni inhibiraju razvoj masnog tkiva), ali i od aktivnosti različitih signalnih transformacionih faktora. Jednom nastali preadipociti prolaze kroz faze proliferacije i diferencijacije. Stimulacija arestnih preadipocita odvija se pod uticajem insulina, glikokortikoida i cAMP elevirajućih agenasa, koji tako postaju snažni adipogeni stimuli (Fajas L, 2003).

Nakon klonalne ekspanzije preadipocita, njihova terminalna diferencijacija je pod uticajem nuklearnog receptora koji funkcioniše kao transformacioni faktor i označava se kao PPAR- γ (receptor aktivacije proliferacije peroksizoma). Na aktivnost PPAR γ utiču prirodni (slobodne masne kiseline, glikokortikoidni receptori) i sintetski ligandi (tiazolidindioni), uslovljavajući aktivaciju i omogućavajući terminalnu diferencijaciju adipocita. TNF- α i IL-1 preko nuklearnog faktora kapa B (NF-kB) inhibiraju PPAR γ , a time i diferencijaciju masnog tkiva.

Uvećanje adipocita i akumulacija triglicerida može biti benigni fenomen – onda kada se na taj način prevenira nagomilavanje masti u jetri, mišićima i drugim

ektopičnim mestima. Inflamacija će se pojaviti kada je ekspanzija adipocita limitirana bilo zbog poremećenog razvoja masnog tkiva (poremećaj transkripcionog nuklearnog faktora PPAR- γ), bilo zbog poremećaja u sintezi masti – tada će se slobodne masne kiseline nagomilavati u jetri i mišićima što će biti praćeno insulinskom rezistencijom. Agonisti PPAR- γ , kao što su tiazolidindioni, unapređuju adipogenezu, povećavaju produkciju adiponektina i imaju jasan antiinflamatorni efekat na rezidentne makrofage masnog tkiva, redukujući tako insulinsku rezistenciju.

MASNO TKIVO KAO ENDOKRINI I IMUNI ORGAN

Endokrina i imunoregulatorna uloga masnog tkiva posredovana je pre svega aktivnošću samih adipocita, ali i makrofaga infiltriranih u masno tkivo. Naime, 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, makrofagi danas imaju ulogu da uklanjaju nekrotične adipocite (Strissel KJ et al., 2007). 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 što dovodi do hipoksije i nekroze.

Masno tkivo je principijalno mesto stvaranja adiponektina – 30kDa polipeptida koji ima ključnu ulogu u regulaciji inflamacije. Suprotno od leptina, u gojaznosti pada produkcija adiponektina što je uslovljeno redukcijom ekspresije adiponektinskih gena ali i hiperinsulinemijom, budući da insulin inhibira oslobađanje adiponektina. U krvi postoje dve izoforme – one male molekulske težine (dimeri i trimeri adiponektina) koji imaju centralne efekte i one velike molekulske težine (heksameri i veći) koji imaju insulin senzitivni efekat. Svoje receptore ima u jetri i mišićima. U jetri, potencirajući insulinsko kočenje glikoneogeneze, popravljajući insulinsku senzitivnost. U mišićima deluje lipolitički – posredstvom AMP-aktiviranih protein kinaza (AMPK) i povećanjem ekspresije PPAR- γ , adiponektin popravljajući insulinsku senzitivnost povećavajući potrošnju energije i stimuliše β -oksidaciju masnih kiselina. Kao i agonisti PPAR- γ adiponektin popravljajući metabolički profil omogućavajući ekspanziju masnog tkiva i smanjujući time prepoznatljivu infiltraciju masnog tkiva makrofagima. Stoga je smanjena aktivnost adiponektina mogući permissivni uzrok nastanka metaboličkog sindroma. Ovaj važan hormon adipocita ima i antiinflamatornu ulogu, budući da je moćni inhibitor stvaranja TNF- α (Kern PA et al, 2003). Stoga je logično da je nivo adiponektina nizak u dijabetesu i koronarnoj bolesti – dakle u sindromima gde inflamacija može imati ulogu u patogenezi.

Masno tkivo sekretuje i neke važne citokine među kojima postoji hijerarhija, tako da citokini „višeg reda“ orkestriraju stvaranje i aktivnost drugih – ovde je takav principalni citokin TNF- α . Mada TNF- α sekretuju i makrofagi infiltrirani unutar masnog tkiva, značajna količina mRNA za ovaj citokin detektuje se u adipocitima – utoliko više ukoliko je gojaznost izraženija. Svoje metaboličke efekte TNF- α ostvaruje preko dva tipa svojih receptora: TNF-R1 i TNF-R2 (Wellen KE et al, 2003). Stimulacijom TNF-R1 indukuje se apoptoza adipocita i lipoliza (povećavajući aktivnost hormonsenzitivne lipaze mobilise lipide iz adipocita i povećava koncentracije slobodnih masnih kiselina). Aktiviranje TNF-R2 redukuje fosforilizaciju tirozina obarajući aktivnost insulinskih receptora i indukujući insulinsku rezistenciju.

Ovaj citokin ima i trofičku ulogu regulišući veličinu adipocita – što je adipocit veći proizvodi više TNF- α koji uzvratno limitira veličinu adipocita i indukuje apoptozu. Na ovaj način – indukujući apoptozu preadipocita, blokirajući njihovu diferencijaciju i podstičući dediferencijaciju zrelih adipocita TNF- α ustvari regulise broj adipocita. Kada je imuni sistem aktivan i potrebna mu je mobilizacija energije, TNF- α to omogućava – zato ovaj citokin ima antiadipogeni efekt.

Drugi najvažniji citokin masnog tkiva interleukin-6 (IL-6) prati ponašanje TNF- α pa se i njegova produkcija uvećava sa obezitetom. Produkciju TNF- α i IL-6 u adipocitima direktno stimuliše i Insulin. Stoga će se u uslovima obeziteta i naglašene hiperinsulinemije otkrivati povećane cirkulišuće koncentracije ovih citokina, što će preko suprimiranja produkcije adiponektina dodatno podcrtavati njihov dijabetogeni efekt (Kern PA et al, 2001).

OBEZITET I DIJABETES DECE

Naizgled precizna nomenklatura Ekspertskeg komiteta iz 2003. godine i podela na tip 1 i tip 2 danas teško da može da izdrži proveru vremena – sve je teže povući jasnu granicu između ova dva osnovna tipa dijabetesa.

Insulinska rezistencija se često može otkriti pre nastanka beta ćelijske destrukcije i u odsustvu hiperglikemije, dokazujući da neimunološki procesi mogu biti važni u procesu oštećenja endokrinog pankreasa (Nadeau K et al., 2009) – do pre nekoliko godina ovakva bi se tvrdnja smatrala stručno i naučno neutemeljenom. S druge strane, nesumnjivo je da se danas, na primer, dijabetična ketoacidoza može povezati i sa tipom 2 dijabetesa, istina ređe nego u tipu 1 dijabetesa. Nije li ova činjenica dokaz zajedničke patogeneze ova dva osnovna tipa dijabetesa?

Porast incidencije dijabetesa u poslednje vreme, koji se javlja jednako u tipu 1 kao i u tipu 2 (posebno u adolescenata), ne može biti posledica promenjene genetske osnove već primarno povećane ekspresije faktora okoline, pre svega gojaznosti! Pandemija gojaznosti u mladih može biti valjano patogenetsko objašnjenje za porast obolevanja mladih od šećerne bolesti.

I dalje, sve je veći broj mladih sa znacima oba osnovna tipa dijabetesa: gojaznih sa znacima insulinske rezistencije – ali i prisutnim autoimunim antitelima na insularne antigene. U ovom se slučaju stoga može govoriti o postojanju „duplog“ ili „hibridnog“ dijabetesa (Pozzilli P. et al, 2007). Kako ovi mladi jednako pate zbog manjka beta ćelija (sa rizikom za nastanak mikrovaskularne bolesti), kao i zbog insulinske rezistencije (sa rizikom za razvoj makrovaskularne bolesti), moraju se lečiti kombinovanom terapijom – insulinom jednako kao i metforminom.

Dobro su poznati mehanizmi povezanosti gojaznosti sa nastankom insulinske rezistencije, ali je mnogo manje jasno kako gojaznost može usloviti i destrukciju beta ćelija pankreasa! Logično je pretpostaviti da u ovom procesu ključnu patogenetsku ulogu može imati povećani broj adipocita, odnosno hormoni koje ove masne ćelije sekretuju – adipocitokini.

Sa porastom broja adipocita raste sekrecija leptina koji nije isključivo važan u regulaciji energetskog statusa i polnom razvoju. Pod uticajem leptina dolazi do smanjenja ekspresije CD4⁺CD25⁺ ćelija – takozvanih „T regulatornih ćelija“, koje nastaju pod uticajem interleukina 2 i transformacionog faktora rasta β (TGF β), a koje jasno inhibiraju imuni odgovor. 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- γ (INF- γ), IL-6 i TNF- α (Rasouli N. et al, 2008). Nagomilavanje Th1 citokina preko mehanizma oksidativnog stresa ili apoptoze može direktno oštetiti beta-ćeliju (TNF- α) ili modulirati beta-ćelijsku proliferaciju (INF- γ). Sam TNF- α preko interleukina-6 inhibira tirozin-kinaznu aktivnost insulinskih receptora što uslovljava pojavu insulinske rezistencije (Kristiansen OP. et al, 2005). Dokazano je da se dijetom i gubitkom u telesnoj masi smanjuje nivo leptina što uslovljava i sniženje nivoa γ -interferona. Indeks telesne mase (ITM), dakle, koreliše sa nivoom γ -interferona – sa napredovanjem gojaznosti rašće i titar GAD antitela!

U isto vreme, sa uvećanjem masnog tkiva dolazi i do smanjene produkcije adiponektina. Budući da ovaj važni hormon, inhibirajući produkciju TNF- α , ima jasnu antiinflamatornu ulogu, ali i da značajno redukuje insulinsku rezistenciju, njegovo smanjenje može biti valjano patogenetsko objašnjenje nastanka oba fenomena koja karakterišu dupli ili hibridni dijabetes. Statistički dokazani vrh incidence dijabetesa u pubertetu može se objasniti činjenicom da sa seksualnom maturacijom pada produkcija adiponektina, a fakat da je dijabetes češći u dečaka dominantnim inhibitornim dejstvom testosterona na produkciju adiponektina (Punthakee Z. et al, 2006). Niski nivoi adiponektina u predijabetesu imaju veliki prediktivni značaj, omogućavaju održavanje inflamacije „niskog stepena“ i nagoveštavaju klinički manifestni početak bolesti.

Nema, dakle, nikakve dileme da je uvećanje masnog tkiva praćeno mobilizacijom makrofaga i aktivacijom Th1citokinskog puta i konstituisanjem inflamacije – inflamacija „niskog stepena“ zaštitni je znak preuhranjenosti i gojaznosti (Tam

CS. et al, 2010)! 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 C reaktivnog proteina, ali prediktivni značaj imaće i određivanje fibrinogena, plazminogena, PAI-1, ceruloplazmina i amiloida A. Pod dejstvom Il-6 ne samo u jetri, već verovatno i direktno u adipocitima, dolazi do povećane produkcije C reaktivnog proteina. Postoji stroga korelacija nivoa CRP i ITM – indeks telesne mase u stvari je najbolji prediktor nivoa CRP u dece (Sbarbati A. et al, 2006)! Opet, činjenica da postoji visoka korelativnost nivoa CRP i insulinemije na gladno upućuje ne samo na prediktivnu, već i uzročnu povezanost CRP i insulinske rezistencije (Moran A. et al, 2005).

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 nuklearnog faktora kapa B (NF- κ 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 – u pokušaju zaštite ćelije od štetnih stimulusa direktno može aktivirati različite gene: citokinske, hemokinske, apoptotične, adhezione... Aberantna ekspresija i aktivacija NF- κ B može biti odgovorna za generaciju sistemske inflamacije i nastanak čitavog niza autoimunih bolesti – pa i dijabetesa tipa 1 (Mollah ZU. et al, 2008). Takođe, povećavajući aktivnost serum-kinaze ovakva patološka ekspresija NF- κ 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 egzistencija, a što je osnov nastanka dijabetesa tipa 2. Drugim rečima, gojaznost preko patološke aktivacije NF- κ B može biti odgovorna za nastanak i beta-ćelijske destrukcije i insulinske rezistencije, čime se potvrđuje teza o povezanosti epidemije gojaznosti mladih sa nastankom novog tipa dijabetesa: i 1 i 2 – „duplog“ ili „hibridnog“.

Dva osnovna principa lečenja dijabetesa – insulin i tiazolidindioni – imaju snažno antiinflamatorno dejstvo! Insulin direktno inhibira NF- κ B, obara ekspresiju intracelularnog adhezionog molekula 1 (ICAM-1), monocitno hemotaktičkog proteina 1 (MCP-1) i smanjuje produkciju oksidativnih radikala i produkata lipidne peroksidacije. Pioglitazon, stimulišući PPAR- γ , inhibira aktivaciju makrofaga i sekreciju Th1 citokina, ali preko istih receptora poboljšava insulinsku senzitivnost, smanjuje trigliceride i LDL a povećava HDL-holesterol. Uticaj tiazolidindiona na insulinsku senzitivnost značajno je umanjena u odsustvu adiponektina, što sugerise ključnu ulogu

adiponektina u redukciji lipotoksičnosti i inflamaciji povezanoj sa obezitetom (Bodles AM. et al, 2006). U ranom toku dijabetesa, kada postoji samo poremećaj tolerancije glikoze često pridružen uz insulinsku rezistenciju i dismetabolički sindrom – a uvek uz inflamaciju, pioglitazon može redukcijom i rezistencije i inflamacije prezervirati masu beta-ćelija i čuvati ih od insulta!

OBEZITET I POLICISTIČNI OVARIJALNI SINDROM

Policistični ovarijalni sindrom (PCOs) je kompleksan sindrom, nepotpuno jasne etiopatogeneze, varijabilne kliničke ekspresije, nedovoljno preciznih dijagnostičkih kriterijuma i brojnih, veoma različitih terapijskih protokola. Značajnu dimenziju ovom sindromu daje njegova učestalost (najčešća endokrinopatija žena u reproduktivnom periodu sa incidencom 6–8%), kao i njegove moguće konsekvence: razvoj metaboličkog sindroma, veliki rizik za nastanak karcinoma endometrijuma, te hronični anovulatorni infertilitet (70% infertilnih žena ima PCOs).

Pod PCOs se podrazumeva stanje hronične hiperandrogenemije i anovulacije, onda kada su drugi uzroci isključeni, a prezentuje se varijabilnom udruženošću menstrualnih iregularnosti, hirzutizma i gojaznosti. Oko 66% ima menstrualne iregularnosti po tipu anovulacije (amenoreja, oligomenoreja, disfunkcionalna krvarenja), isti procenat ima hirzutizam ili njegove ekvivalente (akne, seboreju, žensku alopeciju), a oko 50% njih je gojazno (Buggs C. et al, 2005).

Gojazna je najmanje svaka druga devojka sa PCOs, sa visokim indeksom telesne mase i velikim obimom struka. Čak i negojazne sa PCOs imaju višak masnog tkiva androidno distribuiranog u odnosu na zdrave vršnjakinje.

U odnosu na zdrave, sve žene sa PCOs su hiperinsulinemične, nezavisno da li su gojazne ili ne. Preko 40% njih ima insulinsku rezistenciju, preko 33% poremećenu toleranciju ugljenih hidrata, a približno 10% dijabetes tipa 2. Generalno, adolescentkinje sa PCOs imaju 5 do 10 puta veći rizik za nastanak dijabetesa tipa 2, a značajno veći rizik i za razvoj dislipidemije i hipertenzije – dakle, za konstituisanje metaboličkog sindroma.

Etiologija ovog sindroma je kompleksna i nedovoljno jasna. Evidentno je da brojni genetski faktori, ali i oni iz okoline, mogu uticati da se ovaj sindrom konstituiše.

Oko 50% sestara adolescentkinja sa PCOs ima hiperandrogenemiju, sa ili bez anovulacije, što sugeriše mogući autozomno dominantni način nasleđivanja (Kahsar-Miller ND. et al, 2001). Nastanak PCOs najverovatnije je u vezi sa CYP 17 genima (determinišu aktivnost tekalnog enzima citohroma P450c17 koji ima 17 α -hidroksilaznu i 17,20-liaznu aktivnost), ali jednako i sa genima insulinskog receptora.

Osnovna genetska abnormalnost obe grupe gena u vezi je mutacije enzima serin-kinaze. Mutacija uslovljava povećanu fosforilaciju serina, koja uzrokuje fosforilaciju enzima citohroma P450c17 (čime se povećava aktivnosti kako 17 α -hidroksilaze tako

i 17,20-liaze uz konsekutivnu hiperandrogenemiju), ali i inhibiciju aktivnosti tirozin-kinaze insulinskih receptora. Ovo dovodi do prekida metaboličkih efekata insulina i nastanka insulinske rezistencije, tako karakteristične za PCOs.

Brojni faktori okoline mogu favorizovati nastanak PCOs – gojaznost ipak ostaje glavni permisivni faktor nastanka i održavanja ovog sindroma. S jedne strane, postojeća hiperandrogenemija dovodi do razvoja centralne (visceralne) gojaznosti koja zbog ubrzane lipolize i povećavanja nivoa slobodnih masnih kiselina uslovljava snažnu insulinsku rezistenciju, posebno u skeletnim mišićima. S druge strane, insulinska rezistencija uslovljava povećanu produkciju androgena na nekoliko različitih načina. Primarno, insulin preko sopstvenih receptora na teka ćelijama, putevima koji se razlikuju od onih metaboličkih, ima direktan stimulatívni efekt na P450c17 enzime (17 α -hidroksilazu i 17,20-liazu)! Nadalje, hiperinsulinemija deluje sinergistički sa LH u stimulaciji teka ćelija da prave androgene, ali i inhibira produkciju SHBG u jetri čime uvećava bioaviabilnost androgena (Stafford DE. et al, 2002).

Tako ovarijalna hiperandrogenemija postaje posledica autohtone – „intrizing“ povećane steroidne aktivnosti teka ćelija indukovane gojaznošću i insulinskom rezistencijom!

PCOs karakteriše široki i često nepredvidljivi spektar poremećaja menstrualnog ciklusa i manifestacija hiperandrogenemije na koži, ređe na drugim tkivima. U principu, ovaj sindrom može biti sumnjiv kod svake hirsutne adolescentkinje ako je praćen menstrualnim iregularnostima ili obezitetom. Čak akne refraktarne na uobičajenu terapiju valja razmatrati u svetlu PCOs, baš kao i nagli obezitet nastao paralelno menarhi – pogotovo ako je praćen znacima acantosis nigricans ili porodičnim opterećenjem za dijabetes tipa 2.

Mada očigledno ekstremno važna u patogenezi, insulinska rezistencija nije dijagnostički kriterijum PCOs (čak ni integralni deo njegove definicije), jer se teško laboratorijski dokazuje i numerički kvantifikuje (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004). Najveći broj obolelih ima i dislipidemiju, sa visokim ukupnim i LDL-holesterolom, sa niskom HDL i HDL₂ holesterolskom frakcijom i visokim trigliceridima. Apolipoprotein A₁ je nizak a apolipoprotein B je visok – jednako u obeznih kao i u neobeznih.

Globalna fibrinolitička aktivnost u ovom sindromu je često smanjena. Inhibitor aktivatora plazminogena 1 (PAI-1) je u PCOs obično povišen – njegova povećana sinteza u jetri posledica je permanentne hiperinsulinemije. Elevirani PAI-1 redukuje aktivnost tkivnog aktivatora plazminogena (tPA), time i pretvaranje plazminogena u plazmin. Ovo, uz disfunkciju endotela (u PCOs postoji povećana aktivnost endotelina-1, markera endotelne disfunkcije i ozlede), čini osnovu pokretanja ateroskleroze, tako karakteristične za ovaj sindrom.

Lečenje PCOs je jako kompleksno, dugotrajno i zahteva multidisciplinarni pristup. Na raspolaganju stoji ogroman broj medikamenata (antiandrogeni, oralna kontracepcija,

gonadotropini, gonadoliberini, klomifen...), različitih fizičko-hemijskih manipulacija, čak i hirurških intervencija – lečenje mora da bude strateški koncipirano i ima duboku logiku. Terapeutske kombinacije su mnogobrojne i moraju da budu opredeljene u odnosu na predominantnu simptomatologiju, uzrast, očekivanja koja imaju i pacijent i lekar, te u odnosu na metabolički status (Bruni V. et al, 2003).

Ipak, tretman insulinske rezistencije jedan je od principalnih terapijskih postulata i realizuje se dijetetskim merama ili medikamentozno. Redukcija telesne mase ostaje dokazano najbolji način uklanjanja insulinske rezistencije i popravljavanja insulinske senzitivnosti, uspešniji čak i od metformina u redukciji progresije ka dijabetesu tipa 2. Gubitak telesne mase od samo 10% može unaprediti menstrualne cikluse u 80–90%! Na taj način, sprovođenje dijetetskog režima u sindromu PCO ima i veliki populacioni značaj.

Metformin u dozi 1500–1700 mg dnevno signifikantno uvećava procenat spontanih ovulacija. Ovaj senzitivizator ne samo da direktno redukuje insulinsku rezistenciju nego, smanjujući apetit, pomaže i redukciju telesne mase (Mansfield R. et al, 2003). Redukovani viceradni adipozitet preko smanjenja lipolize i produkcije slobodnih masnih kiselina dodatno popravља insulinsku senzitivnost. Redukcijom telesne mase ne samo da se smanjuje insulinemija na gladno i normalizuje hiperlipidemija, već se postižu i povoljni reproduktivni efekti – usled gubitka u telesnoj masi smanjuje se aktivnost aromataze što redukuje produkciju slobodnog testosterona. Ako nema paralelnog gubitka u težini efekti metformina su mnogo manji.

Iako samo 5% endometrijalnih karcinoma nastaje pre 40. godine života, gotovo sve obolele u tom dobu imaju PCOs. Analogno estrogenima i insulin predstavlja jak mitogen – povećani nivoi insulina u PCOs su takođe udruženi sa povećanjem rizika od karcinoma endometrijuma. Metformini stoga, pored evidentnih povoljnih metaboličkih i efekata u indukciji ovulacije, imaju i preventivni antikancerogeni efekat.

PREURANJENI POLNI RAZVOJ

Leptin ima ulogu i u nastanku puberteta i uspostavljanju reproduktivnih funkcija. Ovu ulogu (kao i onu u regulaciji apetita) leptin ostvaruje STAT-3 mehanizmom. Leptin direktno stimuliše oslobađanje GnRH, odnosno gonadotropina, te se na taj način uspostavlja dobro poznata uzročno-posledična veza porasta telesne mase i nastanka puberteta. Evidentna je i polna dihotomija u produkciji leptina – sa jednakom količinom masnog tkiva žene imaju više leptina od muškaraca, budući da testosteron povratno inhibira produkciju leptina, a estrogeni ne. Stoga nivo leptina raste u pubertetu devojčica sve vreme, dok u dečaka nakon stadijuma 3 po Turneru pod dejstvom testosterona počinje da pada i takav ostaje i u muških adulta. Sekularni trend rasta gojaznosti i sve gojaznije generacije sa stalnim uvećanjem produkcije leptina može objasniti činjenicu sve ranije pojave menarhe – dok je krajem XIX veka srednja dob menarhe u Evropi bila oko 18 godina, danas je ispod 13 godina! Veća produkcija

leptina u devojčica no u dečaka može biti odgovorna i za raniji početak i završetak ženskog puberteta (Rosenfield RL. et al, 2009).

OBEZITET I MALIGNI BOLESTI

Zapaljenje „niskog stepena“ nedvosmisleno je važno u nastanku brojnih bolesti – pa i malignih! Aberantna ekspresija i aktivacija NF- κ B može biti odgovorna za kancerogenezu s obzirom na presudni uticaj koji ovaj transkripcioni faktor ima u ćelijskom preživljavanju, ćelijskoj adheziji, diferencijaciji i rastu (Sethi G. et al, 2008).

Na rast tumora utiče regulišući ekspresiju gena za neke citokine – a pre svega onih koji se abudantno stvaraju u gojaznosti u masnom tkivu, kakvi su TNF- α i IL-6. Tako je dokazano da TNF- α može biti ključni faktor rasta za glioblastome i T ćelijske limfome, IL-6 za plazmocitome, a IL-1 β za akutne mijeloidne leukemije. Stvaranje ne samo ovih citokina, nego i važnih proteina propagacije ćelijskog ciklusa (ciklin D1, na primer) ili prostaglandina pod kontrolom su NF- κ B. Kontrolišući aktivnost ciklooksigenaze-2, ovaj faktor može preko prostaglandina E2 indukovati proliferaciju tumorskih ćelija (Garg A. et al, 2002).

Svojim antiapoptotičkim regulacionim dejstvom aberantna aktivacija TNF- κ B može biti povezana sa karcinomima pankreasa, dojke, B i T ćelijskim leukemijama.

U nastanku masnog tkiva važnu ulogu ima i angiogeneza – adipogeneza i neovaskularizacija suštinski su povezani procesi (Fukumura D. et al, 2003). Bez angiogeneze nema diferencijacije preadipocita. Stoga preadipociti snažno sekretuju VEGF (vaskularni endotelijalni faktor rasta), i transformišući faktor rasta beta (TGF- β), direktno stimulišu angiogenezu. Ova činjenica uspostavlja vezu između obeziteta i kancera – budući da je rast tumora duboko zavisano od angiogeneze, moguće je da gojaznost preko patološke aktivacije TNF- κ B i prekomerne sinteze VEGF i TGF- β utiče na tumorsko nastajanje i napredovanje.

Insulin je takođe dobro poznati mitogeni faktor. Indukujući stvaranje receptora za hormon rasta u jetri, kao i mRNA za IGF-1, presudan je stimulus u stvaranju snažnog tkivnog faktora rasta sličnog insulinu (IGF-1). Ovaj tkivni faktor, modelišući aktivnost tirozin-kinaze može uticati na ćelijsku proliferaciju, pa i tumorsku (Renehan AG. et al, 2006). Dobro je poznata uloga hiperinsulinemije u nastanku makrozomije, u nastanku sindroma deteta dijabetične majke, ali i povezanost insulinske rezistencije sa karcinomima kolona, pankreasa i dojke.

LITERATURA

1. Bodles AM et al. *Pioglitazone increase secretion of high-molecular-weight adiponectin from adipocytes.* Am J Physiol Endocrinol Metab 2006;291:1100–1105.

2. Bruni V et al. *The management of polycystic ovary syndrome*. Ann NY Acad Sci 2003;997:307–321.
3. Buggs C et al. *Polycystic ovary syndrome in adolescence*. Endocrinol Metab Clin N Am 2005;34:677–705.
4. Fajas L. *ADIPOGENESIS: A cross-talk between cell proliferation and cell differentiation*. Ann Med 2003;35:79–85.
5. Fukumura D et al. *Paracrine regulation of angiogenesis and adipocyte differentiation during in vivo adipogenesis*. Circ Res 2003;113:147–158.
6. Garg A et al. *Nuclear transcription factor-kappa b as a target for cancer drug development*. Leukemia 2002;16(6):1053–68.
7. Kahsar-Miller ND et al. *Prevalence of polycystic ovary syndrome in first degree relatives of patients with pcoS*. Fertil Steril 2001;75:53–54.
8. Kern PA et al. *Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;280:745–751.
9. Kern PA et al. *Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance and tnf- α expression*. Diabetes 2003;52:1779–1785.
10. Kristiansen OP et al. *Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent?* Diabetes 2005;54:114–124.
11. Mansfield R et al. *Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis*. Fertil Steril 2003;79:956.
12. Mollah ZU et al. *Abnormal nf-kappa b function characterizes human type 1 diabetes dendritic cells and monocytes*. J Immunol. 2008;180(5):3166–75.
13. Moran A et al. *Relation of c-reactive protein to insulin resistance and cardiovascular risk factors in youth*. Diabetes Care 2005;28:1763–1768.
14. Nadeau K et al. *A unique phenotype of insulin resistance and adolescent with type 1 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab 2009;10(1210):1756.
15. Pozzilli P et al. *Double or hybrid diabetes associated with an increase in type 1 and type 2 diabetes in children and youth*. Ped Diabetes 2007;8(9):88–95.
16. Punthakee Z et al. *Adiponectin, adiposity, and insulin resistance in children and adolescents*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2119–2125.
17. Rasouli N et al. *Adipocytokines and the metabolic complications of obesity*. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:64–73.
18. Renehan AG et al. *Obesity and cancer risk: the role of the insulin-igf axis*. Trends Endocrinol Metab. 2006;17(8):328–36.
19. Rosenfield RL et al. *The larche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index*. Pediatrics. 2009;123(1):84–8.
20. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril 2004;81:19.
21. Sbarbati A et al. *Obesity and inflammation: evidence for an elementary lesion*. Pediatrics 2006;117: 220–223.
22. Sethi G et al. *Nuclear factor kappa b: from bench to bedside*. Exp Biol Med 2008;233:21–31.

23. Stafford DE et al. *Adolescent androgen abnormalities*. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14(5):445–51.
24. Strissel KJ et al. *Adipocyte death, adipose tissue remodeling and obesity complication*. *Diabetes* 2007;56:2910– 2918.
25. Tam CS et al. *Obesity and low-grade inflammation: a paediatric perspective*. *Obesity Reviews* 2010;11:118– 126.
26. Wellen KE et al. *Obesity induced inflammatory changes in adipose tissue*. *J Clin Invest* 2003;112:1785– 1788.