

Prim. dr Nadežda Radisavljević

Dom zdravlja „Stari grad”, Beograd

Gojaznost – nova saznanja

Ko zna (ah, niko, niko ništa ne zna.
Krhko je znanje!)
Možda je pao zrak istine u me,
A možda su samo sanje.

Dobriša Cesarić, Povratak.

Nakon otkrića **leptina**, decembra 1994. godine¹ nastala je prava ekspanzija radova na temu etiopatogeneze gojaznosti i u prvom momentu mnogi naučnici su pomislili da je problem gojaznosti rešen. Ubrzo se ispostavilo da je u opštoj populaciji gojaznih leptin potpuno neefikasan. Sve veći i veći broj podataka koji se sakupljaju o shemama molekula, koje kontrolišu apetit i balans energije kod glodara, direktno se odnosi i na ljude. Iz tih razloga mnogi naučnici očekuju potpunu demistifikaciju gojaznosti i lečenje na molekularnom nivou⁸.

Najkraća definicija gojaznosti je da označava prekomerno nagomilavanje masti u telu (> 25% kod muškaraca i > 30% kod žena u odnosu na telesnu težinu)⁶ a nastaje kao posledica viška energije koja se unosi hranom.

Danas je opšteprihvaćeno da se gojaznost izražava preko BMI (kg/m²)¹. Prema zadnjim procenama 61% ljudi u svetu ima BMI > 25. Mada se BMI od 25-29,9 definiše kao prekomerna uhranjenost, mnoge studije su pokazale da i morbiditet i mortalitet od KVB raste sa porastom BMI preko 25³. Prema desetoj međunarodnoj klasifikaciji, gojaznost je bolest metabolizma (E66) a ispunjava i sve kriterijume za HNB³. Pored toga što je gojaznost faktor rizika za mnoga stanja i oboljenja, ona je i nezavisan faktor rizika za arterijsku hipertenziju i dijabetes tip 2, koji su glavni prediktori KVB. Tek od sredine prošlog veka iz osnova se menjaju pogledi na problem gojaznosti, tako da se više gojaznost ne posmatra samo kao antropometrijski fenomen i estetski problem, već kao ozbiljno oboljenje koje posle izvesnog perioda dovodi do ozbiljnih oštećenja na svim organima. Sve su ovo razlozi zbog kojih je danas gojaznost u žiži interesovanja nauke.

Najnovije studije pokazuju da nastanak gojaznosti ni izbliza nije tako jednostavan mehanizam kao što je razlika između unete energije i potrošene na bazalni metabolizam (70%), fizičku aktivnost (20%) i termičko dejstvo hrane (10%)⁴.

Mehanizmi koji dovode do gojaznosti su vrlo kompleksni i posledica su interakcije **genetskih faktora, faktora spoljne sredine i ponašanja pojedinca**⁸. Prema današnjim shvatanjima, nasledni činioci u nastanku gojaznosti učestvuju

sa 30-40% a faktori spoljne sredine sa 60-70%^{4,8}. Dokazi za učešće genetskih faktora su:

- usvojena deca imaju isti BMI kao biološki roditelji,
- jednojajčani blizanci imaju isti BMI bez obzira da li su rasli zajedno ili ne.

Prava epidemija gojaznosti u poslednjoj deceniji, gubitak telesne težine uz gladovanje i kod genetski predisponiranih osoba govori o značaju faktora spoljne sredine. Izrazit primer uticaja spoljne sredine na pojavu gojaznosti su i Pima indijanci. Promena životnog stila (50% masti u ishrani i sedentaran način života) doveli su do epidemije gojaznosti i šećerne bolesti kod indijanaca koji žive u Americi u odnosu na one koji su ostali u Meksiku (15% unosa masti, više fizičke aktivnosti).

Tokom evolucije, sposobnost da se energija konzervira u obliku adipoznog tkiva smatrana je prednošću jer je hrana bila teško dostupna⁸. Brze promene u načinu života (hiperkalorijska ishrana, smanjena fizička aktivnost) ne mogu da prate promene u genima koji su adaptirani na čuvanje energije i otuda imamo ozbiljne promene u metabolizmu, kao što su gojaznost i dijabetes melitus tip 2.

Faktori spoljne sredine

- etnički i kulturni faktori
- socioekonomski status
- porodične navike u ishrani
- rasa, pol, godine

Ponašanje pojedinca

- nivo aktivnosti
- prestanak pušenja
- psihička nestabilnost

U opštoj populaciji gojaznost nije posledica mutacije u jednom genu, već je uzrok oligogenetski (izolovano je samo nekoliko monogenetskih mutacija koje izazivaju sindrome izrazite gojaznosti u ranom životnom periodu).

Ovi geni nisu identifikovani, ali su nađeni specifični delovi na hromozomima 2, 3, 5, 10, 17 i 20 koji se ponavljaju u različitim populacijama i etničkim grupama⁸. Smatra se da će u okviru tih delova hromozoma biti otkriveni geni čija međusobna interakcija i interakcija sa faktorima sredine izaziva gojaznost.

Gojaznost je kompleksna bolest gde male promene u interakciji pomenutih faktora remete ravnotežu između unete i potrošene energije, što se odražava taloženjem viška cal. u obliku masti. Gojaznost ima široke fenotipske varijacije, koje se kreću od umerene gojaznosti do morbidne upravo zbog genetske heterogenosti i promenljivog uticaja okoline i ponašanja.

Genetski faktori koji određuju ulazak i utrošak energije utiču na :

- psihološku stabilnost (anksioznost, depresivnost)
- reakcije na ukus i miris hrane
- distribuciju adipoznog tkiva
- metaboličku stopu zadržavanja adipoznog tkiva
- promene u utrošku energije kao odgovor na preterano unošenje hrane
- izvesne aspekte ponašanja u ishrani
- bazalnu stopu lipolize i lipogeneze^{7,8}

Promene na jednom ili više ovakvih mesta ili njihove različite kombinacije dovode do disfunkcije u telesnoj težini. Tako, neke osobe mogu biti predodređene za gojaznost na više-genetskom nivou, pa vrlo lako dobijaju u težini a teško gube.

Neumann je 1902. god. govorio o fakultativnoj⁷ (luksuznoj) potrošnji energije koja je više puta osporavana da bi zadnjih 10-ak godina usledilo niz radova koji pokušavaju da pokažu presudnu ulogu „luksuzne potrošnje” u nastanku gojaznosti. Fakultativna potrošnja energije je deo postprandijalne termogeneze i označava sagorevanje viška unete hrane.

Mnoga istraživanja su pokazala značajnu ulogu simpatikusa u postprandijalnoj termogenezi (noradrenalin se mnogo manje izlučuje u mokraći gojaznih žena, kod normalno uhranjenih ljudi koncentracija noradrenalina u krvi korelira sa raschodom energije, blokada β -adrenergičnih receptora smanjuje postprandijalnu termogenezu) i to pre svega u mrskom masnom tkivu gde adrenergički receptori neposredno dodiruju adipocite, za ralikom od belog masnog tkiva gde su udaljeni (Vague i sar. 1991)⁷.

Gojazna deca povećavaju postprandijalnu termogenezu za 4,4% a normalno uhranjena za 5,9% (Maffies i sar. 1991)⁷

Uneta hrana pre fizičkog opterećenja kod gojaznih povećava metabolizam samo za 4%, a kod mršavih za 11%. Kod muškaraca ovakve razlike nisu zapažene.⁷

Smatra se da se ugljeni hidrati deponuju uz utrošak od 23% od unete energije a za deponovanje masti dovoljno je samo 3%. Ovo zapažanje ima praktičan značaj za održavanje redukovane telesne težine, jer inače gojazne osobe slabije oksidšu masti nego normalno uhranjene (Scalfi i sar. 1991)⁷.

Na postprandijalnu termogenezu kod gojaznih ljudi utiče i sastav masti. Masne kiseline sa srednjim lancima povećavaju postprandijalnu termogenezu i kod mršavih i kod gojaznih, a trigliceridi sa dugim lancima imaju samo termogenetski efekat kod mršavih (Blaak i sar. 1994)⁷.

Konstantna telesna težina se održava mehanizmom povratne sprege, gde centralnu ulogu ima hipotalamus (percipira akumuliranu energiju i na osnovu toga podešava unošenje i potrošnju energije), ali i drugi delovi CNS-a: nukleus traktus solitarius, amigdaloidna jedra, delovi limbičkog sistema i cerebralni korteks^{8,9}.

Na unos hrane utiču kratkotrajni signali kao što su:

- miris, ukus i izgled hrane
- gastrointestinalni peptidi: Holecistokinin je najviše proučavan peptid i on prenosi mozgu informaciju o količini unetog obroka pružajući osećaj sitosti. Još 1982. je utvrđeno da to njegovo dejstvo ide preko vagusa. Iz digestivnog trakta unos hrane smanjuju

još somatostatin i pankreatični polipeptid. Osećaj gladi izazivaju insulin i endogeni opijati. Kod gojaznih osoba blokiranje naloksanom opioidnih receptora smanjuje unos hrane, dok taj efekat kod mršavih nije zbeležen⁷. Insulin se nalazi pod dejstvom drugih hormona iz digestivnog trakta. GIP ispoljava stimulatívni efekat na insulin, a njegovo oslobađanje je pod dejstvom monosaharida i monoglicerida iz hrane. Somatostatin smanjuje brzinu reapsorpcije hrane a luči se još i u hipotalamusu. Ispunjenost želuca i sastav hrane, prema današnjim shvatanjima, signale do mozga šalju preko eferentnih vlakana na vagusa.

Dugotrajni ulazni signali:

- leptin
- insulin
- tumor nekrosis faktor-alfa
- kortizol, tiroksin, hormon rasta

Isto tako postoje kratkotrajni (veličina i trajanje obroka, varenje i apsorpcija hrane, termogeni odgovor na hranu) i dugotrajni odgovori sistema (glad, veličina energetske depoe, hormonski signali, termogeneza).

Zadnjih nekoliko godina napravljen je značajan progres u shvatanju molekularnih mehanizama koji regulišu unos hrane i homeostazu energije⁸.

Neurotrazmiteri koji utiču na unos hrane i potrošnju energije

Uloga insulina u dugotrajnoj kontroli unosa hrane i potrošnje energije već je poznata, ali od 1994. godine zna se da u tome prvenstvenu ulogu ima leptin.

Leptin se luči u adipoznom tkivu i krvotokom se prenosi do centara za sitost u hipotalamusu. Ovde se delovanje leptina posmatra preko nekoliko neuropeptida, koji se mogu kategorisati kao katabolički ili anabolički medijatori, a jedan od bolje definisanih sistema je melanokortinski put^{8,10}. Melanokortinski neuroni su locirani na nukleus arkuatusu hipotalamusa

Stimulišu unos hrane	Inhibišu unos hrane
AgRP (Agouti-related peptide)	a-MSH (a-Melanostimulišući hormon)
NPU (neuropeptid)	CART (Cocain and amphetamine regulated transkript)
MCH (Melanin koncent. Hormon)	CGRP (Calcitonin generelated peptid)
Orexin	CCK (Holecistokinin)
Galanin	CRF (kortikotropin-oslobađ. faktor)
NO (Azotni oxid)	Glukagon
Noradrenalin	GLP-1 (Glukagonu slični peptidi)
Opoidi	Neurotenzin
Ghrelin	Serotonin
	Mc4r
	POMC

preko kojih leptin stimuliše leptinske receptore. Stimulacijom neurona stvara se POMC (proopiomelanokortin) koji je prekursor MSH (melano stimulišući hormon) i ACTH (adrenokortikotropni hormon) (slika 1).

Alfa-MSH je glavni agonist melanokortinskih receptora (MC3-R i MC4-R) koji imaju glavnu ulogu u održavanju telesne težine¹⁰. Ovi proteinski transmembranski receptori su locirani u dorsomedijalnim i ventromedijalnim jedrima hipotalamusa, već poznatim centrima sitosti.

Alfa-MSH je katabolički posrednik koji preko MC4-R povećava utrošak energije a preko MC3-R smanjuje unos hrane. Smatra se da i insulin preko istih receptora smanjuje unos hrane, ali on ima kratak poluživot u plazmi i pruža CNS informacije o unosu hrane iz minuta u minut, dok leptin ima poluživot 45 minuta i pruža dugotrajnu informaciju. Leptin inhibiše sintezu NPY, AgRP i galanina u nukleus arcuatusu, čija je uloga da preko receptora u lateralnom hipotalamusu stimulišu unos hrane¹⁰.

Leptinski receptori su pored CNS široko rasprostranjeni i u mnogim perifernim tkivima, kao što su pluća, bubrezi, mišići, ovarijum i adipozno tkivo.

Mutacija gena za MC4-R je najčešće zastupljena od svih monogenetskih uzroka gojaznosti. Nasleduje se autosomno dominantno i recesivno. Fenotipski se ispoljava samo gojaznošću sa izrazitom hiperfagijom bez intelektualnih i razvojnih problema.

Mutacija gena za prohormon konvertazu - 1, koja pretvara POMC u alfa-MSH kao i proinsulin u insulin, pored gojaznosti dovodi do intolerancije glukoze, hipokortizolemije, postprandijalne hipoglikemije i hipogonadotropnog hipogona-

dizma. Koncentracija POMC i proinsulina je povišena a insulina i alfa-MSH snižena⁸.

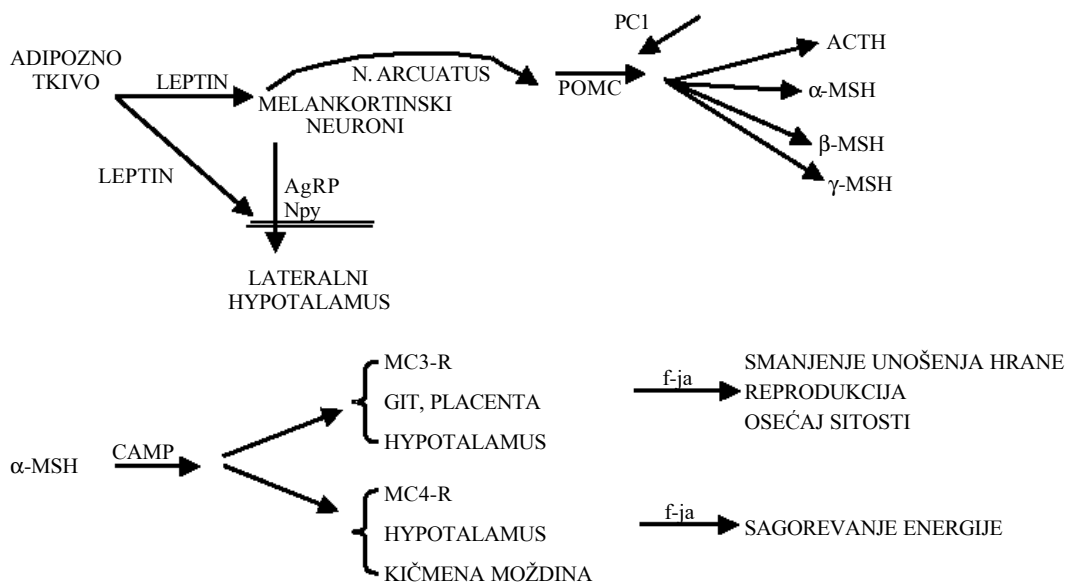
Mutacija gena za POMC pored gojaznosti dovodi do fenotipskih karakteristika (crvena kosa, adrenalna insuficijencija, svetla koža)⁸.

Za leptin su otkrivene dve mutacije od kojih jedna dovodi do preranog završetka sinteze leptina a druga do smanjene sinteze. Leptin je peptid koji se sastoji iz 167 aminokiselina i pored hipotalamusa deluje na sisteme povezane sa pubertetom i plodnošću, pa su otuda ove mutacije praćene pored gojaznosti i sa hipogonadizmom. Kod mutacije za leptinski receptor javlja se povećana koncentracija leptina, izrazita gojaznost, hipogonadizam, hipotireoza i usporen rast⁸.

Istraživanja u vezi melanin koncentrišućeg hormona (MCH), koji se nalazi u lateralnom hipotalamusu, potvrđuju pretpostavku da su i ukus i miris genetski determinisani. MCH deluje na bulbus olfaktorijus, prednje olfaktorno jedro, neokorteks i amigdalna jedra. Antagonisti za MCH receptor ne dovode samo do gubitka težine, već imaju antidepresivni i anksiolitički efekat. Funkcije MCH povezane su pored unosa hrane i sa ponašanjem u ishrani, žvakanjem, gutanjem, mirisom hrane^(10,9).

PPARY2 (perohizom-proliferator-aktivisani receptor y 2) je ključni regulator diferencijacije adipocita i skladištenja energije. Prirodni ligand za ovaj receptor nije poznat. Mutacija koja dovodi do hiperreaktivnosti ovog receptora izaziva ubranu diferencijaciju preadipocita u adipocite i veću ćeljsku akumulaciju triglicerida⁸.

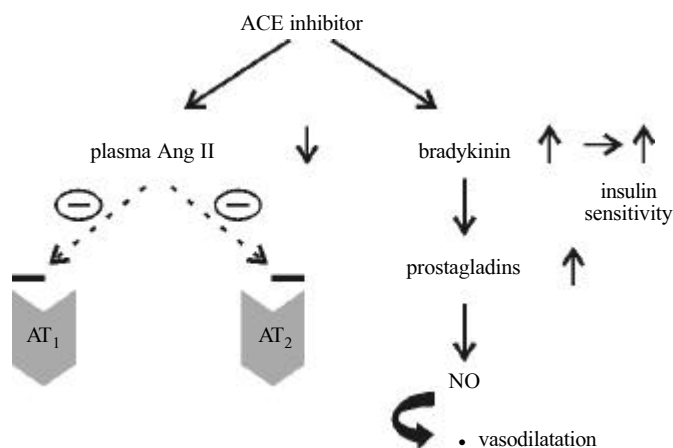
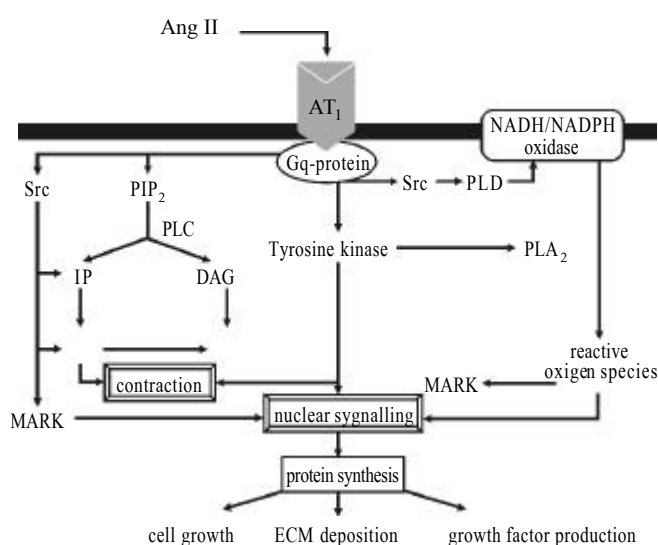
Mada su sve ove monogenetske bolesti retke, njihovo otkriće u budućnosti može imati klinički značaj jer obezbeđuje procenu ključnih molekula kao potencijalnih meta za farmakoterapiju.



Slika 1

Mnogobrojne studije su pokazale da se i angiotenzin ponaša kao neuropeptid^{1,11} gde zajedno sa aldosteronom dovodi do povećanog unosa hrane, vode i soli. Takođe, zadnjih godina

Adipose tissue renin-angiotensin system in obesity
(G.H. Goossens et al.)



Slika 2

ACE inhibitori se široko koriste u lečenju arterijske hipertenzije i postoje mnogobrojni dokazi da ova grupa lekova poboljšava funkciju srca i produžava život osobama sa srčanom insuficijencijom. Većina poznatih efekata Ang II posmatrana je preko AT1 receptora, tako da se otkriće antagonista AT1 receptora smatra za važan korak ka boljoj kontroli kardiovaskularnih bolesti. Smatra se da bi primena antagonista AT1 receptora posebno povoljan efekat imala kod gojaznih osoba zbog efekata Ang II preko AT2 receptora i na samo adipozno tkivo (vazodilatacija, apoptoza, smanjenje ćelijskog rasta). Međutim, kod primene antagonista AT1 receptora izostaje efekat ACE inhibitora, koji nastaje preko akumulacije bradikininina (povećana insulinska senzitivnost i vazodilatacija), jer je ACE enzim koji je umešan u fiziološku razgradnju bradikininina.¹¹ Pored toga što kod primene antagonista AT1 recepto-

ra izostaju efekti akumulacije bradikininina posebno značajni kod gojaznih i kod dijabetesa tip 2, povećana koncentracija Ang II vremenom se može takmičiti za AT1 receptor sa antagonistima AT1 receptora. To bi zahtevalo stalno povećanje doze antagonista AT1 receptora. Iz tih razloga u toku su intenzivna proučavanja koja daju prednost kombinovanoj terapiji antagonista AT1 receptora i ACE inhibitora kako bi se potencirali povoljni efekti Ang II preko AT2 receptora i umanjili nepovoljni efekti preko AT1 receptora i u isto vreme umerenom inhibicijom ACE dobili efekti bradikininina (slika 1 i 2). Smatra se da bi ova kombinovana terapija posebno bila značajna kod gojaznih i kod osoba sa dijabetesom tip 2 mada se i dalje intenzivno istražuje povezanost Ang II, hipertenzije i dijabetesa tip 2.

.....

Literatura

1. Ivković-Lazar T. *Gojaznost*, Medicinski fakultet, 2004:15-25.
2. Medicine-Obesity: Article by Gabriel I Uwai-fo, MBBS page 6 of 34.
3. Lapčević M i sar. *Kardiologija u radu porodičnog lekara*, Sekcija opšte medicine SLD, Beograd 2002.
4. Bray GA. *What causes overweight?* In: Contemporary diagnosis and management of obesity (ured. Bray GA), Handbooks in Health Care Co., Newtown, Pennsylvania, USA, 1998;35-67.
5. Guerre-Millo M. *Adipose tissue hormones*. J Endocrinol Invest 2002;25:855-861.
6. Vega GL. *Cardiovascular outcomes for obesity and metabolic syndrome*. Obes Res 2002, 10(Suppl. 1); 27S-32S.
7. Petrović D. *Zagonetka gojaznosti*, Medicinska knjiga, Beograd 1994;70:147-161, 184-186.
8. Lee Yung Seng. National University of Singapore Associate Consultant, *Pathogenesis and genetics of obesity*; Page 1 of 6,file://A: 7.12.2003
9. Hebebrand J, Friedel S, Schauble N, Geller F, Hinney A. *Perspectives: molecular genetic research in human obesity*. Obes Res 4, 139-146.
10. Yang YK and Harmon CM. *Recent developments in our understanding of melanocortin system in the regulation of food intake*. Obes Res 2003;4:239-248.
11. Goossens GH, Blaak EE, van Baak MA. *Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity-related disorders*, Obes Res 2003;4:43-55.