

## GOJAZNOST I ASTMA DEČJEG UZRASTA



Autor:

dr Aleksandar Kamenov<sup>1</sup>

Mentor: Prof. dr Ljiljana Šaranac

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; <sup>2</sup>Dečija interna klinika;

### SAŽETAK

U toku poslednjih godina shvatanje da je masno tkivo samo organ gde se odlaže energija značajno se menja posle novih saznanja o metaboličkim i imunskim funkcijama preadipocita i adipocita.

Postoji nekoliko činjenica koje nedvosmisleno dokazuju da masno tkiva igra značajnu ulogu u aktivaciji i kontroli urođenog i stečenog imunskog odgovora. Prvo, adipociti su moćni producenti proinflamacijskih citokina poput IL-6 i TNF alfa, kao i hemokina.

Adipociti luče velike količine adipokina kao što su leptin, adiponektin i resistin, koji regulišu funkcije monocita i makrofaga, a takođe luče molekule značaje za funkcije urođenog imunskog odgovora.

Na kraju preadipociti i adipociti eksprimuju čitav spektar funkcionalnih receptora sličnih Toll receptorima, te se mogu pretvoriti u ćelije slične makrofagima. Na taj način se masno tkivo legitimise kao novi član imunskog sistema.

**Ključne reči:** gojaznost, astma, citokini, adipokini, inflamacija

### UVOD

Astma je hronično stanje. Definisana je kao hronični poremećaj vazdušnih puteva koga karakterišu varijabilni, ponovljivi simptomi: opstrukcija disajnih puteva, bronhijalna hiperresponsivnost (bronhospazam) a u čijoj osnovi je inflamacija. Interakcija ovih elemenata astme određuje kliničke manifestacije, težinu bolesti i odgovor na terapiju. U skorije vreme pažnja javnosti na astmu je sve veća zbog sve veće prevalencije. Astma je

prouzrokovana kompleksom interakcija spoljašnjih i genetskih faktora koji još uvek nisu do kraja razjašnjeni<sup>1</sup>. Ovi faktori utiču na težinu bolesti i na efekat lečenja<sup>2</sup>.

### INTERAKCIJE GEN-OKRUŽENJE I ASTMA

Preko 100 gena povezano je sa astmom u samo jednoj genetskoj studiji<sup>3,4</sup>. Mnogi od ovih gena odnose se na imunski sistem ili na modulisanje inflamacije. Međutim, čak i među ovim genima koji se ponavljaju, a u vezi su sa astmom, rezultati



nisu dosledni među svim grupama ispitanika. Ovo ukazuje da nisu svi geni povezani sa astmom pod svim okolnostima i da istraživači moraju dalje da ispituju način na koji dolazi do interakcije među njima i izazivanja astme. Polimorfizam pojedinačnih nukleotida 17q21 utiče na pojavu astme u detinjstvu. Neke genetske varijacije mogu prouzrokovati astmu samo kombinovane sa veoma specifičnim spoljašnjim uslovima, bez kojih ne mogu biti faktor rizika. Genetska kombinacija pojedinačnih polimorfizama nukleotida za CD14, C159\_T i izlaganje endotoksinu je značajna za pojavu astme<sup>5</sup>.

## IMUNSKI SISTEM I METABOLIZAM

Sve je veći broj podataka u literaturi koji povezuju metabolizam sa regulacijom funkcionisanja imunskog sistema. Poseban akcenat se stavlja na citokine: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  i IFN- $\gamma$ , hormone: leptin i insulin, neuropeptide: corticotropin-oslobađajući hormon i  $\alpha$ -melanocyte-stimulišući hormon, proteine značajne za imunski sistem: zink- $\alpha$ 2-glicoprotein, attractin, transkripcione faktore: receptor aktivacije proliferacije peroksisoma (PPAR) i metabolizam glukoze. Bolje poznavanje mreže interakcija između energetske regulacije, imunskog nadzora i vitalnih funkcija organa može nas odvesti do novih strategija, predikcije, prevencije i lečenja kompleksnih bolesti koje danas označavamo metaboličkim imunski posredovanim bolestima.

## MASNO TKIVO KAO ORGAN IMUNSKOG SISTEMA

U toku poslednjih godina shvatanje da je masno tkivo samo organ gde se odlaže energija značajno se menja posle novih

saznanja o metaboličkim i imunskim funkcijama preadipocita i adipocita. Postoji nekoliko činjenica koje nedvosmisleno dokazuju da masno tkivo igra značajnu ulogu u aktivaciji i kontroli urođenog i stečenog imunskog odgovora. Prvo, adipociti su moćni producenti proinflamacijskih citokina poput IL-6 i TNF- $\alpha$ , kao i hemokina. Adipociti luče velike količine adipokina kao što su leptin, adiponektin i resistin, koji regulišu funkcije monocita i makrofaga, a takođe luče molekule značajne za funkcije urođenog imunskog odgovora kao što su proteini iz C1qTNF superfamilije. Na kraju preadipociti i adipociti eksprimiršu čitav spektar funkcionalnih receptora sličnih Toll receptorima, pa mogu da se pretvore u ćelije slične makrofagima. Na taj način se masno tkivo legitimiše kao novi član imunskog sistema.

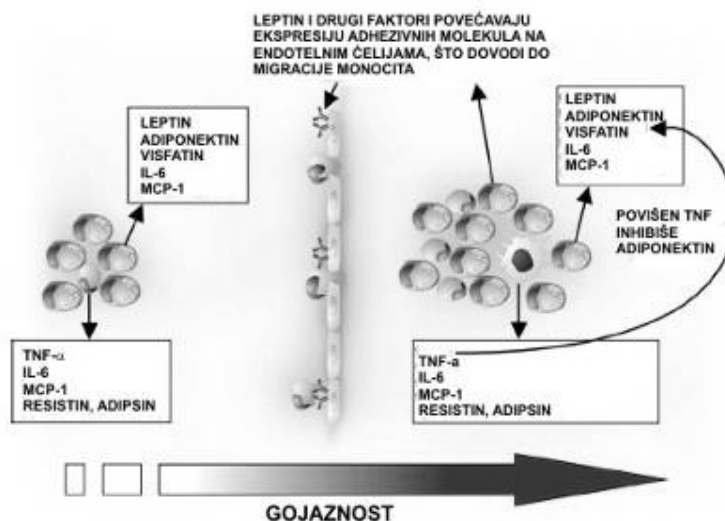
U toku poslednjih godina značajnih za proučavanje masnog tkiva u funkciji imunskog sistema, među prvim otkrićima je leptin 1995. godine. Od tada, razumevanje funkcije masnog tkiva evoluiše od organa metaboličkog depozita u organ gde se luče hormoni, citokini, hemokini i faktori rasta koji utiču na metabolizam, vaskularne i endokrine funkcije, apetit i sitost, imunitet, plodnost, inflamaciju, rast tumora i brojne druge procese<sup>6</sup>. TNF je prvi proinflamacijski medijator za koji je pokazano da se luči od strane adipocita<sup>7</sup>. Sekretorni produkti masnog tkiva koji se nalaze u serumu označeni su zajedničkim imenom adipokini, gde spadaju leptin<sup>8,9</sup>, adiponektin<sup>10</sup>, visfatin<sup>11</sup>, resistin<sup>12</sup>, cartonektin<sup>13</sup>, omentin<sup>14</sup> i drugi. Poznato je da ovi klasični adipokini pokazuju moćne imunomodulacijske efekte na nekoliko vrsta imunskih ćelija<sup>8</sup>. Pokazano je da leptin<sup>9</sup>, adiponektin<sup>12</sup> i rezistin<sup>12</sup> imaju značajnu ulogu za funkcionisanje imunskog



sistema. Većina od ovih adipokina pokazuje pleotropne efekte, u zavisnosti od profila ćelija i ekspresije receptora. Najveći broj rezultata dosadašnjih istraživanja masnog tkiva odnosi se na metaboličke funkcije, a

zanimljivo je da funkcionišu i imunskog sistema (Shema 1).

**Shema 1. Adipociti i makrofagi stvaraju proinflamatorne medijatore**



**Legenda:** *Levo: Adipociti stvaraju leptin, adiponektin, visfatin, IL-6, MCP-1, i druge faktore. Desno: Macrofagi stvaraju TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, i druge citokine i hemokine.*

Postoji pet grupa elemenata koji ukazuju na udeo masnog tkiva u funkcionisanju imunskog sistema<sup>6</sup>:

1. Adipociti su moćni proizvođači proinflamacijskih citokina poput IL-6, TNF, hemokina, kao što je monocitni hemoatraktantni protein 1 (MCP-1)
2. Adipociti luče velike količine adipokina kao što su leptin, adiponektin i rezistin koji regulišu funkcije monocita i makrofaga i deluju na različite ćelije urođenog i adaptivnog imunskog sistema.
3. Preadipociti se mogu transformisati u ćelije slične makrofagima, povezujući tako masno tkivo sa urođenim imunskim sistemom.

4. Adipociti proizvode molekule iz superfamilije C1q/TNF i C1q/TNF-slične proteine (CTRP), koji svi pripadaju urođenom imunskom sistemu.
5. Preadipociti i adipociti eksprišu čitav spektar funkcionalnih Toll-like receptora (TLR).

### TOLL-LIKE RECEPTORI (TLR) I MASNO TKIVO

TLR prepoznaju patogene, iniciraju puteve za stvaranje proinflamacijskih signala za odbranu domaćina, pa samim tim imaju centralnu ulogu u urođenom imunskom odgovoru. Adipociti se razvijaju od pluripotentne mezenhimske matične ćelije, ostaju u kostnoj srži ili masnom tkivu.



Postoje činjenice koje govore da pluripotente mezenhimske matične ćelije izolovane iz masnog tkiva mogu da se diferenciraju u pravcu mesodermalnih, čak i nemezodermalnih tkiva<sup>15</sup>. Ove mezenhimske matične ćelije izolovane iz masnog tkiva ekspresiraju TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6 i TLR9<sup>16</sup>.

Preadipociti mogu brzo da odgovore na stimulaciju LPS-om, ligandom za TLR4, stvaranjem proinflamacijskih medijatora poput IL-6 i hemokina CCL2, CCL5, CCL11. Kapacitet proinflamacijskog odgovora masnog tkiva na LPS, kao što je indukcija sekrecije IL-6, TNF, IL-1b, IL-8 i CCL2 odnosi se pre svega na preadipocite, a ne na zrele adipocite<sup>17</sup>. Signalna kaskada adipocita uključuje NFkB pošto aktivacija TLR4 na adipocitima posredstvom LPS ili masnim kiselinama pokreće NFkB signalni sistem<sup>18</sup>.

Sve zajedno, navedene činjenice o ekspresiji kompletnog panela funkcionalnih TLR na adipocitima kvalifikuju masno tkivo za novog člana urođenog imuniteta, koji je u stanju da specifično odgovori na produkte mikrobnog porekla. Ove činjenice otvaraju novu fascinantnu perspektivu o potencijalnoj ulozi masnog tkiva u odbrani domaćina. Fenomen proliferacije i hipertrofije lokalnog masnog tkiva u abdomenu kod Crohn-ove bolesti i infiltracija makrofaga u omentum u toku abdominalne infekcije, klinički su primeri ovih mehanizama<sup>19</sup>. Metabolički poremećaji, poput hiperglikemije, rezistencije na insulin i povišene vrednosti masnih kiselina, koji se često vide u toku infekcija, mogu biti u vezi sa aktivacijom TLR ekspimiranim na preadipocitima i adipocitima.

## **MOLEKULARNA VEZA IZMRĐU MAKROFAGA MASNOG TKIVA I ADIPOCITA**

Istraživanja u toku 2003. i 2004. godine (20) pokazala su da je masno tkivo infiltrirano značajnim brojem makrofaga. U tom smislu, čini se značajnom činjenica da od 1300 genskih transkripata u masnom tkivu oko 30% su kodirani od strane inflamacijskih i makrofag specifičnih gena. Postoje dva mehanizma posredstvom kojih makrofagi mogu da infiltriraju masno tkivo. Prvi je da se makrofagi mogu da diferenciraju od monocita poreklom iz kostne srži, koji ulaze u masno tkivo dijapedezom iz sistemske cirkulacije. Drugi je da se makrofagi mogu transdiferencirati od preadipocita i mesenhimskih matičnih ćelija u lokalnom masnom tkivu. Molekularnu osnovu za signifikantnu dijapedezu monocita iz krvi u masno tkivo predstavljaju različiti hemoatraktanti koji usmeravaju monocite u masno tkivo (21).

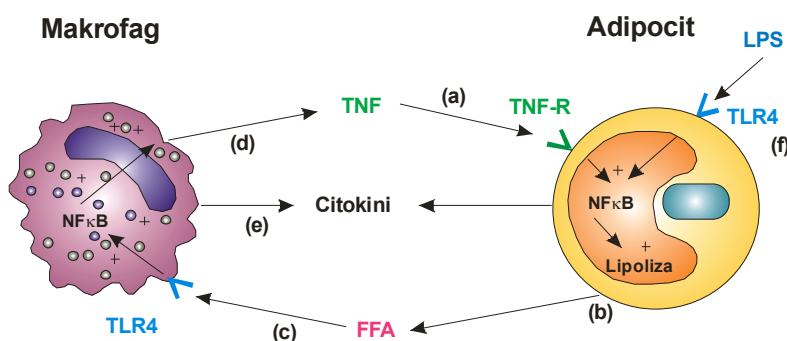
Adipociti i makrofagi dele makrofag-specifične antigene, PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) receptore i kontrolu koja reguliše diferenciranje i funkcije adipocita i makrofaga. Zbog toga se sugeriše da su adipociti i makrofagi u bliskoj vezi i verovatno međusobno konverzibilni. Ovo je podržano studijama koje pokazuju da se preadipociti mogu diferencirati u makrofage sa fagocitnim funkcijama (21). TNF iz makrofaga indukuje lipolizu u adipocitima i inhibiše diferencijaciju preadipocita posredstvom receptora za TNF, dovodeći do sledstvene aktivacije NFkB. Lipoliza dovodi do oslobađanja zasićenih masnih kiselina poput stearinske i palmitinske kiseline. Ove masne kiseline mogu da dovedu do direktne signalizacije



preko receptora za TLR4 i NFκB i time aktivacije makrofaga, što je praćeno stvaranjem pronflamacijskih citokina i hemokina (Shema 2). Od kliničkog značaja mogu biti činjenice da oslobađanje masnih kiselina od strane adipocita, kao i sistemsko

povećanje nivoa slobodnih masnih kiselina posle obroka mogu biti aktivatori TLR4 i kaskade koja sledi – proinflamacijski odgovor, što može da znači da se i uzimanje hrane može smatrati proinflamacijskim odgovorom<sup>21</sup>.

**Shema 2. Komunikacija između makrofaga masnog tkiva i adipocita uloga LPS-a, TNF-a i masnih kiselina**



**Legenda:** TNF, TNF-receptor (TNF-R), slobodne masne kiseline (FFA), NFκB i TLR4 predstavljaju molekulsku osnovu za parakrinu komunikaciju između makrofaga i adipocita. (a) Makrofagi koji infiltrišu masno tkivo luče TNF, stimulišu TNF-R na adipocitima i indukuju aktivaciju NFκB. (b) TNF-om indukovana aktivacija NFκB u adipocitima olakšava proces lipolize, što dovodi do stvaranja nezasićenih masnih kiselina. (c) Masne kiseline deluju kao parakrini ligandi za TLR4 i indukuju NFκB signale u makrofagima. (d) NFκB signali u makrofagima stimulišu stvaranje i lučenje TNF-a. (e) NFκB signali u makrofagima stimulišu proinflamacijske citokine.

### MEHANIZMI KOJIMA NAČIN ISHRANE INDUKUJE AKTIVACIJU UROĐENOG IMUNSKOG SISTEMA I POJAVU ASTME

Različite komponente ishrane u zapadnim zemljama mogu doprineti povećanju prevalencije astme. Centralni mehanizam preko koga se ostvaruje ovaj uticaj je put aktivacije posredstvom NFκB. Mala količina antioksidanasa povećava koncentraciju reaktivnih metabolita kiseonika (ROS), koji aktiviraju NFκB. Visoke koncentracije zasićenih masti direktno aktiviraju tool like receptor 4 (TLR4), koji takođe vodi aktivisanju NFκB i aktivaciji

inflamatorne kaskade. Masno tkivo koje je metabolički aktivno proizvodi medijatore koji deluju proinflamatorno gde spadaju IL-6, TNF-α, CRP, adipokini poput leptina.

Asmatičari pokazuju visok stepen aktivacije imunskog sistema različitim triggerima, kao što su alergeni, zagađivači vazduha, hemikalije, endotoksini, virusi, a svi oni vode aktivaciji inflamatornih ćelija disajnih puteva i produkciji reaktivnih metabolita kiseonika (ROS)<sup>22</sup>. Reakcije specifične za alergene vode aktivaciji Th2 odgovora imunskog sistema, produkciji IL-5 i aktivaciji eozinofila. Stimulansi urođenog imunskog sistema, poput virusa, bakterija, zagađivača atmosfere, endotoksina, vode produkciji IL-8, što ima za posledicu





aktivaciju neutrofila. Oba ova puta vode povećanom stvaranju ROS. Ako antioksidativna zaštita nije dovoljna, oksidativni stres može dovesti do neželjenih efekata u disajnim putevima kao što su: povećana kontraktilnost glatkih mišića disajnih puteva, hipersekrecija mukusa, ljuštenje epitela i vaskularna eksudacija. Uz to, ROS mogu da potenciraju procese stvaranja citokina i hemokina direktnim stimulisanjem transkriptivnog faktora NF $\kappa$ B u epitalnim ćelijama bronha. ROS takođe aktiviraju transdukcijske signale eozinofila kao što su JAK-STAT i Raf-1<sup>23</sup>.

Povećan unos masti hranom i razvoj gojaznosti praćeni su povećanjem neesterifikovanih masnih kiselina (NEFA) u cirkulaciji, aktivacijom urođenog imunskog odgovora i povećanjem nivoa proinflamatornih medijatora. Interesantno je napomenuti da sistemski inflamatorni medijatori, koji se pojavljuju kod ishrane bogate mastima, takođe se javljaju i kod neutrofilne astme. Koncentracije IL-6 i solubilnog receptora za IL-6 povišeni su u serumu gojaznih i nekoliko sati posle uzimanja hrane bogate mastima. Pokazano je da je nivo IL-6 u serumu klinički relevantan kod bolesnika sa astmom, koji se posebno povećava u toku napada astme. I krvne ćelije astmatičara oslobađaju veće količine IL-6 posle stimulacije LPS-om u poređenju sa neastmatičarima<sup>24</sup>. Različite studije pokazuju da se IL-6 posebno povećava kod inflamacije pluća indukovane ozonom (O<sub>3</sub>). Važan faktor odbrane prve linije je i CRP koji prepoznaje patogene i oštećene ćelije i promovira njihovu eliminaciju aktivacijom komplementa i potenciranjem aktivnosti fagocitnih ćelija, pokazuje veće vrednosti kod gojaznih i posle uzimanja obroka bogatih mastima. Vrednosti CRP-a su povišene i kod astmatičara, posebno kod

onih koji nisu alergični. Slično je i ponašanje TNF- $\alpha$  koji pokazuje povišene vrednosti kod astmatičara, ali i kod gojaznih i posle unošenja hrane bogate mastima. Monociti periferne krvi sa refraktarnom astmom pokazuju povećanu ekspresiju TNF- $\alpha$ , TNFR1 i TNF- $\alpha$  konvertujućeg enzima<sup>25</sup>. TNF- $\alpha$  pokazuje efekte na glatke mišiće disajnih puteva. Sve zajedno može da znači da TNF- $\alpha$  koji se vidi kod gojaznosti može doprineti razvoju astme. Na kraju, oksidativni stres koji je prisutan kod astme i gojaznosti, sa oksidativnim oštećenjem lipida, proteina i DNA potencira inflamatorni odgovor, a što se vidi i posle unošenja hrane bogate mastima.

## **ODGOVOR UROĐENOG IMUNSKOG SISTEMA KOD ASTME INDUKOVAN GOJAZNOŠĆU**

Veza između astme i gojaznosti ima nekoliko aspekata koji su potencirani u prošlosti: mehanički, anatomski, inflamacijski. Veliki broj studija u poslednje vreme povezuju inflamaciju disajnih puteva kod astmatičara sa gojaznošću. Veliki broj kliničkih studija koje su ispitivale uticaj gojaznosti na inflamacijski proces u astmi ukazuju da se kod atopijske astme (Th2) u sputumu bolesnika ne beleži povećanje broja eozinofila niti veće vrednosti NO u izdahnutom vazduhu u poređenju sa stepenom gojaznosti (povećanje BMI), ukazujući da gojaznost nije udružena sa alergijskim Th2 tipom inflamatornog odgovora. Studije koje se odnose na korelaciju gojaznosti i inflamacijskog odgovora kod neutrofilne astme, iako sa ne velikim brojem ispitanika, pokazuju izvesnu povezanost inflamatornih citokina (IL-6, TNF- $\alpha$ ) kod gojaznih i astmatičara normalne



telesne mase, povećanje broja neutrofila u sputumu koje nije statistički značajno<sup>26</sup>. Povećan broj neutrofila u cirkulaciji se pojavljuje posle obroka sa velikom količinom masti, što je praćeno povećanjem IL-8 i hydroperoxide-a. Oslobođenje neutrofila iz marginalnog pula u odgovoru na stimulaciju masnim obrokom je interesantan fenomen, otvarajući mogućnost da demarginalizacija neutrofila iz krvnih sudova pluća može da doprinese pojavi i pogoršanju neutrofilne astme. Koncept da gojaznost aktivira funkcije urođenog imunskog odgovora podržana je i činjenicom da gojazni astmatičari ne reaguju na terapiju kortikosteroidima, što je takođe odlika neutrofilne astme. Adipokini su značajni za razvoj i progresiju astme, zbog njihovog delovanja na imunski sistem. Nivoi leptina se povećavaju kod bolesnika sa astmom, što ne mora da bude povezano sa astmom. Nivoi leptina su povišeni kod poremećaja plućne funkcije. Kako je poznato da adipokini pokazuju značajne efekte na urođeni imunski odgovor, ali i na stečeni imunski odgovor u smislu polarizacije Th ćelija u smeru Th1 fenotipa. Za leptin je pokazano da dovodi do povećanja Th1 citokina IL-2, IFN- $\gamma$  i TNF- $\alpha$  i da suprimira Th2 citokine poput IL-4. Rezistin takođe povećava produkciju Th1 citokina. Nizak nivo adipokina u gojaznosti znači skretanje prema Th1 inflamatornom odgovoru, jer adipokini inhibišu NF $\kappa$ B zavisnu sintezu TNF- $\alpha$  i povećavaju produkciju IL-10, antagonista receptora za IL-1<sup>27</sup>. Leptin dovodi do povećanja vrednosti IFN- $\gamma$  i procenta CD4<sup>+</sup> ćelija u cirkulaciji gojazne dece. Monociti periferne krvi pod dejstvom leptina stvaraju veće količine IFN- $\gamma$  inducibilnog proteina IP-10. Povećanje nivoa IFN- $\gamma$ , a ne IL-4, vidi se kod gojazne

dece astatičara, a te vrednosti korelišu sa nivoima leptina<sup>28</sup>.

## TERAPIJSKE INTERVENCIJE KOD ASTME

Iako epidemiološki podaci ukazuju na potencijalnu ulogu antioksidanasa u astmi, rezultati kliničkih trajala su razočaravajući. Davanje vitamina C je pokazalo izvestan značaj u zaštiti od akutnih efekata astme, redukujući hiperresponzivnost disajnih puteva u nekim studijama, dok druge studije to negiraju<sup>29</sup>. Jedina randomizovana studija o efektima vitamina E ne pokazuje nikakve efekte na kliničku ekspresiju astme<sup>30</sup>.  $\beta$ -karoten u kombinaciji sa vitaminom C i vitaminom E pokazuje protektivne efekte na pojavu bronhokonstrikcije u odgovoru na ozon kod biciklista<sup>31</sup>. Dvonedeljna duplo slepa randomizovana studija astmatičara koji su dobijali 100 $\mu$ g dnevno natrium selenit, pokazali su kliničko poboljšanje u poređenju sa placebo grupom, što je potvrđeno praćenjem spirometrijskih parametara i bronhijalne hiperresponzivnosti - BHR<sup>32</sup>. Sve ove činjenice ukazuju na kompleksnost uticaja antioksidanasa i da se izolovanom suplementacijom ne mogu da reše kompleksni regulatorni fenomeni, koji uz to zahtevaju prisustvo mnogih elemenata u ishrani, a ne samo izolovano vitamin C, E ili neki drugi. Umesto izolovanih antioksidantnih preparata, ohrabrujuća je primena integralnih elemenata hrane. Dve studije u kojima se koristi ishrana paradajzom, koji po svoj prilici popravljaju relativni deficit lycopene-a, prisutan kod astmatičara, poboljšavaju stanje kod tretiranih bolesnika. Davanje soka od paradajza u toku od 7 dana (30mg lycopene-a dnevno) redukuje bronhokonstrikciju izazvanu naporom. Dodavanje soka od paradajza astmatičara smanjilo je i ulaz



neutrofila i njihovu aktivaciju u disajnim putevima. Sve to ukazuje da primena antioksidanasa inkorporisanih u njihov prirodni matriks ima smisla u tretmanu astme<sup>33</sup>.

Ishrana u kojoj je modifikovan unos masti fokusirala se uglavnom na suplementaciju n-3 PUFA (polinezasićene masne kiseline). Međutim, njihova primena je pokazala kontradiktorne rezultate<sup>34</sup>. Dok neke studije pokazuju poboljšanje parametara plućne funkcije i smanjenje bronhijalne hiperreaktivnosti, druge to negiraju, iako dolazi do poboljšanja parametara inflamacije (smanjenje TNF- $\alpha$ , sniženje LTB<sub>4</sub> i supresija hemotaktičkog odgovora neutrofila). Na današnjem nivou saznanja ne može se sa sigurnošću reći da n-3 PUFA dovodi do poboljšanja simptoma kod astme, iako postoje i suprotni pokazatelji. Važno je napomenuti da n-3 PUFA povećavaju osetljivost ćelijske membrane na oksidaciju, što ćelijske membrane možda čini pogodnijim targetom za oksidaciju, a time i njihovo oštećenje oksidativnom traumom. Pokazano je naime da povećano prisustvo DHA ili EPA u ćelijskoj membrani dovodi do smanjenja antioksidantnog potencijala epitelnih ćelija preinkubiranih lycopene-om, verovatno zbog povećane utilizacije lycomene-a u oksidabilnijim ćelijskim membranama<sup>35</sup>. Efikasna strategija u prevenciji peroksidacije dugih lanaca PUFA je kosuplementacija antioksidansima (lycopene-om?). Iako rezultati primene n-3 PUFA u suplementaciji ishrane nisu definitivno pozitivni, redovan unos zasićenih masnih kiselina dovodi do lagane progresije inflamacije aktivacijom urođenog odgovora imunskog sistema aktivacijom TLR4.

Veliki broj studija se bavi efektom smanjenja telesne mase na ishod astme. Tu spadaju prospektivne observacione studije, kao i interventne studije, gde se koriste restriktivne dijetete ili barijatrijska hirurgija. Među prospektivnim studijama koje su analizirale pojavu astme i gojenje, pokazano je da postoji veliki stepen udruženosti između gojenja i incidence astme u toku perioda praćenja u trajanju od 4 godine<sup>36</sup>. Bilo je nekoliko studija sa primenom dijetete za mršavljenje. U jednoj studiji, gde je korišćena dijeta sa veoma niskim kalorijskim unosom u toku od 8 nedelja, došlo je do gubitka težine u proseku 14,5%, što je dovelo do poboljšanja plućne funkcije, smanjenja dispneje, smanjene upotrebe lekova i smanjenja broja egzacerbacija<sup>37</sup>. Nekoliko studija se odnosi na efekte smanjenja težine barijatrijskom hirurgijom. U dve studije došlo je do kompletnog rešenja astme kod polovine tretiranih, ali nijedna od ovih studija se nije bavila ključnim elementima poput: ispitivanja plućnih funkcija i hiperresponsivnosti disajnih puteva (BHR), pa su zato zaključci ovih studija ograničeni. Pošto se radi o bolesnicima sa enormnom gojaznošću (BMI pre hirurške intervencije veći od 45kg/m<sup>2</sup>), to ovi rezultati ne bi smeli da se generalizuju na sve gojazne asmaticare<sup>38</sup>. Može se zaključiti da gubitak na težini smanjuje simptome astme, ali ne pokazuje efekte na bronhijalnu hiperresponsivnost (BHR).

Potencijalni kandidati za intervenciju su brojni: smanjenje unosa proinflamatornih masnih kiselina (SFA, n-6 PUFA, trans-FA), smanjenje absorpcije ovih masnih kiselina ili smanjenje količine masnog tkiva kao izvora NEFA. Aktivacija urođenog odgovora bi mogla biti smanjena blokadom receptora, signalnih kaskada ili citokinskog odgovora, ali se ne smeju zaboraviti opasnosti koje

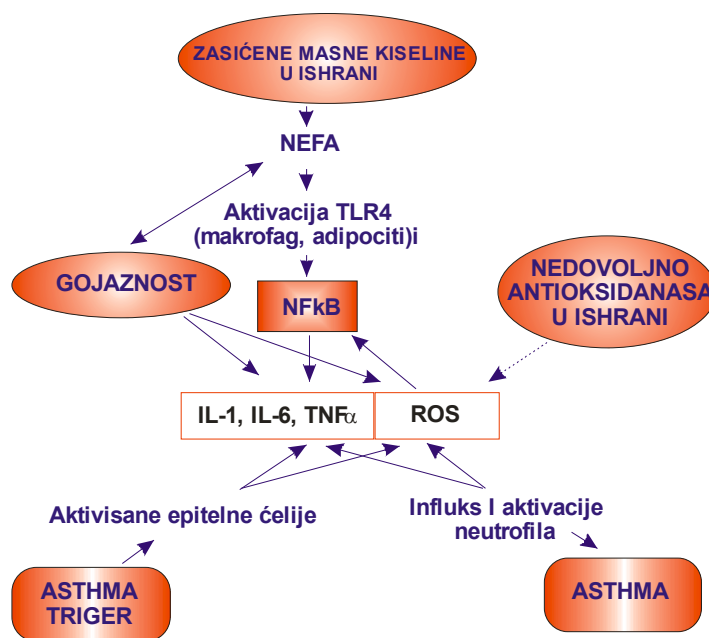




ovakvi tretmani nose (imunodeficijencija, učešće ovog sistema u apoptozi i reparaciji tkiva). Postoji mogućnost tretmana metaboličkih puteva masnih kiselina. Statini predstavljaju potencijalno interesantan pristup u korigovanju proastmatičnih efekata lipotoksičnosti u astmi i bolestima respiratornog sistema uopšte. Oni su aktivni

na metaboličkom kao i na nivou puteva aktivacije imunskog sistema (Shema 3). Oni ne utiču na eozinofilnu inflamaciju, ali mogu da redukuju aktivnost odgovora urođenog imunskog sistema: CRP, IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$ . Pokazuju pozitivne efekte kod COPD i neozinofilne astme<sup>39</sup>.

**Shema 3. Mehanizmi kojima današnja ishrana može da aktivise urođeni imunitet u pravcu astme**



**Legenda:** Masna hrana i gojaznost povećavaju nivo cirkulišuće NEFA, koja aktivise TLR4, inicirajući NFκB-posredovanu inflamacijsku kaskadu. To vodi produkciji proinflamacijskih medijatora i aktivaciji neutrofila. Kod gojaznih masno tkivo proizvodi proinflamacijske medijatore kao što su IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  i leptin. Nizak unos antioksidanasa smanjuje sposobnost vezivanja ROS koji se stvaraju pri odgovoru na trigere poput virusa i endotoksina. To potencira inflamacijski odgovor daljom aktivacijom NFκB.

## ZAKLJUČAK

Dramatični porast prevalencije astme u zemljama zapadne Evrope i Americi, u toku poslednjih decenija, pojava astme kod predisponiranih osoba koje su migrirale u

ove zemlje, ukazuju da faktori sredine poput ishrane mogu igrati odlučujuću ulogu u razvoju bolesti. Ključni elementi ishrane u zapadnim zemljama su: a) nedovoljan unos antioksidanasa, b) visok sadržaj masti u ishrani i c) gojaznost. Svaki od ovih faktora doprinosi povećanju incidence astme zbog



njihove sposobnosti da modifikuju funkcionisanje urođenog imunskog sistema. Nizak unos antioksidanasa dovodi do smanjene mogućnosti vezivanja i eliminisanja reaktivnih metabolita kiseonika, što promoviše aktivaciju urođenog imunskog odgovora posredstvom NFkB. Unos velikih količina zasićenih masnih kiselina takođe dovodi do aktivacije urođenog imunskog odgovora, jer zasićene masne kiseline mogu direktno da aktiviraju TLR4, koji takođe potencira inflamacijsku kaskadu koja ide

preko NFkB. Ishrana u zapadnim zemljama postaje visoko relevantna za aktivaciju urođenog imunskog odgovora, koji pokreće put inflamacije disajnih puteva posredstvom aktivacije neutrofila, koji se sve češće prepoznaje kao astma. U tom smislu, preventivni i terapijski pristupi promene načina ishrane mogu biti odlučujući za promenu aktivacije urođenog imunskog sistema.

## LITERATURA

1. Choudhry S, Seibold MA, Borrell LN et al. Dissecting complex diseases in complex populations: asthma in latino americans. *Proc Am Thorac Soc* 2007. 4 (3): 226–33.
2. M Salam et al., Recent evidence for adverse effects of residential proximity to traffic sources on asthma, *Current Opinion Pulmonary Medicine*, 2008. 14: 1-15
3. Martinez FD CD14, endotoxin, and asthma risk: actions and interactions. *Proc Am Thorac Soc* 2007. 4 (3): 221–5.
4. Yawn, BP Factors accounting for asthma variability: achieving optimal symptom control for individual patients. *Primary Care Respiratory Journal* 2008. 17(3): 138–147.
5. Maddox L, Schwartz DA The pathophysiology of asthma. *Annu. Rev. Med.* 2002. 53: 477–98.
6. Schaffler, A. et al. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr. Rev.* 2006. 27: 449–467
7. Hotamisligil, G.S. et al. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993. 259: 87–91
8. Otero, M. et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett.* 2005. 579: 295–301
9. Lam, Q.L. and Lu, L.W. Role of leptin in immunity. *Cell Mol. Immunol.* 2007. 4: 1–13
10. Trujillo, M.E. and Scherer, P.E. Adiponectin – journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J. Intern. Med.* 2005. 257: 167–175
11. Moschen, A.R. et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J. Immunol.* 2007. 178: 1748–1758
12. Pang, S.S. and Le, Y.Y. Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell Mol. Immunol.* 2006. 3: 29–34
13. Schaffler, A. et al. Regulation and function of collagenous repeat containing sequence of 26 kDa protein gene product “cartonectin”. *Obesity (Silver Spring)* 2007.15: 303–313
14. Schaffler, A. et al. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim. Biophys. Acta* 2005: 1732: 96–102
15. Schaffler, A. and Buchler, C. Concise review: adipose tissue-derived stromal cells—basic and clinical implications for novel cell-based therapies. *Stem Cells* 2007. 25: 818–827



16. Hwa Cho, H. et al. Role of Toll-like receptors on human adiposederived stromal cells. *Stem Cells* 2006. 24: 2744–2752
17. Chung, S. et al. Preadipocytes mediate lipopolysaccharideinduced inflammation and insulin resistance in primary cultures of newly differentiated human adipocytes. *Endocrinology* 2006. 147: 5340–5351
18. Song, M.J. et al. Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. 346: 739–745
19. Schafler, A. et al. Mechanisms of disease: adipocytokines and visceral adipose tissue – emerging role in intestinal and mesenteric diseases. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. 2: 103–111
20. Xu, H. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2003. 112: 1821–1830
21. Trayhurn, P. Adipose tissue in obesity – an inflammatory issue. *Endocrinology* 2005. 146: 1003–1005
22. Hartel, C., Strunk, T., Bucszy, P., & Schultz, C. Effects of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in human whole blood monocytes and lymphocytes. *Cytokine* 2004. 27(4-5): 101–106.
23. Devaraj, S., & Jialal, I. Alpha-tocopherol decreases tumor necrosis factor-alpha mRNA and protein from activated human monocytes by inhibition of 5-lipoxygenase. *Free Radic Biol Med* 2005. 38(9): 1212–1220.
24. Lo, C. J., Chiu, K. C., Fu, M., Chu, A., & Helton, S. Fish oil modulates macrophage P44/P42 mitogen-activated protein kinase activity induced by lipopolysaccharide. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000. 24(3): 159–163.
25. Laine, P. S., Schwartz, E. A., Wang, Y., Zhang, W. Y., Karnik, S. K., Musi, N., et al. Palmitic acid induces IP-10 expression in human macrophages via NF-kappaB activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2007. 358(1): 150–155.
26. Patel, C., Ghanim, H., Ravishankar, S., Sia, C. L., Viswanathan, P., Mohanty, P., et al. Prolonged Reactive Oxygen Species Generation and Nuclear Factor- $\kappa$ B Activation after a High-Fat, High-Carbohydrate Meal in the Obese. *J Clin Endocrinol Metab* 2007. 92: 4476–4479.
27. Bellido, C., López-Miranda, J., Blanco-Colio, L. M., Pérez-Martínez, P., Muriana, F. J., Martín-Ventura, J. L., et al. Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor  $\kappa$ B in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Am J Clin Nutr* 2004. 80: 1487–1491.
28. Keogh, J. B., Grieger, J. A., Noakes, M., & Clifton, P. M. Flow-Mediated Dilation is Impaired by a High-Saturated Fat Diet but Not by a High-Carbohydrate Diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005. 25: 1274–1279.
29. Aderele, W. I., Ette, S. I., Oduwale, O., & Ikpeme, S. J. Plasma vitamin C (ascorbic acid) levels in asthmatic children. *Afr J Med Sci* 1985. 14: 115–120.
30. Kelly, F. J., Mudway, I., Blomberg, A., Frew, A., & Sandstrom, T. Altered lung antioxidant status in patients with mild asthma. *The Lancet* 1999. 354: 482–483.
31. Mohan, I. K., & Das, U. N. Oxidant Stress, antioxidants, nitric oxide and essential fatty acids in bronchial asthma. *Med Sci Res* 1997. 25: 307–309.
32. Bibi, H., Schlesinger, M., Tabachnik, E., Schwartz, Y., Iscovitz, H., & Iaina, A. Erythrocyte glutathione peroxidase activity in asthmatic children. *Ann Allergy* 1988. 61: 339–340.
33. Ford, E. S., Mannino, D. M., & Redd, S. C. Serum antioxidant concentrations among U.S. adults with self-reported asthma. *Journal of Asthma* 2004. 41: 179–187.



34. Nagel, G., & Linseisen, J. Dietary intake of fatty acids, antioxidants and selected food groups and asthma in adults. *Eur J Clin Nutr* 2005. 59(1): 8–15.
35. Saedisomeolia, A., Wood, L.G., Garg, M.L., Gibson, P.G., & Wark, P.A., Supplementation of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids increases the utilization of lycopene in cultured airway epithelial cells. *J Food Lipids* 2008. 15: 421–432.
36. Carmargo, C. A., Weiss, S. T., Zhang, S., Willett, W. C., & Speizer, F. E. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999. 159: 2582–2588.
37. Beckett, W. S., Jacobs, D. R. J., Yu, X., Iribarren, C., & Williams, O. D. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001. 164: 2045–2050.
38. O'Brien, P. E., Dixon, J. B., Brown, W., Schachter, L. M., Chapman, L., Burn, A. J., et al. The laparoscopic adjustable gastric band (Lap-Band): a prospective study of medium-term effects on weight, health and quality of life. *Obes Surg* 2002. 12(5): 652–660.
39. Menzies, D., Nair, A., Meldrum, K. T., Fleming, D., Barnes, M., & Lipworth, B. J. Simvastatin does not exhibit therapeutic anti-inflammatory effects in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007. 119: 328–335.

## OBESITY AND ASTHMA IN CHILDHOOD

dr Aleksandar Kamenov

Adipose tissue has long been regarded as mostly a resting tissue that is dedicated solely to energy storage and release.

However, in the recent years, this view has changed dramatically following new insights into the metabolic and immunological functions of preadipocytes and adipocytes. There are several lines of evidence for the involvement of adipose tissue in innate and acquired immune responses.

First, adipocytes are potent producers of proinflammatory cytokines, such as interleukin-6 and tumor necrosis factor (TNF), and chemokines.

Furthermore, adipocytes secrete high amounts of adipokines, such as leptin, adiponectin and resistin, that regulate monocyte/macrophage function, and also secrete molecules associated with the innate immune system. Finally, preadipocytes and adipocytes express a broad spectrum of functional toll-like receptors and the former can convert into macrophage-like cells. Collectively, these data clearly establish the role of adipose tissue as a new member of the immune system.

**Key words:** asthma, obesity, cytokines, adipokines, inflammation