

# ЕПИДЕМИЈА ГОЈАЗНОСТИ И СРБИЈА

SERBIAN ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS

---

PROBLEMS OF PUBLIC HEALTH AND HEALTH  
CARE SYSTEM

Book I

# OBESITY EPIDEMIC AND SERBIA

Editor  
Academician  
DRAGAN MICIĆ

BELGRADE 2017

СРПСКА АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЕТНОСТИ

---

ПРОБЛЕМИ ЈАВНОГ ЗДРАВЉА И СИСТЕМА  
ЗДРАВСТВЕНЕ ЗАШТИТЕ

Књига I

# ЕПИДЕМИЈА ГОЈАЗНОСТИ И СРБИЈА

Уредник  
академик  
ДРАГАН МИЦИЋ

БЕОГРАД 2017

Издаје  
*Српска академија наука и уметности*  
Кнеза Михаила 35, Београд

Технички уредник  
*Мира Зебић*

Лектор и коректор  
*Невена Ђурђевић*

Тираж  
400 примерака

Штампа  
*Службени гласник*

САДРЖАЈ  
CONTENTS

<i>Предговор</i> .....	VII
Татјана Пекмезовић, Дарија Кисић-Тепавчевић, Драган Миљуш, Горица Марић, <i>Национални подаци везани за епидемију гојазности у Србији</i> .....	1
Tatjana Pekmezović, Darija Kisić-Tepavčević, Dragan Miljuš, Gorica Marić, <i>The national data on obesity epidemics in Serbia</i> .....	12
Hermann Toplak, <i>Obesity in Europe and EASO Mission</i> .....	13
Херман Топлак, <i>Гојазности у Европи и мисија EASO</i> .....	16
Небојша Лалић, <i>Гојазности и дијабетес</i> .....	17
Nebojša Lalić, <i>Obesity and diabetes</i> .....	24
Renato Pasquali, <i>Obesity and Human Reproduction</i> .....	25
Ренато Пасквали, <i>Гојазности и хумана репродукција</i> .....	37
Горан Станковић, Бранислава Ивановић, <i>Гојазности и кардиоваскуларни систем</i> .....	39
Goran Stanković, Branislava Ivanović, <i>Obesity and cardiovascular system</i> .....	48
Мирјана Шумарац-Думановић, <i>Асоцијација субклиничке атеросклерозе и инфламације у гојазности</i> .....	49
Mirjana Šumarac-Dumanović, <i>The link between subclinical atherosclerosis and inflammation in obesity</i> .....	69

Драган Мицић, Снежана Половина, <i>Медикаментозно лечење њазности</i> . . . . .	71
Dragan Micić, Snežana Polovina, <i>Pharmacotherapy of obesity</i> . . . . .	82
Милош Бјеловић, <i>Хирушко лечење њазности</i> . . . . .	83
Miloš Vjelović, <i>Surgical treatment of obesity</i> . . . . .	94
Снежана Половина, Драган Мицић, <i>Метаболички и ендокрини ефекти баријатријске хирургије</i> . . . . .	97
Snežana Polovina, Dragan Micić, <i>Metabolic and endocrine effects of bariatric surgery</i> . . . . .	110

# АСОЦИЈАЦИЈА СУБКЛИНИЧКЕ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И ИНФЛАМАЦИЈЕ У ГОЈАЗНОСТИ

МИРЈАНА ШУМАРАЦ-ДУМАНОВИЋ<sup>1,2</sup>

С а ж е т а к. – Гојазност је повезана са различитим болестима као што су дијабетес типа 2, атеросклероза, кардиоваскуларне болести и неки карциноми, па се може сматрати одговорном за високе стопе морбидитета и морталитета. Разумевање патофизиологије атерогенезе је значајно порасло током последњих неколико деценија. Док је раније сматрано да је атеросклероза болест складиштења липида, сада је препозната као субакутно инфламаторно стање зида крвног суда, које карактерише инфилтрација макрофага и Т-ћелија. Патогенетски механизми у гојазности и у настанку и развоју коморбидитета који прате гојазност, показују многе карактеристике инфламаторних процеса који постоје и у атеросклерози. Кључну улогу и у патогенези гојазности би могао да игра имунски систем. Упркос идентификовању бројних критичних елемената у овим процесима и проналажења нових терапеутских модалитета у борби против гојазности, лечење гојазности је још увек велики изазов и углавном са не тако успешним исходима. Зато се данас говори и истражује сличност и повезаност између гојазности и атеросклерозе, у циљу лечења и превенције оба ова стања. Занимљиво је да новије студије показују, да активација беж или браон адипоцита и последично повећање потрошње енергије, може да смањи масу масног ткива у телу и потенцијално смањи инфламацију масног ткива. Постоји све више доказа да је функција браон и беж масног ткива регулисана имунским процесима. Садашња стратегија лечења гојазности је повећање потрошње енергије од стране браон масног

---

<sup>1</sup> Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије

<sup>2</sup> Медицински факултет Универзитета у Београду

тквива (ВАТ) са циљем смањења претераних енергетских депоа у гојазности. Интервенције у имунолошким путевима би могле да претходе развоју нових стратегија, које би повећале активност браон и беж масног ткива као терапијски таргет за гојазност.

*Кључне речи:* гојазност, атеросклероза, инфламација, бело масно ткиво, браон масно ткиво

## УВОД

Гојазност је повезана са различитим болестима као што су дијабетес типа 2, атеросклероза, кардиоваскуларне болести и неки карциноми, па се може сматрати одговорном за високе стопе морбидитета и морталитета. Преваленца гојазности у свету је према најновијим статистикама Светске здравствене организације скоро удвостручена од 1980. године. Сваке године због гојазности умире најмање 2,8 милиона људи, а очекује се додатно повећање у наредних пар декада [1]. Разумевање патофизиологије атерогенезе је значајно порасло током последњих неколико деценија. Раније је сматрано да је атеросклероза болест складиштења липида, али је сада препозната као субакутно инфламаторно стање зида крвног суда, које карактерише инфилтрација макрофага и Т- ћелија, које су у међусобној интеракцији као и са ћелијама артеријског зида. Патогенетски механизми у гојазности и у настанку и развоју коморбидитета који прате гојазност показују многе карактеристике инфламаторних процеса који постоје и у атеросклерози [2]. Кључну улогу у патогенези гојазности би могао да игра имунски систем. У току су обимна истраживања ради идентификовања критичних играча у овим процесима и проналажења нових терапеутских модалитета у борби против гојазности. Упркос томе, лечење гојазности је још увек велики изазов и углавном са не тако успешним исходима. Зато се данас говори и истражује сличност и повезаност између гојазности и атеросклерозе у циљу лечења и превенције оба ова стања. Занимљиво је да новије студије показују да активација беж или браон адипоцита и последично повећање потрошње енергије може да смањи масу масног ткива у телу и потенцијално смањи инфламацију масног ткива [3]. Осим тога, постоји све више доказа да је функција браон и беж масног ткива регулисана имунским процесима [4]. Браон и беж масно ткиво су тако од великог интереса као нови терапијски циљ у лечењу гојазности. Садашња стратегија је повећање потрошње енергије од стране браон масног ткива (ВАТ) са циљем да се смање претерани енергетски депои у гојазности. Браон адипоцити сагоревају енергију за генерисање топлоте и углавном се активирају код излагања хладноћи. Како дуже излагање хладноћи није



реална терапија, истраживачи у свету су у потрази за новим начинима да се активира *WAT* и/или изазове браонизација белог масног ткива (*WAT*). Недавно је већа пажња посвећена доприносу имунских ћелија у регулацији активности смеђег масног ткива као и браонизацији *WAT*-а (преласку белог масног ткива у беж или браон). Изгледа да истакнуту улогу у овим процесима имају еозинофили и алтернативно активирани макрофаги. Интервенције у имунолошким путевима би могле да претходе развоју нових стратегија које би повећале активност браон и беж масног ткива као терапијски таргет за гојазност.

### ХРОНИЧНА НИСКОСТЕПЕНА ИНФЛАМАЦИЈА У ГОЈАЗНОСТИ

Претеран унос енергије у гојазности прати појачано складиштење липида у масно ткиво. То доводи до хипертрофије масних ћелија, хипоксије, и ћелијске смрти, изазивајући дисфункцију и фиброзу *WAT*-а. Дисфункционални адипоцити мењају локалну микрооколину тако што долази до цурења масних киселина и других производа насталих из изумрлих адипоцита. Ово доводи и до ослобађања адипокина, хемокина и цитокина из *WAT*-а и накнадног регрутовања инфламаторних ћелија [5, 6]. Хронична природа гојазности утиче на хомеостазу и доводи до континуиране активације имуног система [5, 6]. Због интензивне комуникације између адипоцита и имуних ћелија, хронична инфламација ремети хомеостатичку регулацију инсулинске сигнализације и адипогенезу у белим адипоцитима што доводи до смањења инсулинске сензитивности и развоја дијабетеса типа 2 [8]. Дакле, повећањем циркулишућих цитокина и привлачењем имуне ћелије, *WAT* доприноси метаболичкој дисфункцији целог организма.

### ИНФЛАМАЦИЈА БЕЛОГ МАСНОГ ТКИВА У ГОЈАЗНОСТИ

Први доказ да је инфламација важна за патогенезу гојазности и да доводи до опште метаболичке дисфункције је пружио *Hotamisligil et al.* [8]. Проинфламаторни цитокин фактор некрозе тумора (*TNF*) је пронађен у *WAT* –у и корелирао је са инсулинском резистенцијом код људи и мишева (9). Постало је јасно да инфилтрација проинфламаторних макрофага у *WAT*-у игра централну улогу у инфламаторном одговору као доминантан извор *TNF*-а [9]. У *WAT* нормално ухрањених мишева, 10–15% ћелија су

макрофаги, док у *WAT* гојазних садрже 45–60% макрофага [10]. Резидентни макрофаги у *WAT* негојазних имају доминантно антиинфламаторни фенотип, док су у гојазности инфламаторни моноцити регрутовани у *WAT*, где подлежу диференцијацији и постају проинфламаторни или *M1* фенотип и чине већину макрофага [8, 10]. Антиинфламаторни или *M2* макрофаги зависе од цитокина *IL-4* и *IL-13* и захтевају *STAT6* да одрже своје алтернативно активирање [11]. Друге мијелоидне ћелије које играју улогу у *WAT*-у су неутрофили и еозинофили. Неутрофили су веома краткоживеће ћелије које су већ присутне у *WAT*-у у року од 3 дана од уноса високомасне хране (*high fat diet -HFD*) [12]. Насупрот томе, број еозинофила је у обрнутој корелацији са гојазношћу. Исцрпљеност еозинофила код мишева резултира повећањем телесне масе, оштећеном толеранцијом глукозе и инсулинском резистенцијом [13]. За оба типа 2 урођених лимфоидних ћелија (*ILC2s*) и еозинофила је тек недавно показано да су важна популација ћелија у *WAT*-у и представљају доминантан извор *IL-4* и *IL-13*, цитокина потребних за индукцију поларизације *M2* макрофага [13].

Т-ћелије су такође компонента репертоара имунских ћелија у *WAT*-у. Десет процената стромалне васкуларне фракције *WAT*-а у негојазних чине Т-ћелије. Велики део чине *CD4* Т-хелпер ћелије, од којих су око 50% регулаторне Т-ћелије (*Tregs*). Код људи је број Т-ћелија у *WAT*-у у корелацији са *BMI* [13]. Код мишева се количина Т-ћелија у *WAT*-у повећава у року од 2 недеље од *HFD*-а. Постоји само неколико *CD8* + цитотоксичних Т-ћелија и *CD4*+ ефекторних Т-ћелија у *WAT* негојазних, али обе популације расту драстично у гојазних, док се *CD4* + *Tregs* смањују [13]. Слично се и однос *M1* и *M2* макрофага повећава у *WAT*-у код гојазних, као и однос *Th1* и *Th2* Т-ћелија. Ово доводи до смањења у *Th2* индукованим цитокинима као што су *IL-4* и *IL-13*, чиме се смањује поларизација *M2* макрофага. Пораст *Th1* Т-ћелија и цитотоксичних Т-ћелија доводи до прекомерне секреције *TNF* и *IFN $\gamma$* , која поларизује макрофаге у проинфламаторно стање, доводећи до повећане инфламације у *WAT* гојазних [13, 15]. Хронична нискостепена инфламација у *WAT* гојазних такође укључује и регрутовање Б-ћелија, ћелија природних убица (*NK*) и маст-ћелија [16]. *NK*-ћелије се активирају препознавањем липидних антигена, а маст-ћелије садрже грануле које могу да ослобађају различите медијаторе као што је хистамин, серотонин и цитокини, који такође промовишу регрутовање инфламаторних ћелијских популација [17].

## ИМУНСКИ СИСТЕМ У БРАОН И БЕЖ МАСНОМ ТКИВУ

За разлику од јасне улоге различитих ћелија имунског система у *WAT*-у, допринос имунског система у развоју, функцији и активности *BAT*-а је још увек непознат. Међутим, знамо да гојазне особе имају смањену количину активног *BAT*-а, мерено преко преузимања глукозе (*FDG*), које је у корелацији са њиховим нискостепеним инфламаторним стањем. Штавише, неактивни браон адипоцити акумулирају липиде, слично белим адипоцитима. Аблација норадренергичног стимулуса селективном симпатичком денервацијом *BAT*-а, резултује преласком браон у беле адипоците са великим интраћелијским вакуолама. Пошто је регрутовање макрофага у *WAT* у корелацији са липолизом ускладиштених триглицерида [18], вероватно је да ослобађање масних киселина такође изазива регрутовање имунских ћелија у *BAT*. Међутим, да ли је то заиста тако још увек је непознато. У гојазности индукованом исхраном (*DIO*), термонеутрално окружење доводи до додатног повећања инфламације у *WAT*-у и васкулатури у поређењу са нормалним условима становања. Иако не изазива повећање инсулинске резистенције, повећање васкуларне инфламације доводи до прогресије атеросклерозе [18], указујући да *BAT* штити против атеросклерозе индуковане гојазношћу. У једној од студија имунокомпромитовани мишеви доживљавају хладно као стрес када су смештени на 23°C што модулира хомеостазу енергије и телесне масе и тако их штити од развоја гојазности. Међутим, у термонеутралним условима (33°C), они развијају гојазност, повећану акумулацију триглицерида у јетри, повећање маркера запаљења и нетолеранцију глукозе [19]. Ово указује да *BAT* штити од метаболичког нереда и инфламације у масном ткиву. Поред температуре околине, други подстицаји као што су биолошки сат [20], хормони [21] и унос хране не само да модулирају потрошњу енергије путем хипоталамуса, већ утичу и на инфламацију. На пример, временски ограничен унос хране са већим садржајем масти (*HFD*) на 8 сати дневно повећава *BAT* активност и смањује хипертрофију адипоцита и упалу у односу на *Ad libitum HFD* храњених мишева [22]. Хормони дигестивног тракта попут *GLP-1* посредују ефекте на унос хране, потрошњу енергије и инфламацију. *GLP-1* рецепторски сигналинг активира *BAT* и промовише браонизацију *WAT*-а [23, 24], док *GLP-1* такође смањује инфилтрацију макрофазима и инфламаторни сигналинг у белим адипоцитима и макрофагима [25, 26]. Друге хормоналне промене, као што је менопауза, такође утичу на енергетски метаболизам. Естрадиол инхибира *AMPK* у хипоталамусу, која активира термогенезу у *BAT*-у [21]. Заиста, оваријектомисани мишеви са смањеним естрадиолом добијају више у телесној маси, и имају већи степен инфламације у *WAT*-у [27].

## БРАОН МАСНО ТКИВО

Док је бело масно ткиво (*WAT*) специјализовано за складиштење енергије, браон масно ткиво (*BAT*) игра централну улогу у енергетској потрошњи. Браон адипоцити преко термогенезе претварају енергију из глукозе и масних киселина у топлоту, што доприноси одржавању телесне температуре [28]. Регулација телесне температуре је од пресудног значаја за функционисање ћелија и одржавање физиолошких процеса у хладним условима. Ова регулација је посебно важна у малих организама са релативно великом површином тела. Новорођенчад великих животиња може да има различите депое у *BAT*-у који регредирају са старењем. *BAT* је у одраслих особа најчешће присутно у супраклавикуларној и регији врата, али и дуж кичменог стуба и аорте, као и уз бубреге [29]. У глодара се главни депои *BAT*-а налазе у интерскапуларном региону, а мањи депои укључују аксиларно *BAT*, цервикално *BAT* и периренално и периаортно *BAT* (30). *BAT* је значајно инервисан од стране симпатичког нервног система. Добро структурирана васкуларизација омогућава снабдевање кисеоником и транспорт топлоте. Браон адипоцити имају бројне мале липидне капи за брзо снабдевање енергијом и велики број митохондрија које могу да произведу топлоту преко митохондријалног раздвајања (*uncoupling*). Богатство митохондрија и богата васкуларизација доприносе тамној боји и отуда име: браон масно ткиво. Када се организам нађе на хладноћи, активира се хипоталамус, који индукује активацију симпатикуса и усмерава ка *BAT*-у. То доводи до ослобађања норадреналина из еферентних симпатичких нервних завршетака. Норадреналин се везује за  $\beta$ -адренергичке рецепторе који су присутни на браон, али и на белим адипоцитима [31]. Хладноћом индукована стимулација адренергичких рецептора има и акутне и хроничне ефекте на *BAT* [32]. Акутна термогенеза резултира липолизом, деградацијом масних киселина, глукозом и активацијом раздвајајућих протеина-1 (*UCP1*). Хронична активација доводи до повећане транскрипције гена за *UCP1* и митохондријалну биогенезу [32]. *BAT* експримује знатне количине *UCP1*, протеина са унутрашње мембране митохондрија који раздваја оксидативну фосфорилацију од синтезе *cAMP*, што доводи до расипања енергије у топлоту [33]. Сигнал  $\beta$ -адренергичких рецептора путем *cAMP*-а, доводи до активације протеин-киназе А (*PKA*) и *p38* митогеном-активирани протеинске киназе (*MAPK*) [34]. На крају, ово резултира фосфорилацијом релевантних фактора транскрипције, укључујући и *CREB* (*cAMP-response element binding protein*) који контролише експресију гена укључених у активацију *BAT*-а, као што је пероксизомни пролифератором активирани рецептор  $\gamma$ -ко-активатор 1 $\alpha$  (*PGC-1  $\alpha$* ). *PRO-1  $\alpha$*  је транскрипциони кофактор који повећава митохондријалну биогенезу и индукује експресију *UCP1* [34].

## БЕЛИ, БЕЖ И БРАОН АДИПОЦИТИ

За сада су описана два различита типа браон адипоцита сваки различитог порекла. Класични браон адипоцит, који се налази на различитим анатомским локацијама у мишева, укључује интерскапуларне, периреналне и аксиларне *VAT* депое, и тзв. „беж“ адипоцит који се налази унутар *WAT*-а [35]. Индуковање ових беж масних ћелија у *WAT* се назива „браунизација“. Како код људи не постоје велики депои класичног *VAT*-а, атрактивно је идентификовати потенцијалне приступе да се стимулише формирање беж ћелија у *WAT*-у који деле функционалне карактеристике са класичним браон масним ћелијама. Битна разлика између ове две врсте ћелија је та што класични браон адипоцити конститутивно експримирају *UCP1*, док беж адипоцити то могу да чине само на одговарајуће стимулансе, као што је хладноћа, или преко стимулације  $\beta$ -адренергичких рецептора [36]. Повећана биогенеза беж масних ћелија може да допринесе повећању потрошње енергије, побољшању метаболичких параметара и побољшању толеранције на хладноћу. Беж ћелије су присутне у *WAT*-у. Када их има довољно, значајно повећавају потрошњу енергије те се сматра да доприносе смањењу телесне масти [37]. Код мишева, изложеност хладноћи и третман агонистима  $\beta$ -адренергичких рецептора повећава експресију гена за *UCP1* и митохондријалну биогенезу у *WAT*-у, што повећава и присутност беж масних ћелија у белом масном ткиву [38]. Беж-ћелије су углавном присутне у поткожном *WAT*-у. Адипоцити трансгених мишева специфичних за одређени ген (*PRDM16*) који су способни да индукују развој беж-адипоцита у супкутаном масном ткиву показују повећану потрошњу енергије и резистентни су на добијање у телесној маси и показују побољшање толеранције гликозе на дијети са већим садржајем масти (*HFD*) [39]. Остали стимуланси који могу да индукују адипогенезу беж-адипоцита укључују норадреналин, лактате, ирисин, фактор раста фибробласта (*FGF*) 21, *BMP* (коштани морфогенетски протеин) 4 и *BMP*7 [40, 41]. Беж-адипоцити настају из белих (тј унилокуларних и *UCP1* негативних) масних-ћелија, преко трансдиференцијације. Хипотеза о трансдиференцијацији се заснива на експериментима у глодара где је индукована беж адипогенеза и потом испитивана микроскопијом [42, 43, 44], па потом анализи на садржај ДНК и обележавањем бромодеооксиуридином [45, 46, 47] у *UCP1-Cre* мишева. Код њих је могуће трајно обележавање и праћење обележавања *UCP1+* ћелија и проналажење белих, беж и браон адипоцита [48]. Међутим, друге студије показују да беж-адипоцити могу да настану *de novo* из специфичних прекурсорних ћелија. Могуће је да трансдиференцијација и *de novo* адипогенеза могу да се јаве истовремено, можда у зависности од тога да ли су адипоцити имали претходну стимулацију за браонизацију

[48, 49]. Раније беж, дедиференцирани бели адипоцити, могу да буду у стању да доживе трансдиференцијацију у беж масне ћелије, док први су-срет са беж стимулансима доводи до *de novo* развоја. Алтернативно, пре-кодирани беж адипоцити могу постојати маскирани као бели адипоцити и могу да развију беж фенотип на одговарајуће стимулусе. Васкулатура може да буде један важан медијатор браонизације с обзиром на то да је *BAT* изузетно васкуларизовано како би могло да омогући брзо снабдевање кисеоником и хранљивим материјама и транспорт произведене топлоте [50]. У *WAT*-у, вежбање, давање агониста  $\beta 3$ -адренергичких рецептора или *PPAR $\gamma$*  лиганда као што је росиглитазон, не само да подстиче браонизацију већ повећава и ангиогенезу. За разлику од браонизације *WAT*-а, и бељење *BAT*-а се такође јавља. Денервација симпатикуса и прекомеран прилив енергије у гојазности доводи до тога да *BAT* акумулира липидне капљице, што води бељењу браон масног ткива [51, 52]. Ово је праћено смањењем васкуларизације, хипоксијом и дисфункцијом митохондрија. Бељен фенотип *BAT*-а у гојазности је предиктиван за смањену активност *BAT*-а и удружен са компликацијама као што је инсулинска резистенција [50]. Иако су механизми бељења *BAT*-а у великој мери непознати, *VEGF*-посредована васкуларизација изгледа да игра важну улогу; гојазност смањује експресију *VEGF*-а, а делеција *VEGF*-а у масном ткиву резултује бељењем *BAT*-а [50].

### АКТИВНОСТ БРАОН МАСНОГ ТКИВА, ГОЈАЗНОСТ И АТЕРОСКЛЕРОЗА

Већи део нашег садашњег знања о улози *BAT*-а у гојазности потиче из експерименталних испитивања на животињама, често укључујући генетски модификоване мишеве који су изложени различитим моделима гојазности. У овим студијама, смањена активност *BAT*-а је повезана са већим метаболичким дисфункцијама и повећањем гојазности, док је повећана активност *BAT*-а повезана са побољшаним метаболизмом. Активност *BAT*-а зависи од температуре животне средине и због тога, кућна температура има велике метаболичке последице. Мишеви смештени на собној температури (18–22 °C) су термички под стресом, што доводи до повећања метаболизма и активирања *BAT*-а да би одржали своју телесну температуру. Елиминација термалног стреса је постигнута у термонеутралним стамбеним условима од око 30 °C [41]. Занимљиви терапијски ефекат активирања *BAT*-а укључује смањење дислипидемије која је удружена са атеросклерозом. У једном од модела мишева који имају метаболизам липопротеина сличан хуманом, показано је да је активација *BAT*-а путем

стимулације  $\beta$ 3-адренергичких рецептора протективна против дијетом индиковане атеросклерозе [38]. Лечење  $\beta$ 3-адренергичким рецепторским агонистом смањује триглицериде у плазми и холестерол естре [38].

## БРАОН МАСНО ТКИВО И ГОЈАЗНОСТ КОД ЉУДИ

Сматрало се да је код људи *BAT* иницијално присутан само у новорођенчади, али је недавно детектовано да је присутно и код одраслих [29, 53, 54]. Симултаним снимањем позитрон-емисионом томографијом (ПЕТ) и рендген-компјутеризованом томографијом у масном ткиву одраслих особа су откривена места са повећаним преузимањем  $^{18}\text{F}$ -флуороредокси-глукозе (*FDG*) упијања. То указује да постоји метаболички активно ткиво, а његовом биопсијом је утврђено да се ради о браон адипоцитима [54]. Хладноћа код људи изазива повећано преузимање глукозе чак 12–15 пута, повећано преузимање масних киселина и веће активирање оксидативног метаболизма [54, 55]. Б-адренергички блокатор – пропранолол смањује преузимање *FDG*-а у депое *BAT*-а код људи [56]. Лечење мирабегроном, агонистом  $\beta$ 3-адренергичких рецептора који је одобрен за лечење прекомерно активне бешике, повећава метаболичку активност *BAT*-а, што се доказује повећаним преузимањем *FDG*-а у здравих мушких добровољаца [57]. Студије на људима које су поредиле експресије гена белих, беж и браон адипоцита, тврде да се *BAT* код одраслих људи углавном састоји од беж масних ћелија [58, 59, 60] док су други аутори открили маркере за класичне *BAT* код људи [61]. Због контроверзи о браон и беж маркерима, будуће студије ће бити потребне ради недвосмислене карактеризације *BAT*-а код људи. Способност беж-ћелија за прелазак у стање складиштења енергије и њеног расипања је интригантна, па су потребне студије које би објасниле како овај прекидач заиста функционише. Заједно са открићем *BAT*-а код одраслих људи *PET/CT* студијама, постало је јасно да присуство *BAT*-а, визуелизовано преко мерења преузимања глукозе (*FDG*) показује негативну корелацију са *BMI* и процентом телесне масти [29, 53]. Једна од већих студија је показала и да је функционално активно *BAT* више заступљено код жена [62, 63]. Интересантни су и недавно објављени подаци о томе да је хладноћом изазвано преузимање масних киселина у *BAT*-у слично у особа са типом 2 дијабетеса и у младих одраслих особа истих година старости. Закључци других студија базираних на мерењу преузимања *FDG*-а, изгледа да више одражавају инсулинску сензитивност *BAT*-а, а не и активност [63]. Повећана потрошња енергије услед стимулисања *BAT* активности постаје занимљива за контролу енергетске равнотеже у организму па и саме гојазности. Према неким резултатима, активност *BAT*-а се повећава у екстремно гојазних особа са

*BMI* већим од 42 када се мере (*PET/CT*) годину дана након баријатријске операције [64]. Такође, особе са више *BAT*-а имају ниже гликемије, а веће преузимање гликозе у *BAT*-у је повезано и са побољшањем хомеостазе гликозе и инсулинском сензитивношћу [65, 66]. Повећана активност супраклавикуларних депоа *BAT*-а у људи је у обрнутој корелацији са инфламацијом артерија и кардиоваскуларним ризиком [67]. Нема студија о утицају лекова за лечење гојазности на хуманом *BAT*-у, али има студија на мишевима у којима је показано да *BAT* посредује неке од ових терапија. Лекови који се код људи користе за лечење дислипидемије и хипергликемије, попут метформина, римонабанта, салсалата, као и активација *GLP1* рецептог агонисте, активирају *BAT* код мишева [23, 68, 69, 70].

## ТРАНСЛАЦИОНЕ ПРОМЕНЕ ОД МИШЕВА ДО ЉУДИ

Опсежне студије у моделима на мишевима су показале да постоји веза између *BAT*-а и гојазности и да имунски систем игра важну улогу у регулисању *BAT* активности и браонизацији *WAT*-а. Будућа истраживања треба да покажу да ли је то случај и код људи. Иако повећање енергетске потрошње активирањем *BAT*-а или изазивањем браонизације *WAT*-а спречава дијетом индуковану или генетску гојазност у мишева, ови модели се не могу увек применити на хуману популацију. Интерскапуларно класично *BAT* у мишева не регредира са годинама док одрасли људи не поседују овај класичан депо *BAT*. Друга тешкоћа у екстраполацији података са миша на човека је разлика у термонеутралној температури и активност *BAT*-а на собној температури (18–22 °C). Мишеви би у стамбеним објектима у свом термонеутралном стању (30 °C) могли да буду упоредиви са хуманом популацијом, али то није увек случај. Многе студије су показале да је активност *BAT*-а у људи термореспонзивна, и сугерисале су да је гојазност повезана са смањењем преузимања *FDG* у *BAT*, што може бити због инфламације. *BAT* активност у људи се углавном мери преузимањем *FDG*. Међутим, сигнал генерисан помоћу *FDG* у *PET/CT* студијама вероватно потцењује активности *BAT*-а пошто оно као гориво користи и глукозу и масне киселине [64, 71]. Сем тога, инсулинска резистенција смањује преузимање глукозе у *BAT*, док се апсорпција масних киселина и оксидативни капацитет не мењају [64]. Због тога се сматра да употреба масних киселина *FTNA* има предност у односу на употребу *FDG*-а [71]. Интересантно би било развити триглицериде као обележивач са означеним масним киселинама, пошто *BAT* помоћу *LPL*-а углавном преузима масне киселине добијене из триглицерида [72]. Осим алтернативних метода за квантитативно одређивање активности *BAT*-а, која не зависи од инсулинске сензитивности, веома



пожељно би било проналажење специфичних циркулишућих маркера за активирано хумано *WAT*. Занимљиво је да механизми браонизације *WAT*-а показују сличност међу различитим врстама. Мишеви имају велики капацитет браонизације, посебно на субкутаном *WAT*-у. Иако се капацитет за браонизацију и њен допринос потрошњи енергије у људи и даље истражује, студије подржавају сличан механизам. Излагање хладноћи пацијената са феохромоцитомом по 2 сата дневно током 6 недеља резултира смањењем телесне масти [3] и браонизацијом *WAT*-а, и доводи до повећања метаболизма [73]. Хормони, имунске ћелије или цитокини који индукују беж адипоците код мишева, а присутни су такође код људи, сугеришу да браонизација путем тих механизма може да се јави и код људи. На пример, Брестоф (*Brestoff*) и сар. потврђују присуство *ILC2s* у хуманом масном ткиву, и сугеришу да циркулишући *ILC2s*, еозинофили, тип 2 цитокини и *M2* макрофаги функционишу у браонизацији код људи [10].

## ХУМАНО БРАОН МАСНО ТКИВО: УЛОГА И ЕВОЛУЦИЈА

*WAT* је еволуирало као природни систем одбране против хипотермије код сисара, односно као адаптивни механизам у прилагођавању и истраживању хладнијих окружења [74]. Главне егзистенцијалне претње у току еволуције су поред хладноће биле ограничене залихе хране и инфекције [75]. Раније честе инфекције цревним глистама изазивају *M2* имуни одговор који је изгледа важан регулатор беж адипоцита [10]. Током миграције у хладнија подручја, и цревна глиста и домаћин би потенцијално могли да имају користи од веће браонизације *WAT*-а, што је водило и бољем опстанку домаћина у хладним климатским условима [76]. Имунитет и адаптација на хладноћу су према томе повезани. Осим тога, како се гладовање и инфекција догађају у исто време, секреција хемокина из масног ткива може да буде еволутивна предност. У борби против инфекције је користан онај генотип са већом количином масног ткива и он боље опстаје. Још једна адаптивна конзервативна особина је инсулинска резистенција индукована инфекцијом, што омогућава снабдевање имуних ћелија хранљивим састојцима [77]. Иако изгледа да је *WAT* изгубило део своје функције из еволутивних разлога, младе особе, а можда и одрасли, још увек могу да имају користи од овога. *WAT* учествује у клиренсу глукозе и масних киселина и још увек може да послужи као систем за пуферовање нутриената [64, 75]. Улога термогенезе у решавању стања прекомерне енергије је већ приказана у студији из 1979. године, током које је термогенеза индукована дијетом лимитирала пораст телесне масе након висококалоричног оброка [78].

## ТЕРАПИЈСКЕ МОГУЋНОСТИ СА КЛИНИЧКОГ АСПЕКТА

Атеросклероза и гојазност одавно су повезане кроз бројне опсервационе студије, као и у перцепцији јавности. Међутим, тек у последње две декаде слична патофизиологија ова два стања постаје актуелна. У основи и самих патолошких стања и њихових компликација је инфламаторна регулација. Експерименталне студије су показале неопходну улогу макрофага, Т-ћелија и бројних инфламаторних медијатора и путева у прогресији атеросклерозе и коморбидитета гојазности [2]. Схватање ових болести као инфламаторних процеса почиње да утиче на нашу клиничку праксу, од постављања дијагнозе и стратификације ризика до терапијских интервенција. Тренутно се у неким клиникама тестирају потенцијални лекови за примену у хуманој популацији који доводе до браонизације *WAT*-а [41]. Могућа мета ће бити  $\beta 3$ -адренергички рецептори, иако они нису специфични за браон адипоците и има их у разним органима. Нажалост, није показано ни да агонисти  $\beta$ -адренергичких рецептора имају значајне ефекте на енергетску равнотежу. Последња генерација агониста  $\beta$ -адренергичких рецептора – мирабегрон (одобрен за лечење прекомерно активне бешике) – повећавају метаболичку активност *BAT*-а што је показано повећаним преузимањем *FDG*-а код здравих мушких субјеката [57]. Код мишева, мирабегрон има антиинфламаторни ефекат [79]. Поред директног активирања браон масних ћелија или индуковања браонизације *WAT*-а помоћу агониста  $\beta 3$ -адренергичких рецептора, антиинфламаторни лекови могу да изазову и експанзију *BAT*-а и промовишу енергетску потрошњу, делујући као лек против гојазности (салсалат или амлексанокс) [41, 70]. Постоји још неколико лекова који имају висок потенцијал и за примену код људи као што су фактори који делују у каскади ниже од самих  $\beta 3$ -адренергичких рецептора попут *C/EPBb* и *PRDM16*. Они су интензивно проучавани на мишевима, и доказано је да могу да изазову диференцијацију беж и смећих адипоцита код мишева [41]. Осим лекова који циљају рецепторе, исхрана и прехранбене компоненте могу да представљају начин да се модулирају термогенеза и инфламација и да на тај начин буду алтернативна стратегија. Иако је познато да су браон, беж и бели адипоцити под утицајем глукозе и масних киселина, и даље постоје неке непознанице. Ми још увек не знамо да ли различите врсте дијететских масних киселина или угљених хидрата изазивају различите ефекте на термогенезу и инфламацију. Док засићене масне киселине промовишу настанак инфламације и штетне су за метаболичко здравље [80], *n-3* масне киселине су антиинфламаторне и имају корисне ефекте [81]. Даља истраживања треба да покажу да ли дијетне *n-3* масне киселине активирају *BAT* или промовишу браонизацију. Занимљив циљ ће бити *PPAR $\gamma$* ,

који је могуће активирати полинезасићеним масним киселинама и који ће можда имати улогу у беж и браон адипогенези преко активације M2 антиинфламаторних макрофага [82]. О специфичним угљеним хидратима и њиховом утицају на активацију БАТ-а, једва да се било шта зна. Пре скоро 30 година, показано је да угљени хидрати у исхрани повећавају промет норадреналина у срцу и / или у ВАТ-у код пацова, неvezано за тип угљеног хидрата (тј. фруктоза, сахароза, декстроза, кукурузни скроб) [83]. Новија истраживања се нису бавила ефектима појединих угљених хидрата на активацију ВАТ-а или браонизацију. Будућа истраживања можда расветле овај мање експониран аспект модулације термогенезе.

## ЗАКЉУЧАК

Неколико линија доказа указује да је масно ткиво не само складиште, већ и важан ендокрини орган. У том контексту, равнотежа између про и антиинфламаторних адипоцитокина критички регулише васкуларну хомеостазу и у физиолошким и у патофизиолошким стањима. Прекомерна тежина и гојазност одликује нефункционалним масним ткивом и, последично, превага проинфламаторних медијатора са свим њиховим штетним ефектима на васкуларне структуре. Супротно адипонектину, проинфламаторни адипоцитокени, као што су лептин и ресистин, изазивају дисфункцију ендотела и инфламаторне процесе који су одговорни за вулнерабилност и прогресију атеросклеротичног плака. Због тога се многи адипоцитокени испитују као могући биомаркери кардиоваскуларног ризика, али њихова улога још увек није јасно дефинисана. Сем тога и периваскуларно масно ткиво се недавно појавило као критични модулатор атеросклеротских процеса, због блиске интеракције са васкуларним ткивом [84]. У току је откривање нових адипоцитокина као и разјашњење комплексне патофизиолошке улоге различитих складишта масног ткива (белог и браон масног ткива). Превелики унос енергије доводи до повећаног складиштења липида и у белом и браон масном ткиву, што доводи до оштећења њихове функције. Имуне ћелије и сигнали WAT-а и BAT-а су неопходне за хомеостазу ткива. Оне доприносе уласку липида који се налазе у белим масним ћелијама и на високој стопи оксидације у браон и беж масном ткиву. Имуне ћелије, укључујући еозинофиле и алтернативно активирани макрофаге, имају регулаторну улогу у метаболичкој хомеостази како WAT-а тако и BAT-а. Бројна истраживања се баве идентификацијом прецизних имунолошких актера. Имунолошки процеси представљају интригантан терапијски циљ - смањење добијања на телесној маси повећањем потрошње енергије. Број имуних ћелија у нормално ухрањених особа као и у BAT гојазних је много

мањи него у *WAT*. То указује да су *BAT* резистентније на инфламацију изазвану дијетом, али код позитивног енергетског баланса инфламација се ипак дешава и у *BAT*-у. Велики значај би имала идентификација метаболичке повезаности између имуних ћелија и браон, беж и белих адипоцита и редоследа догађаја током развоја гојазности. Важна питања која треба решити се односе на детектовање регулаторних ефекторних молекула које секретују браон адипоцити (или беж или бели адипоцити који би да постану беж): да би привукли или регулисали имуне ћелије? Како је *BAT* активност регулисана у гојазности? Која је улога симпатичког нервног система? И како се мења активност *BAT*-а током старења? На крају, присуство *BAT*-а код одраслих људи и њихово потенцијално активирање или индуковање преласка беж масних ћелија у *WAT* је занимљиво за лечење или чак спречавање поремећаја који су повезани са гојазношћу. Хладноћа је још увек далеко најјачи симпатички сигнал за активирање *BAT*-а. Међутим, део опсежних истраживања је трагање за идентификовањем биохемијских и имунолошких путева који су одговорни за активацију *BAT*-а, а да то није пролонгирано излагање хладноћи. Циљ је да се нађе начин повећања активности *BAT*-а и промене енергетског метаболизма утицајем на имунолошке одговоре. Разумевање ових сложених интеракција ће можда да допринесе дефинисању нових потенцијалних биомаркера кардиоваскуларног и потенцијалних терапеутских мета.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H et al. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *NEJM* 2010; 363:2211–2219.
- [2] Rocha V Z, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6, 399–409.
- [3] Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kayahara T, Kameya T, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Invest* 2013; 123:3404–3408.
- [4] Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, Goh YPS, Mwangi J, David T, Mukundan L, Brombacher F et al. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature* 2011; 480:104–108.
- [5] Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *Clin Invest* 2011; 121:2111–2117.
- [6] Sumarac-Dumanovic M, Stevanovic D, Ljubic A, Jorga J, Simic M, Stamenkovic-Pejkovic D, Starcevic V, Trajkovic V, Micic D. Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33:151–156.

- [7] Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Rev Immun* 2011; 11:85–97.
- [8] Chawla A, Nguyen KD, Goh YPS. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nature Rev Immun* 2011; 11:738–749.
- [9] Hotamisligil G, Shargill N, Spiegelman B. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259:87–91.
- [10] Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory Mechanisms in Obesity. *Ann Rev Immun* 2011; 29:415–445.
- [11] Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, Stine RR, Monticelli LA, Sonnenberg GF et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. *Nature* 2015; 519:242–246.
- [12] Talukdar S, Oh DY, Bandyopadhyay G, Li D, Xu J, McNelis J, Lu M, Li P, Yan Q, Zhu Y, Ofrecio J, Lin M, Brenner MB, Olefsky JM. Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nature Med* 2012; 18:1407–1412.
- [13] Wu D, Molofsky AB, Liang H-E, Ricardo-Gonzalez RR, Jouihan HA, Bando JK, Chawla A, Locksley RM. Eosinophils Sustain Adipose Alternatively Activated Macrophages Associated with Glucose Homeostasis. *Science* 2011; 332:243–247.
- [14] Duffaut C, Zakaroff-Girard A, Bourlier V, Decaunes P, Maumus M, Chiotasso P, Sengenès C, Lafontan M, Galitzky J, Bouloumié A. Interplay Between Human Adipocytes and T Lymphocytes in Obesity: CCL20 as an Adipochemokine and T Lymphocytes as Lipogenic Modulators. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2009; 29:1608–1614.
- [15] Chatzigeorgiou A, Karalis KP, Bornstein SR, Chavakis T. Lymphocytes in obesity related adipose tissue inflammation. *Diabetologia* 2012; 55:2583–2592.
- [16] Winer S, Winer DA. The adaptive immune system as a fundamental regulator of adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Immun Cell Biol* 2012; 90:755–762.
- [17] Liu J, Divoux A, Sun J, Zhang J, Clement K, Glickman JN, Sukhova GK, Wolters PJ, Du J, Gorgun CZ, Doria A, Libby P, Blumberg RS, Kahn BB, Hotamisligil GS, Shi G-P. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nature Med* 2009; 15:940–945.
- [18] Tian Xiao Y, Ganeshan K, Hong C, Nguyen Khoa D, Qiu Y, Kim J, Tangirala Rajendra K, Tononoz P, Chawla A. Thermoneutral Housing Accelerates Metabolic Inflammation to Potentiate Atherosclerosis but Not Insulin Resistance. *Cell Metabol* 2016; 23:165–178.
- [19] Stemmer K, Kotzbeck P, Zani F, Bauer M, Neff C, Muller TD, Pfluger PT, Seeley RJ, Divanovic S. Thermoneutral housing is a critical factor for immune function and diet-induced obesity in C57BL/6 nude mice. *Int Obes* 2015; 39:791–797.
- [20] Orozco-Solis R, Aguilar-Arnal L, Murakami M, Peruquetti R, Ramadori G, Coppari R, Sassone-Corsi P. The Circadian Clock in the Ventromedial Hypothalamus Controls Cyclic Energy Expenditure. *Cell Metab* 2016; 23:467–478.
- [21] Martínez de Morentin Pablo B, González-García I, Martins L, Lage R, Fernández-Mallo D, Martínez-Sánchez N, Ruiz-Pino F, Liu J, Morgan Donald A, Pinilla L,

- Gallego R, Saha Asish K, Kalsbeek A, Fliers E, Bisschop Peter H, Diéguez C, Nogueiras R, Rahmouni K, Tena-Sempere M, López M. Estradiol Regulates Brown Adipose Tissue Thermogenesis via Hypothalamic AMPK. *Cell Metab* 2014; 20:41–53.
- [22] Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong Eric A, Gill S, Leblanc M, Chaix A, Joens M, Fitzpatrick James AJ, Ellisman Mark H, Panda S. Time-Restricted Feeding without Reducing Caloric Intake Prevents Metabolic Diseases in Mice Fed a High-Fat Diet. *Cell Metab* 2012; 15:848–860.
- [23] Kooijman S, Wang Y, Parlevliet ET, Boon MR, Edelschaap D, Snaterse G, Pijl H, Romijn JA, Rensen PCN. Central GLP-1 receptor signalling accelerates plasma clearance of triacylglycerol and glucose by activating brown adipose tissue in mice. *Diabetologia* 2015; 58:2637–2646.
- [24] Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, Senra A, Herranz D, Villarroya F, Serrano M, Fernø J, Salvador J, Escalada J, Dieguez C, Lopez M, Frühbeck G, Nogueiras R. GLP-1 Agonism Stimulates Brown Adipose Tissue Thermogenesis and Browning Through Hypothalamic AMPK. *Diabetes* 2014; 63:3346.
- [25] Lee YS, Park MS, Choung JS, Kim SS, Oh HH, Choi CS, Ha SY, Kang Y, Kim Y, Jun HS. Glucagon-like peptide-1 inhibits adipose tissue macrophage infiltration and inflammation in an obese mouse model of diabetes. *Diabetologia* 2012; 55:2456–2468.
- [26] Wang Y, Parlevliet ET, Geerling JJ, van der Tuin SJL, Zhang H, Bieghs V, Jawad AHM, Shiri-Sverdlov R, Bot I, de Jager SCA, Havekes LM, Romijn JA, Willems van Dijk K, Rensen PCN. Exendin-4 decreases liver inflammation and atherosclerosis development simultaneously by reducing macrophage infiltration. *British J Pharmacol* 2014; 171:723–734.
- [27] Rogers NH, Perfield JW, Strissel KJ, Obin MS, Greenberg AS. Reduced Energy Expenditure and Increased Inflammation Are Early Events in the Development of Ovariectomy-Induced Obesity. *Endocrinology* 2009; 150:2161–2168.
- [28] Warwick PM, Busby R. Influence of mild cold on 24 h energy expenditure in 'normally' clothed adults. *Brit J Nutr* 1990; 63:481–488.
- [29] van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommelrig JW, Smulders NM, Drossaerts JMAFL, Kemerink GJ, Bouvy ND, Schrauwen P, Teule GJJ. Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men. *N Engl Med* 2009; 360:1500–1508.
- [30] de Jong JMA, Larsson O, Cannon B, Nedergaard J. A stringent validation of mouse adipose tissue identity markers. *Am J Physiol – Endocrinology And Metabolism* 2015; 308:E1085.
- [31] Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ. Central control of thermogenesis in mammals. *Exp Physiol* 2008; 93:773–797.
- [32] Lowell BB, Spiegelman BM. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature* 2000; 404:652–660.
- [33] Cannon B, Nedergaard J. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiol Rev* 2004; 84:277–359.
- [34] Lidell ME, Enerback S. Brown adipose tissue - a new role in humans? *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6:319–325.

- [35] Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, Walden TB, Lassmann T, Petrovic N, Hamilton DL, Gimeno RE, Wahlestedt C, Baar K, Nedergaard J, Cannon B. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Nat Acad Sci* 2007; 104:4401–4406.
- [36] Liu W, Shan T, Yang X, Liang S, Zhang P, Liu Y, Liu X, Kuang S. A heterogeneous lineage origin underlies the phenotypic and molecular differences of white and beige adipocytes. *J Cell Sci* 2013; 126:3527–3532.
- [37] Yoneshiro T, Saito M. Activation and recruitment of brown adipose tissue as antiobesity regimens in humans. *Ann Med* 2014;1–9.
- [38] Berbée JFP, Boon MR, Khedoe PPSJ, Bartelt A, Schlein C, Worthmann A, Kooijman S, Hoeke G, Mol IM, John C, Jung C, Vazirpanah N, Brouwers LPJ, Gordts PLSM, Esko JD, Hiemstra PS, Havekes LM, Scheja L, Heeren J, Rensen PCN. Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development. *Nat Commun* 2015; 6.
- [39] Seale P, Conroe HM, Estall J, Kajimura S, Frontini A, Ishibashi J, Cohen P, Cinti S, Spiegelman BM. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *J Clin Invest* 2011; 121:96–105.
- [40] Fisher fM, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F, Wu J, Kharitonkov A, Flier JS, Maratos-Flier E, Spiegelman BM. FGF21 regulates PGC-1 $\alpha$  and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes & Development* 2012; 26:271–281.
- [41] Van den Berg SM, van Dam AD, Rensen PCN, de Winther MPJ, Lutgens E. Immune modulation of brown(ing) adipose tissue in obesity. *Endocrine Reviews* 2016. DOI: 10.1210/er.2016–1066.
- [42] Granneman JG, Li P, Zhu Z, Lu Y. Metabolic and cellular plasticity in white adipose tissue I: effects of  $\beta$ 3-adrenergic receptor activation. *Am J Physiol – Endocrinol Metab* 2005; 289:E608–E616.
- [43] Barbatelli G, Murano I, Madsen L, Hao Q, Jimenez M, Kristiansen K, Giacobino JP, De Matteis R, Cinti S. The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 2010; 298:E1244–E1253.
- [44] Cinti S. Adipocyte differentiation and transdifferentiation: Plasticity of the adipose organ. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:823–835.
- [45] Himms-Hagen J, Melnyk A, Zingaretti MC, Ceresi E, Barbatelli G, Cinti S. Multilocular fat cells in WAT of CL-316243-treated rats derive directly from white adipocytes. *Am J Physiol - Cell Physiol* 2000; 279:C670–C681.
- [46] Lee Y-H, Petkova Anelia P, Mottillo Emilio P, Granneman James G. In Vivo Identification of Bipotential Adipocyte Progenitors Recruited by  $\beta$ 3-Adrenoceptor Activation and High-Fat Feeding. *Cell Metab* 2012; 15:480–491.
- [47] Lee Y-H, Petkova AP, Konkar AA, Granneman JG. Cellular origins of cold-induced brown adipocytes in adult mice. *The FASEB Journal* 2015; 29:286–299.
- [48] Rosenwald M, Perdikari A, Rüllicke T, Wolfrum C. Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. *Nat Cell Biol* 2013; 15:659–667.

- [49] Wang W, Kissig M, Rajakumari S, Huang L, Lim H-w, Won K-J, Seale P. Ebf2 is a selective marker of brown and beige adipogenic precursor cells. *PNAS* 2014; 111:14466–14471.
- [50] Shimizu I, Aprahamian T, Kikuchi R, Shimizu A, Papanicolaou KN, MacLaughlan S, Maruyama S, Walsh K. Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity. *The J Clin Invest* 2014; 124:2099–2112.
- [51] Hung C-M, Calejman Camila M, Sanchez-Gurmaches J, Li H, Clish Clary B, Hettmer S, Wagers Amy J, Guertin David A. Rictor/mTORC2 Loss in the Myf5 Lineage Reprograms Brown Fat Metabolism and Protects Mice against Obesity and Metabolic Disease. *Cell Reports* 2014; 8:256–271.
- [52] Kooijman S, van den Berg R, Ramkisoensing A, Boon MR, Kuipers EN, Loef M, Zonneveld TCM, Lucassen EA, Sips HCM, Chatzisprou IA, Houtkooper RH, Meijer JH, Coomans CP, Biermasz NR, Rensen PCN. Prolonged daily light exposure increases body fat mass through attenuation of brown adipose tissue activity. *PNAS* 2015; 112:6748–6753.
- [53] Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T, Nio-Kobayashi J, Iwanaga T, Miyagawa M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y, Tsujisaki M. High Incidence of Metabolically Active Brown Adipose Tissue in Healthy Adult Humans: Effects of Cold Exposure and Adiposity. *Diabetes* 2009; 58:1526–1531.
- [54] Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, Taittonen M, Laine J, Savisto N-J, Enerbäck S, Nuutila P. Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults. *NEJM* 2009; 360:1518–1525.
- [55] Ouellet V, Labbé SM, Blondin DP, Phoenix S, Guérin B, Haman F, Turcotte EE, Richard D, Carpentier AC. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *The Journal of Clinical Investigation* 2012; 122:545–552.
- [56] Parysow O, Mollerach AM, Jager V, Racioppi S, Roman JS, Gerbaudo VH. Low-Dose Oral Propranolol Could Reduce Brown Adipose Tissue F-18 FDG Uptake in Patients Undergoing PET Scans. *Clin Nucl Med* 2007; 32:351–357.
- [57] Cypess AM, Weiner LS, Roberts-Toler C, Elia EF, Kessler SH, Kahn PA, English J, Chatman K, Trauger SA, Doria A, Kolodny GM. Activation of Human Brown Adipose Tissue by a  $\beta$ 3-Adrenergic Receptor Agonist. *Cell Metab* 2015; 21:33–38.
- [58] Xue R, Lynes MD, Dreyfuss JM, Shamsi F, Schulz TJ, Zhang H, Huang TL, Townsend KL, Li Y, Takahashi H, Weiner LS, White AP, Lynes MS, Rubin LL, Goodyear LJ, Cypess AM, Tseng Y-H. Clonal analyses and gene profiling identify genetic biomarkers of the thermogenic potential of human brown and white preadipocytes. *Nat Med* 2015; 21:760–768.
- [59] Shinoda K, Luijten IHN, Hasegawa Y, Hong H, Sonne SB, Kim M, Xue R, Chondronikola M, Cypess AM, Tseng Y-H, Nedergaard J, Sidossis LS, Kajimura S. Genetic and functional characterization of clonally derived adult human brown adipocytes. *Nat Med* 2015; 21:389–394.
- [60] Wu J, Boström P, Sparks Lauren M, Ye L, Choi Jang H, Giang A-H, Khandekar M, Virtanen Kirsi A, Nuutila P, Schaart G, Huang K, Tu H, van Marken Lichtenbelt Wouter D, Hoeks J, Enerbäck S, Schrauwen P, Spiegelman Bruce M. Beige



- Adipocytes Are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human. *Cell* 2012; 150:366–376
- [61] Cypess AM, White AP, Vernochet C, Schulz TJ, Xue R, Sass CA, Huang TL, Roberts-Toler C, Weiner LS, Sze C, Chacko AT, Deschamps LN, Herder LM, Truchan N, Glasgow AL, Holman AR, Gavrilu A, Hasselgren P-O, Mori MA, Molla M, Tseng Y-H. Anatomical localization, gene expression profiling and functional characterization of adult human neck brown fat. *Nat Med* 2013; 19:635–639.
- [62] Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng Y-H, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR. Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *NEJM* 2009; 360:1509–1517.
- [63] Blondin DP, Labbé SM, Noll C, Kunach M, Phoenix S, Guérin B, Turcotte ÉE, Haman F, Richard D, Carpentier AC. Selective Impairment of Glucose but Not Fatty Acid or Oxidative Metabolism in Brown Adipose Tissue of Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2015; 64:2388.
- [64] Vijgen G, Bouvy N, Teule G, Brans B, Hoeks J, Schrauwen P, van Marken Lichtenbelt W. Increase in Brown Adipose Tissue Activity after Weight Loss in Morbidly Obese Subjects. *J Clin Endocrinol Metabol* 2012; 97:E1229–E1233.
- [65] Chondronikola M, Volpi E, Børsheim E, Porter C, Annamalai P, Enerbäck S, Lidell ME, Saraf MK, Labbe SM, Hurren NM, Yfanti C, Chao T, Andersen CR, Cesani F, Hawkins H, Sidossis LS. Brown Adipose Tissue Improves Whole-Body Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity in Humans. *Diabetes* 2014; 63:4089–4099.
- [66] Lee P, Smith S, Linderman J, Courville AB, Brychta RJ, Dieckmann W, Werner CD, Chen KY, Celi FS. Temperature-Acclimated Brown Adipose Tissue Modulates Insulin Sensitivity in Humans. *Diabetes* 2014; 63:3686–3698.
- [67] Takx R, Ishai A, Truong QA, MacNabb MH, Scherrer-Crosbie M, Tawakol A. Supraclavicular Brown adipose tissue FDG uptake and cardiovascular disease. *J Nucl Med* 2016; 57:1221–1225.
- [68] Geerling JJ, Boon MR, van der Zon GC, van den Berg SAA, van den Hoek AM, Lombès M, Princen HMG, Havekes LM, Rensen PCN, Guigas B. Metformin Lowers Plasma Triglycerides by Promoting VLDL-Triglyceride Clearance by Brown Adipose Tissue in Mice. *Diabetes* 2014; 63:880–891.
- [69] Hanssen MJW, Wierds R, Hoeks J, Gemmink A, Brans B, Mottaghy FM, Schrauwen P, van Marken Lichtenbelt WD. Glucose uptake in human brown adipose tissue is impaired upon fasting-induced insulin resistance. *Diabetologia* 2015; 58:586–595.
- [70] van Dam AD, Nahon KJ, Kooijman S, van den Berg SM, Kanhai AA, Kikuchi T, Heemskerk MM, van Harmelen V, Lombès M, van den Hoek AM, de Winther MPJ, Lutgens E, Guigas B, Rensen PCN, Boon MR. Salsalate Activates Brown Adipose Tissue in Mice. *Diabetes* 2015; 64:1544–1554.
- [71] Schilperoort M, Hoeke G, Kooijman S, Rensen PCN. Relevance of lipid metabolism for brown fat visualization and quantification. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27:242–248.

- [72] Hoeke G, Kooijman S, Boon MR, Rensen PCN, Berbée JFP. Role of brown fat in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Circul Res* 2016; 118:173–182.
- [73] Frontini A, Vitali A, Perugini J, Murano I, Romiti C, Ricquier D, Guerrieri M, Cinti S. White-to-brown transdifferentiation of omental adipocytes in patients affected by pheochromocytoma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Mol Cell Biol Lipids* 2013; 1831:950–959.
- [74] Sidossis L, Kajimura S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2015; 125:478–486.
- [75] Lee P, Bova R, Schofield L, Bryant W, Dieckmann W, Slattery A, Govendir Matt A, Emmett L, Greenfield Jerry R. Brown Adipose Tissue Exhibits a Glucose-Responsive Thermogenic Biorhythm in Humans. *Cell Metab* 2016; 23:602–609.
- [76] Guigas B, Molofsky AB. A worm of one's own: how helminths modulate host adipose tissue function and metabolism. *Trends in Parasitology* 2015; 31:435–441.
- [77] Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic Actions of Insulin Resistance and Inflammation in Metabolic Homeostasis. *Science* 2013; 339:172–177.
- [78] Rothwell NJ, Stock MJ. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature* 1979; 281:31–35.
- [79] Roberts-Toler C, O'Neill BT, Cypess AM. Diet-induced obesity causes insulin resistance in mouse brown adipose tissue. *Obesity* 2015; 23:1765–1770.
- [80] Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116:3015–3025.
- [81] Lee JY, Plakidas A, Lee WH, Heikkinen A, Chanmugam P, Bray G, Hwang DH. Differential modulation of Toll-like receptors by fatty acids: preferential inhibition by n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 2003; 44:479–486.
- [82] Varga T, Czimmerer Z, Nagy L. PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta* 2011; 1812:1007–1022.
- [83] Walgren MC, Young JB, Kaufman LN, Landsberg L. The effects of various carbohydrates on sympathetic activity in heart and interscapular brown adipose tissue of the rat. *Metabolism* 1987; 36:585–594.
- [84] Liberale L, Bonaventura A, Vecchiè A, Matteo C, Dallegri F, Montecucco F, Carbone F. The Role of Adipocytokines in Coronary Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(2):10.

*Mirjana Šumarac-Dumanović*

THE LINK BETWEEN SUBCLINICAL  
ATHEROSCLEROSIS AND INFLAMMATION IN OBESITY

S u m m a r y

Obesity is associated with a variety of diseases such as type 2 diabetes, atherosclerosis, cardiovascular diseases and certain cancers, and may also be responsible for high rates of morbidity and mortality. Understanding the pathophysiology of atherogenesis has grown significantly over the last few decades. While previously thought that atherosclerosis is a lipid storage disease, it is now recognized as a subacute inflammatory condition of the vessel wall, which is characterized by infiltration of macrophages and T cells. Pathogenetic mechanisms in obesity and in the development of comorbidities that accompany obesity exhibit many of the characteristics of inflammatory processes that exist in atherosclerosis. A key role in the pathogenesis of obesity could play the immune system. Despite identifying many critical players in these processes and finding new therapeutic modalities in the fight against obesity, treatment of obesity is still a great challenge and mostly with not-so-successful outcomes. Hence the talk and explore similarities and links between obesity and atherosclerosis exist in order to treat and prevent both conditions. Interestingly, recent studies have shown that activation of beige or brown adipocytes, and, consequently, increase in energy consumption can reduce the mass of fat tissue in the body and potentially reduce the inflammation of body fat. There is growing evidence that the function of brown and beige fat tissue is regulated by immune processes. The current strategy is to increase the energy consumption of brown adipose tissue (BAT) in order to reduce excessive energy depots in obesity. Interventions in immune pathways could precede the development of new strategies to increase the activity of brown and beige adipose tissue as a therapeutic target for obesity.

*Key words:* obesity, atherosclerosis, inflammation, white adipose tissue, brown adipose tissue