

INFAMAȚIA SISTEMICĂ CRONICĂ ȘI MECANISMELE DE DECLANȘARE A PROCESELOR PARAMETABOLICE

CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION AND THE TRIGGERING MECHANISMS OF PARAMETABOLIC PROCESSES

Ion MEREUȚĂ, ORCID: 0000-0002-9711-5351

Anatolie BACIU, ORCID: 0000-0003-1966-4176

Lilia POLEACOVA, ORCID: 0000-0001-8212-096X

Vasile FEDAȘ, ORCID: 0000-0003-2129-6413

*Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al Universității de Stat din Moldova,
Chișinău, Republica Moldova*

CZU: 616-002.2-056.25

e-mail: ion.mereuta@usmf.md

e-mail: anatolikbacio@gmail.com

e-mail: bostan-lilia@mail.ru

e-mail: vasilefedash@gmail.com

The paper discusses the mechanisms of the primary occurrence of obesity through the activation of the pro-inflammatory system, which ultimately lead to the occurrence of meta-inflammation. The study of immunometabolism includes two main aspects: 1) the effects of the immune system on organs and tissues through the control of systemic metabolism; 2) the influence of the metabolic state of the bioenergetic organism through immune cells.

Obesity as a heterogeneous multifactorial chronic disease is characterized by a wide prevalence, progressive increase in morbidity, high cardiometabolic risk. Central and peripheral obesity with insulin resistance (IR) is closely associated with type II DM. Several mechanisms are involved in the genesis of impaired insulin sensitivity: lipotoxicity, glucotoxicity, endoplasmic reticulum stress (degradation of damaged proteins in the cell), mitochondrial dysfunction, oxidative stress and chronic inflammation in metabolically active tissues (adipose tissue, intestines, muscles, pancreas, liver).

Cuvinte-cheie: *macrofagi, metainflamație, obezitate, risc metabolic, rezistență la insulină.*

Obezitatea, ca o boală cronică multifactorială eterogenă, este caracterizată printr-o amplă prevalență, creștere progresivă a morbidității, risc cardiometabolic ridicat. Obezitatea centrală și periferică cu rezistență la insulină (IR) este strâns asociată cu DZ tip II. În geneza sensibilității afectate la insulină, sunt implicate mai multe mecanisme: lipotoxicitatea, glucotoxicitatea, stresul reticulului endoplasmatic (degradarea proteinelor deteriorate în celulă), disfuncția mitocondrială, stresul oxidativ și inflamația cronică în țesuturile active metabolic (țesut adipos, intestine, mușchi, pancreas, ficat) [1].

Toate aceste mecanisme sunt inerente obezității. Relația dintre inflamația cronică a țesutului adipos și sensibilitatea la insulină, afectată pentru prima dată, a fost relatată de

A. Matsumori și colab. în 2022, care au constatat, că în obezitate, adipocitele produc o cantitate în exces de TNF α -adipocitokină asociată cu cașexie în cancer, iar neutralizarea α -TNF reduce IR. Acum este stabilit că obezitatea caracterizată prin afectarea imunității înăscute și dobândite, centrală și periferică produce metainflamația [2].

Spre deosebire de simptomele clasice de inflamație acută, cunoscute încă din lucrările lui Celsus și Galen roșeață (rubor), edem (tumor), febră (color), durere (dolor), disfuncție (functio laesa), meta-inflamația legată de obezitate, are o serie de caracteristici specifice: 1) ea este de natură metabolică, deoarece se induce în principal de nutrienți și afectează metabolismul țesuturilor; 2) este asociată cu supraexpresia moderată a mediatorilor proinflamatori, de exemplu: ea poate fi latentă, subacută, de nivel scăzut; 3) însoțește modificarea structurii țesuturilor metabolice, favorizând infiltrarea celulelor imune; 4) este cronică și nu are rezoluție spontană - reacțiile inflamatorii în metabolismul țesuturilor și celulelor imune se stimulează reciproc. Declanșatorii cheie ai metainflamației în obezitate sunt hipoxia celulară, mecanică, stresul adipocitelor, excesul de conținut de acizi liberi grași și lipopolizaharide [3].

În plus, față de rolul principal, prin stocul energetic sub formă de trigliceride (TG) și mobilizarea acizilor grași liberi, țesutul adipos asigură reglarea homeostaziei imune. Adipocite albe constituie 90% din volumul țesutului adipos și până la 20-40% din numărul tuturor celulelor sale. Adipocitele produc aproximativ 600 de adipokine – substanțe biologic active care acționează pe baza efectelor paracrine, autocrine sau endocrine și care comunică cu sistemul nervos central, inimă, țesut muscular, vase sanguine, pancreasul endocrin și exocrin, alte organe și țesuturi. Adipokinele includ citokine clasice, chemokine, proteine ale sistemului alternativ al complementului; proteine care reglează homeostazia vasculară, angiogeneza, tensiunea arterială, metabolismul lipidic și al carbohidraților. Stromal, complexul vascular este reprezentat de pre-adipocite, fibroblaști, celule endoteliale și mușchi netezi, precum și celule ale sistemului imunitar - macrofagi, limfocite, celule dendritice, eozinofile, mastocite. Celulele stromale sunt implicate în menținerea homeostaziei țesutului adipos prin reglarea formării capilarelor, formarea unui complex extracelular, precum și producerea de citokine și hormoni [4, 5].

Macrofagii sunt cea mai mare populație de celule imunitare din țesutul adipos. În stare stabilă ei reprezintă 5-10% din totalul leucocitelor (macrofagi rezidenți), iar în obezitate numărul lor crește atingând până la 50% datorită recrutării din patul vascular (recrutarea macrofagilor).

În funcție de expresia markerilor de suprafață și de profilul citokinei, ei sunt împărțiți în 2 tipuri. Macrofagii M2, activați alternativ, sunt caracterizați prin expresia receptorilor de manoză implicați în fagocitoză (CD206) și galactoză-C-lectină de tip 1 (MGL1), precum și citokine antiinflamatorii, cum ar fi interleukina-10 (IL-10) și factorul de creștere transformator- β (TGF- β). Macrofagii M1, activați clasic, exprimă CD11c și produc citokine proinflamatorii IL-6, α -TNF, etc. Cu un echilibru energetic pozitiv, expansiunea firească a țesutului adipos se dezvoltă în principal prin recrutare și diferențiere cu formarea de noi celule progenitoare adipocitare, care promovează formarea fenotipu-

lui de obezitate hiperplazică, sensibilă la insulină [6, 7]. Patul vascular este o sursă de tulpină mezenchimală și de celule, care sunt recrutate de țesutul adipos, el transformându-le în pre-adipocite. Pe măsură ce organismul are nevoie, pre-adipocitele sunt incluse în programul adipogenezei.

Având în vedere rolul dominant în procesul de depozitare și furnizare pentru organism, materialul lipidic necesită o livrare garantată de oxigen și nutrienți. Respectiv, punerea în aplicare a funcțiilor țesutului adipos depinde direct de starea vaselor ei. Matricea extracelulară (ECM) este prezentă în toate țesuturile corpului, oferindu-le siguranță arhitectonică, morfogeneză și procesele de diferențiere a acestora. ECM, reprezentată în principal de colagen, fibronectină și proteoglicani (biglican, decorin), se adaptează constant la modificările dinamice ale volumului adipocitelor. VKM servește ca un rezervor pentru factorii de creștere secretați de țesutul adipos, citokine și proteaze, a căror disponibilitate este esențială pentru integrarea structurală a adipocitelor și procesele de adipogeneză [8]. Sub influența adipokinelor antiinflamatoare (adiponectină, factorul de creștere a fibroblaștilor-21, IL-33), celulele limfoide congenitale (ILC2) care produc IL-5, sunt activate de IL-13. Aceste molecule, la rândul lor, stimulează producerea de IL-4 de către eozinofile și recrutarea de macrofagi rezidenți, precum și creșterea numărului de adipocite termogenice bej. Macrofagele rezidente (fenotip M2) au o contribuție importantă în procesul de angiogeneză și modificarea componentelor ECM, limitându-le elasticitatea. În primele etape de creștere a greutateii corporale, procesele inflamatorii asigură adaptarea celulelor la un exces de nutrienți, prevenirea hipoxiei, fluxului excesiv de lipide în țesuturile slabe și dezvoltarea IR [9].

Trebuie remarcat că, în obezitate, țesutul adipos suferă și o remodelare patologică. Încălcarea adipogenezei duce la formarea obezității hipertrofice și producerea adipocitelor hipertrofiate cu un număr mare de citokine, inclusiv TNF α , IL-6, IL-8, proteina chemoatractantă monocitară-1 (proteina chimioatractantă monocitară-1, MCP-1), proteina C-reactivă (CRP), etc. Hipertrofia adipocitelor combinată cu scăderea vascularizării țesutului adipos (ca consecință a angiogenezei imperfecte) contribuie la dezvoltarea hipoxiei severe. Cercetările arată o relație strânsă între o scădere a presiunii parțiale a oxigenului și nivelul inhibitorului activator al plasminogenului-1, IL-6 și a leptinei. Hipoxia este un declanșator al morții adipocitelor prin necroză ischemică și apoptoză. La rândul său, aceasta stimulează infiltrarea țesutului adipos de către macrofagii recruți și activați (fenotip M1) [10]. Macrofagii formează structuri asemănătoare coroanei în jurul adipocitelor moarte. Fiecare kilogram de grăsime în exces duce la o acumulare de până la 30 de milioane de macrofagi; la fel crește brusc și producerea de citokine proinflamatorii [11]. Polarizarea laterală a macrofagilor prin predominarea fenotipului proinflamator M1 perturbă în cele din urmă semnalizarea insulinei [12].

Celulele imune nespecifice contribuie, de asemenea, la dezvoltarea inflamației. Proporția de celule limfoide constituie până la 10% din fracțiunea stromală – celule T, celule B, celule naturale ucigașe (NK), celule limfoide congenitale de 2 tipuri. S-a descoperit, că limfocitele T și B fac parte din structurile asemănătoare coroanei, care în-

conjoară adipocitele moarte. Acumularea de celule T CD8+ și celule B în țesutul adipos crește conținutul de factori proinflamatorii și imunoglobuline G [9].

În funcție de condiții, celulele progenitoare adipocitelor pot schimba programul de diferențiere de la adipogeneză la fibrogeneză. Receptorii Toll-like (TLR, din engleză Toll-like receptors, din germană toll - minunat), care fac parte din membrana celulară a macrofagelor, leucocitelor, celulelor epiteliale, joacă un rol important în cooperarea răspunsului imun și homeostaziei metabolice. La om, au fost identificate 10 specii de TLR, printre care proprietățile TLR-4 au fost studiate în detaliu. În special, s-a stabilit că activarea lor de către lipopolizaharide și alți factori proinflamatori stimulează fibrogeneza.

Proliferarea fibroblastelor duce la o acumulare excesivă de colagen, ceea ce reduce plasticitatea țesutului adipos. Expansiunea adipocitelor într-un micromediu fix este asociată cu dezvoltarea stresului mecanic, care promovează supraproducția de citokine proinflamatorii. Fibroza ECM limitează capacitatea adipocitelor de a acumula lipide (dimensiunea unui adipocit este invers proporțională cu gradul de fibroză), iar ectopia de grăsime începe în țesuturile „fine” [11].

Obezitatea de obicei este însoțită de IR din cauza transmiterii afectate a semnalului de la receptorul de insulină la țintele sale printr-un mecanism de feedback negativ în cascadele de semnalizare intracelulare dependente de insulină. Cascada de insulină include receptorul de insulină, substratul receptorului de insulină (proteina IRS), cascada kinazei PI3 și sistemul de activare a transportorului de glucoză GLUT4. Proteina kinaza Akt servește o țintă cheie a cascadei kinazei PI3. Ea fosforilează proteina AS160 (substrat Akt de 160 kDa), care reglează eliberarea transportorului de glucoză GLUT4 pe membrana celulară și asigură transportul glucozei în celulă.

Fosforilarea tirozinei receptorului de insulină și a substratului său IRS determină activitatea cascadei de insulină, iar fosforilarea specifică locului, dependent de insulină a Akt și AS160 care sunt un indicator al activității sale. Majoritatea citokinelor induse de obezitate reduc sensibilitatea țesuturilor la insulină prin activarea unui număr de kinaze: NF- κ B (factorul nuclear κ -amplificator al lanțului ușor al celulelor B activate), IKK (inhibitorul κ B kinazei), JNK (c-jun N-kinaza terminală). Aceste kinaze folosesc IRS ca unul dintre substraturi, fosforilându-l la mai multe reziduuri de serină, făcându-l inactiv și întrerupând transmiterea semnalului de-a lungul cascadei de insulină. Alături de citokine, acizii grași liberi (FFA) au și ei un efect proinflamator, al cărui nivel este puternic crescut în obezitate. FFA declanșează aceeași cascadă inflamatorie care implică NF- κ B, IKK și JNK.

Ca rezultat, fosforilarea serinei a IRS este îmbunătățită în adipocite, iar cascada de insulină este oprită [13]. Obezitatea este însoțită de inflamație nu numai în țesutul adipos alb, ci și în cel maro. Sub influența TNF α , produs de macrofagele M2, activitatea termogenă a țesutului adipos brun scade, ca și captarea glucozei de către adipocitele bej și maro, iar sensibilitatea acestora la norepinefrină este afectată [14, 15].

Referințe:

1. KAZAKOU, P., KYRIAZOPOULOU, V., MICHALAKI, M. et al. Activated hypothalamic pituitary adrenal axis in patients with metabolic syndrome. In: *Hormone and metabolic research = Hormon-und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2012, 44(11), pp. 839-844. doi: 10.1055/s-0032-1311632.
2. LIDELL, M.E., BETZ, M.J., ENERBÄCK, S. Brown adipose tissue and its therapeutic potential. In: *Journal of internal medicine*. 2014, 276(4), pp. 364-377. doi: 10.1111/joim.12255.
3. NAITO, R., MIYAUCHI, K. Coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. In: *International heart journal*. 2017, 58(4), pp. 475-480. doi: 10.1536/ihj.17-191.
4. MAHBUBA, S., MOHSIN, F., RAHAT, F. Descriptive epidemiology of metabolic syndrome among obese adolescent population. In: *Diabetes & metabolic syndrome*. 2018, 12(3), pp. 369-374.
5. MILLS, K.T., BUNDY, J.D., KELLY, T.N., REED, J.E., KEARNEY, P.M., REYNOLDS, K., CHEN, J., HE, J. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. In: *Circulation*. 2016, 134(6), pp. 441-450. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
6. BONARJEE, V.V.S. Arterial Stiffness: A Prognostic Marker in Coronary Heart Disease. Available Methods and Clinical Application. In: *Front Cardiovasc Med*. 2018, 5, p. 64. doi: 10.3389/fcvm.2018.00064.
7. SÁNCHEZ-CEINOS, J., RANGEL-ZUÑIGA, O.A., CLEMENTE-POSTIGO, M., et al. miR-223-3p as a potential biomarker and player for adipose tissue dysfunction preceding type 2 diabetes onset. In: *Molecular therapy. Nucleic acids*. 2021, 23, pp. 1035-1052. doi: 10.1016/j.omtn.2021.01.014.
8. HONG, S., HAN, K., PARK, C.Y. The triglyceride glucose index is a simple and low-cost marker associated with atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study. In: *BMC medicine*. 2020, 18(1), p. 361. doi: 10.1186/s12916-020-01824-2.
9. SOFRONI, L., STRATAN, V., TCACIUC, D. Imunodepresia – potențial factor de risc în cancerul primar-multiplu al organelor hormonodependente. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015, 3(48), pp. 182-185. ISSN 1857-0011.
10. CHO, A.R., KWON, Y.J., KIM, J.K. Pre-Metabolic Syndrome and Incidence of Type 2 Diabetes and Hypertension: From the Korean Genome and Epidemiology Study. In: *Journal of personalized medicine*. 2021, 11(8), p. 700. doi: 10.3390/jpm11080700.
11. FRANKLIN, S.S., LOPEZ, V.A., WONG, N.D. et al. Single versus combined

- blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. In: *Circulation*. 2009, Vol. 119, pp. 243-250.
12. CHAIX, A., MANOOGIAN, E.N., MELKANI, G.C., PANDA, S. Time-restricted eating to prevent and manage chronic metabolic Diseases. In: *Ann Rev Nutr*. 2019, 39, pp. 291-315.
 13. ДЕДОВ, И.И., ТКАЧУК, В.А., ГУСЕВ, Н.Б., и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств. В: *Сахарный диабет*. 2018, Т. 21, № 5, сс. 364-375. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9730>
 14. KOLIAKI, C., LIATIS, S., KOKKINOS, A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. In: *Metabolism*. 2019, 92, pp. 98-107. doi: [10.1016/j.metabol.2018.10.011](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.011).
 15. RODIONOV, D.A., ARZAMASOV, A.A., KHOROSHKIN, M.S., et al. Micronutrient Requirements and Sharing Capabilities of the Human Gut Microbiome. In: *Frontiers in microbiology*. 2019, 10, p. 1316. doi: [10.3389/fmicb.2019.01316](https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01316).