

Rolul substanțelor macronutriente în sindromul metabolic

G. Curocichin

Catedra Medicina de Familie, USMF „Nicolae Testemițanu”

The Role of Macronutrient Substances in Metabolic Syndrome

The objective of the paper was to evaluate publications regarding the role of nutritive substances in induction of pro-inflammatory reactions and oxidative stress in metabolic syndrome. Oxidative stress and pro-inflammatory reactions are characteristic of patients with metabolic syndrome. These can be exacerbated by foods with caloric excess. The degree of the oxidative stress and pro-inflammatory reactions can be substantially reduced by caloric restriction, rational nutrition, and physical activity. Taking into account the high prevalence of the metabolic syndrome and its role in causing cardiovascular and the risk of diabetes mellitus, it is necessary to be expected that physicians to assume proactive tactics in diagnosing individuals with metabolic syndrome and offering them adequate behavioral counseling in the application of programs of non-pharmacological prevention: rational nutrition, a diet of high-quality foods, caloric restriction, micronutrients, and appropriate physical activity.

Key words: metabolic syndrome, oxidative stress, inflammation, macronutrients.

Роль макронутриентов при метаболическом синдроме

Цель – изучить публикации, касающиеся роли пищевых веществ в индукции воспалительных реакций и оксидативного стресса при метаболическом синдроме. Оксидативный стресс и воспалительные реакции являются характерными для пациентов с метаболическим синдромом. Эти реакции могут быть усилены приемом высококалорийных пищевых продуктов. Степень оксидативного стресса может быть существенно снижена рациональным питанием с ограничением калорийности пищи и физической нагрузкой. Учитывая значительную распространенность метаболического синдрома, его роль в увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа, целесообразной является тактика активного выявления лиц с этим синдромом и адекватное их консультирование по применению немедикаментозных методов профилактики.

Ключевые слова: метаболический синдром, оксидативный стресс, воспаление, макронутриенты.

Introducere

Sindromul metabolic prezintă un „cluster” de modificări al metabolismului glucidic și lipidic, care sporește riscul patologiilor cardiovasculare și ale diabetului zaharat de tipul II, având la baza sa patogenetică fenomenul de insulinorezistență. Prevalența acestui sindrom variază în diferite populații europene, studiate până în prezent, de la 15% până la 60%. Toate clasificările clinice ale sindromului în cauză includ în calitate de element obligatoriu obezitatea viscerală. Se consideră că aceasta este legată de inducția mecanismelor de inflamație cronică, a stresului oxidativ și de modificări de transducție a semnalelor metabolice ale insulinei. Dacă obezitatea prezintă o stare proinflamatorie și transducția semnalului insulinei este modificată prin mecanismele de inflamație, este logică întrebarea: care este originea acestei stări proinflamatorii? O serie de cercetări demonstrează că nu doar obezitatea viscerală, ci și ingerarea de macronutriente poate induce stresul oxidativ și răspunsurile inflamatorii.

Scopul lucrării a constat în examinarea publicațiilor cu privire la rolul substanțelor nutritive în inducția reacțiilor proinflamatorii și a stresului oxidativ în sindromul metabolic.

Testarea ipotezei că stresul oxidativ și insulinorezistența sunt asociate la om, utilizând studiul cros-secțional a 2002 persoane fără diabet zaharat din Framingham Offspring Study, bazat pe comunitate, a relevat că, cu creșterea valorilor raportului 8-epi-PGF2α/creatinină de la tertilă la tertilă, rezistența la insulină, estimată prin metoda HOMA, creștea de la 18,0, în prima, până la 27,5, într-a doua, și la 29,4%, într-a treia; ($p < 0,0001$), la fel ca și nivelurile de rezistență la insulină (3,28, 3,83, și 4,06 unități pentru prima, a doua și a treia

tertilă respectiv; $p < 0,0001$). Asocierea rezistenței la insulină cu stresul oxidativ diminuează după ajustarea suplimentară la IMC ($p = 0,06$ între tertilele de prevalență a rezistenței la insulină; $p = 0,004$ pentru media insulinorezistenței determinate prin HOMA). Douăzeci și șase la sută dintre participanți au fost obezi (IMC ≥ 30 kg/m²), 39% – cu sindrom metabolic conform de definiției ATP III și 37% – cu mărirea glucozei matinale (glucoza á jeun 5,6–6,9 mmol/l). Printre 528 de participanți obezi, respectiv, prevalența rezistenței la insulină a constituit 41,3, 60,6 și 54,2% în trei tertile consecutive de raport al 8-epi-PGF2α/creatinină ($p = 0,005$). Din 781 de indivizi cu sindrom metabolic, prevalența rezistenței la insulină a constituit 41,3, 56,7, și 51,7% ($p = 0,0025$); iar din 749 de pacienți cu glucoza á jeun mărită, prevalența rezistenței la insulină a constituit 39,6, 47,2, și 51,6% ($p = 0,04$). Autorii concluzionează că stresul oxidativ sistemic este asociat cu rezistența la insulină la indivizii cu risc obișnuit sau sporit de diabet zaharat de tipul 2, chiar și după ajustare la IMC [17]. Informația referitoare la factorii de risc cardiovascular asociați cu stresul oxidativ sistemic a fost obținută anterior din grupuri preselectate cu stadii avansate de boli cardiovasculare, făcând dificilă evaluarea contribuției a fiecărui factor de risc la gradul de stres oxidativ și determinarea lor ca factori de risc care acționează independent. Informația poate fi aplicată în populația generală. Studiul Keaney, J.F., Jr. et al. (2003) a avut drept scop determinarea condițiilor clinice asociate cu stresul oxidativ sistemic în cohorta bazată pe comunitate din Framingham Heart Study. Au fost examinați 2828 de indivizi cu estimarea nivelului de 8-epi-PGF2α (F2-isoprostan 8-epiPGF2α) în urină, indexat prin creatinină în calitate de

marker al stresului oxidativ sistemic. Au fost folosite modele de regresie a variabilelor multiple, cu ajustare la vârstă și la sex, pentru evaluarea corelațiilor clinice ale stresului oxidativ. În cazul ajustării la vârstă și la sex, nivelurile sporite de 8-epi-PGF2 α indexate prin creatinină au fost pozitiv asociate cu sexul feminin, tratamentul hipertensiunii, fumatul, diabetul zaharat, concentrațiile glucozei sangvine, indexul masei corporale și cu antecedentele personale de boli cardiovasculare. Dimpotrivă, vârsta și colesterolul total sangvin corelau negativ cu 8-epi-PGF2 α în urină, indexate prin creatinină. După ajustarea la o serie de covariabile: diminuarea cenzului de vârstă și a raportului colesterol total/HDL colesterol, sexul, fumatul, IMC, glicemia și bolile cardiovasculare au rămas asociate cu concentrațiile 8-epi-PGF2 α în urină. Autorii concluzionează că fumatul, diabetul și IMC sunt strâns asociate cu nivelul de stres oxidativ sistemic estimat prin concentrațiile de 8-epi-PGF2 α indexate prin creatinină. Efectul IMC a fost minim afectat de nivelul glicemiei și de diabet, fapt care sugerează rolul important al stresului oxidativ în realizarea efectelor dăunătoare ale obezității în bolile cardiovasculare [15]. Ingerarea a 75 g de glucoză sporește degradarea superoxidelor de către leucocite la nivelul de 140% față de cel bazal și sporește expresia p47phox, subunitatea NADPH oxidazei, enzimei care transformă O $_2$ în radical de superoxid [20]. Volumul echivalent de grăsimi ingerate rezultă în același grad de stres oxidativ [19]. Ingerarea glucozei duce la reacții comprehensive inflamatorii, ce reflectă sporirea legării intranucleare de factorul nuclear NF- κ B, diminuarea expresiei factorului intranuclear nuclear I κ B β și creșterea concentrațiilor de IKK α și IKK β , două kinaze care fosforilează I κ B α și I κ B β ce rezultă în ubiquitinarea și degradarea lor proteosomală [11]. Ingerarea glucozei, la fel, duce la creșterea concentrațiilor a doi factori de transcripție proinflamatorii, AP-1 și Egr-1 [1]. AP-1 reglează transcripția metaloproteazelor de matrice, iar Egr-1 modulează transcripția factorului tisular (TF) și PAI-1. Prin urmare, ingerarea glucozei sporește expresia metaloproteazelor de matrice 2 și 9 și expresia TF și PAI-1. A fost demonstrat, că hrana mixtă de la fast food induce activarea TNF- κ B, diminuează I κ B α , sporind IKK α și IKK β concomitent cu creșterea generării de superoxid radicali de către celulele mononucleare [3]. Este interesant de menționat că infuzia intravenoasă de trigliceride cu heparină la indivizii normali, în caz de sporire a concentrațiilor de acizi grași liberi până la nivelul comparabil cu cel observat la obezi, rezultă în răspuns inflamator [24]. Totodată, insulina inhibă transcripția unei serii de factori proinflamatori [2]. Toate genele, care sunt stimulate de o ingerare alimentară acută, sunt activate în starea bazală la subiecții obezi, concentrațiile produselor ale acestor gene fiind sporite. Concomitent cu aceasta, micșorarea aportului alimentar la obezi la 1000 kcal/zi pentru o perioadă de 4 săptămâni reduce gradul stresului oxidativ și concentrația mediatorilor de inflamație [8]. Similar, postul de 48 ore reduce generarea superoxid radicalilor cu mai mult de 50% la indivizii normali, concomitent cu scăderea concentrației de p47phox [9]. Este clar că ingerarea alimentelor este un factor major de reglare a stresului oxidativ. Radicalul de superoxid generat în stresul oxidativ este

activatorul al cel puțin doi factori majori de transcripție proinflamatorii, NF- κ B și AP-1. Primul reglează activitatea de transcripție a cel puțin 125 de gene, majoritatea dintre care sunt proinflamatorii [26-29]. Așadar, nu este surprinzător faptul că obezitatea prezintă o stare proinflamatorie, o mulțime excesivă de gene proinflamatorii fiind expresate suplimentar legării sporite a NF- κ B, expresiei sporite de p65, a proteinei din grupul NF- κ B și a concentrației reduse de proteină I κ B β [14]. Se consideră că deopotrivă cu obezitatea și cu ingerarea sporită de macronutrient, există factori genetici și ai mediului ambiant, care declanșează activarea mecanismelor de inflamație și induc stresul oxidativ. Acești factori genetici pot avea o importanță mai mare în grupurile etnice în care sindromul metabolic se dezvoltă în lipsa obezității. În grupurile acestea migrația în țările vestice, cu o economie avansată, rezultă în adipozitate legată de sedentarism care, la rândul lui, rezultă în fenotipul sindromului metabolic ca realizare a fondului genetic moștenit. În discuția inflamației induse de macronutrient rolul lor uneori se pune la îndoială, argumentul fiind că produsele alimentare consumate în zilele de azi nu diferă de cele consumate anterior și nu sunt evidente cauzele din care anume astăzi ele ar trebui să exercite efectul proinflamator. Cauza ar putea consta în faptul că cantitatea de alimente consumate în zilele de azi este mult mai mare; porțiile unei diete contemporane nu conțin fibre, fructe și legume suficiente. Această combinație rezultă în inabilitatea insulinei secretate endogen, ca răspuns la alimentație, de a supresa inflamația generată de alimente. În acest context este interesant faptul că dieta de 900 kcal, bazată pe recomandările Asociației Americane a Inimii (*American Heart Association step 2 diet*), bogată în fructe și în fibre, nu provoacă stresul oxidativ semnificativ sau inflamația, contrar efectelor dietei de la fast food cu aceeași putere calorică [18]. Creșterea generării radicalilor de superoxid, la fel, rezultă în diminuarea biodisponibilității de NO, ultimul legându-se cu radicalul superoxid și formând peroxinitrat [16]. Suplimentar la faptul că Akt și NOS sunt inhibitate din cauza rezistenței la insulină, diminuarea biodisponibilității de NO poate duce la reducerea efectelor NO. Mai mult ca atât, TNF- α supresează expresia NOS. Acțiunea acestor factori rezultă în dereglarea vasodilatării mediate de endoteliu și a reactivității vasculare [13]. Este oportun de menționat că dereglările reactivității vasculare la indivizii obezi și la cei rezistenți la insulină pot fi reproduse în mod acut prin hrană de 900 kcal de la fast food, similar schimbărilor proinflamatorii în obezitate, care pot fi reproduse de aceeași hrană [3]. În obezitate, concentrațiile plasmatice de ADMA sunt sporite, ceea ce inhibă activitatea NOS, reducând astfel sinteza și secreția de NO [6], iar rosiglitazonul, reducând concentrațiile plasmatice de ADMA, ameliorează reactivitatea vasculară dereglată în obezitate și în diabetul de tip 2 [23]. Dacă lucrările inițiale cu folosirea glucozei, friștii și a bucatelor de la fast food au demonstrat că acestea au efect proinflamator asociat stresului oxidativ, au apărut lucrări ce demonstrează că anumiți macronutrienți pot fi neprimejdioși și neinflamatorii. Un dejun de 900 de calorii, bogat în fructe și în fibre, nu cauzează stresul oxidativ sau inflamație. Administrarea vitaminei E înainte de administrarea glucozei, de

asemenea, supresează stresul oxidativ și inflamația. Alcoolul și sucul de portocale, fiind administrate în cantități eucalorice, la fel, nu cauzează stresul oxidativ și inflamația. Din cauza că sucul de portocale este bogat în flavonoizi și vitamina C, este posibil că unii macronutrienți pot supresa stresul oxidativ și reacțiile inflamatorii. Există date care indică faptul că administrarea vitaminei E pacienților cu rezistență la insulină reduce producția citokinelor de către celulele mononucleare [10]. Starea proinflamatorie în obezitate și sindromul metabolic își au origine în excesul de ingerare de calorii și, probabil, este rezultatul nutriției excesive la majoritatea pacienților. Starea proinflamatorie induce rezistența la insulină, ceea ce generează manifestări clinice și biochimice ale sindromului metabolic. Această rezistență la acțiunea insulinei menține și avansează inflamația prin creșterea concentrațiilor de acizi grași liberi și blocarea efectelor antiinflamatorii ale insulinei. Deși acești factori pot fi de o importanță primordială la majoritatea pacienților cu sindrom metabolic, există căi prin care factorii genetici contribuie la dezvoltarea stresului oxidativ și la inflamații în sindromul metabolic. Acești factori pot avea o importanță sporită în anumite grupe etnice [4, 12, 21, 22]. Din motivul că alimentarea excesivă, probabil, cauzează inflamația cel puțin în sindromul metabolic asociat cu obezitatea, cea mai rațională cale de a o combate este restricția calorică. Un alt aspect în modificarea stilului de viață este efortul fizic. Exercițiile sistematice duc la diminuarea indicilor de inflamație, precum PC-R [7]. Deși mecanismele de ameliorare a manifestărilor sindromului metabolic în urma exercițiilor fizice nu sunt studiate în detalii, efortul fizic prezintă o cale eficientă în profilaxia diabetului la populația cu prediabet [5, 25]. Atât limitarea aportului alimentar, cât și efortul fizic dozat cauzează diminuarea inflamației.

Concluzie

Ținând cont de prevalența substanțială a sindromului metabolic, rolul acestuia în riscul cardiovascular și în diabetul zaharat de tip II, din perspectiva profilaxiei primare, este rațională asumarea de către medicii din sistemul asistenței medicale primare a tacticii active de depistare a persoanelor cu acest sindrom și consilierea lor vizavi de un comportament adecvat, în vederea aplicării de metode de profilaxie nemedicamentease, (alimentația corectă, calitatea produselor alimentare; a substanțelor micronutriente; efortul fizic adecvat etc. Eficacitatea consilierii în modificarea de comportament fiind relativ joasă, totuși aplicarea acestei metode poate avea rezul-

tate semnificative la nivel populațional în reducerea riscului de dezvoltare de boli cardiovasculare și de diabet zaharat.

Bibliografie

1. Aljada A., Ghanim H., Mohanty P. et al. Glucose intake induces an increase in activator protein 1 and early growth response 1 binding activities, in the expression of tissue factor and matrix metalloproteinase in mononuclear cells, and in plasma tissue factor and matrix metalloproteinase concentrations. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 80(1): 51-57.
2. Aljada A., Ghanim H., Mohanty P., Kapur N., Dandona P. Insulin Inhibits the Pro-Inflammatory Transcription Factor Early Growth Response Gene-1 (Egr)-1 Expression in Mononuclear Cells (MNC) and Reduces Plasma Tissue Factor (TF) and Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87(3): 1419-1422.
3. Aljada A., Mohanty P., Ghanim H. et al. Increase in intranuclear nuclear factor {kappa} B and decrease in inhibitor {kappa} B in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 79(4): 682-690.
4. Banerji M. A., Faridi N., Atluri R. et al. Body Composition, Visceral Fat, Leptin, and Insulin Resistance in Asian Indian Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84(1): 137-144.
5. Bo-abbas Y., Brousseau V., Louria D. et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346(6): 393-403.
6. Chan N., Chan J. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome? *Diabetologia*, 2002; 45(12): 1609-1616.
7. Church T. S., Barlow C. E., Earnest C. P. et al. Associations Between Cardiorespiratory Fitness and C-Reactive Protein in Men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002; 22(11): 1869-1876.
8. Dandona P., Mohanty P., Ghanim H. et al. The Suppressive Effect of Dietary Restriction and Weight Loss in the Obese on the Generation of Reactive Oxygen Species by Leukocytes, Lipid Peroxidation, and Protein Carbonylation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86(1): 355-362.
9. Dandona P., Mohanty P., Hamouda W. et al. Rapid communication: Inhibitory Effect of a Two Day Fast on Reactive Oxygen Species (ROS) Generation by Leukocytes and Plasma Ortho-Tyrosine and Meta-Tyrosine Concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86(6): 2899-2902.
10. Devaraj S., Jialal I. Low-Density Lipoprotein Postsecretory Modification, Monocyte Function, and Circulating Adhesion Molecules in Type 2 Diabetic Patients With and Without Macrovascular Complications : The Effect of {alpha}-Tocopherol Supplementation. *Circulation*, 2000; 102(2): 191-196.

Notă! Lista completă a bibliografiei – vezi în redacție.

Ghenadie Curocichin, dr., conferențiar

Catedra Medicina de Familie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Clinica Universitară de Asistență Medicală Primară

MD-2004 Chișinău

Str. 31 August 1989, 137A, of. 302

Tel/fax: 205226

E-mail: curoc@usmf.md; curoc@mednet.md

Recepționat 22.09.2008