МЕДИЦИНА

Големият мастен взрив (Fat's big bang): раждането на адипобиологията

Статия от конкурса „Обясни Науката“

Автор: Д-р Георги Чалдъков

Лаборатория по клетъчна биология, Медицински университет, Варна
Институт по клетъчна биология и невробиология, Национален съвет за научни изследвания, Рим, Италия

Пролог

Преди повече от 20 века в Книга IV на *De rerum natura* (“За природата на нещата”) Лукреций въвежда думата “Universum”. От Големия взрив (*Big bang*) преди 14 милиарда години се раждат звезди, галктики, комети, метеорити, астероиди, квазари, черни дупки – и от тогава всичко е *Universum*, “върти се като едно”. По-късно, през 1941 г. във “Вавилонската библиотека”, Борхес ще напише: “Вселената (която други наричат Библиотеката) е съставена от неопределен и може би безкраен брой шестоъгълни галерии. Библиотеката съществува вечно - *ab aeterno*.”

Преди 4 милиарда години настъпва Големият биологичен взрив – раждането на едноклетъчните. *Natura non facit saltus* (Природата не прави скокове) – често е казвал Карл Линей. Постепенно – от едно- към многоклетъчни, риби стават влечуги, динозаври - птици, маймуни – човек: *Homo habilis* – сръчният човек, *H. ergaster* – работещият човек, *H. erectus* – изправеният човек – тръгнали от Африка, те мигрират в Европа - стават *H. heidelbergensis*, *H. neanderthalensis*, *H. sapiens*.

Преди 40-50 хиляди години настъпва Големият мозъчен взрив (*Brain's big bang*) – увеличава се сивото вещество на мозъка,

появяват се умните гени, които помагат на човека да помни, да мисли логично и абстрактно, да разбира другия - неговото мислене, чувства, поведение. "Ние не сме мислещи същества, ние сме емоционални същества, които мислят" – обобщи през 1994 г. Антонио Дамазио в книгата си "Грешката на Декарт".

Големият мастен взрив (Fat's big bang): изява в науката

Когато стомахът е напълнен с храна, един хормон, наричан лептин (гр. *leptos* - тънък), съобщава на мозъка, той ни казва "наситих се", спираме да ядем и така поддържаме нормално телесно тегло - предпазваме се от напълняване.

Дъглас Колман представи хипотезата си за "хормона на насищането" през 70-те години на XX век. Той работи в Бар Харбър, щата Мейн, където е Jackson Laboratory - най-големият резерват на дебели и диабетични мишки. Стотици от тях бяха пренесени в лабораторията на Джефри Фридман в Рокфелеровия университет, разположена в горната източна "махала" на Манхатън (The Upper East Side) - на York Avenue между 63rd и 68th Streets.

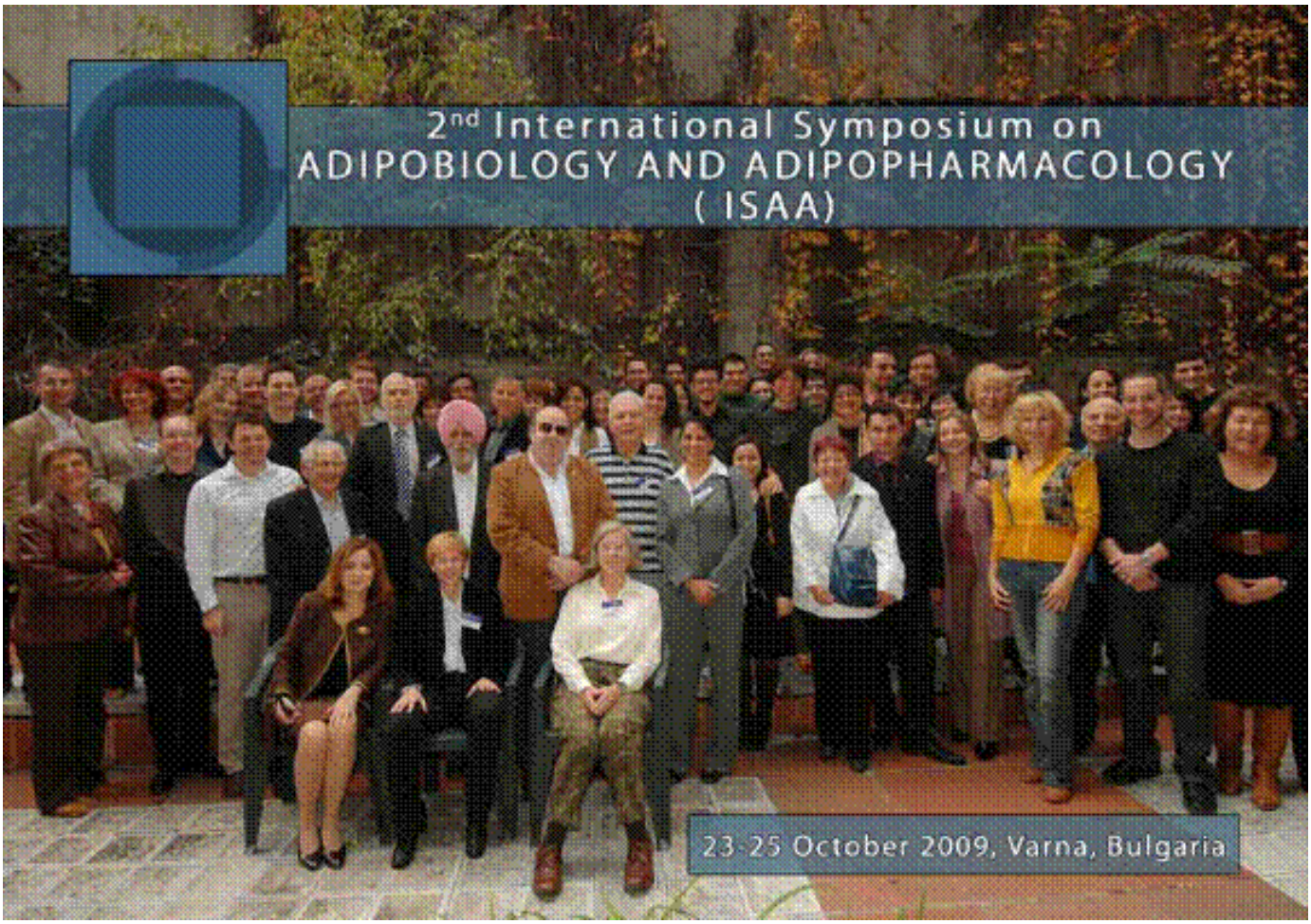
През 2009 г. Колман и Фридман получиха от Фондацията "Shaw" Нобеловата награда на Далечния Изток. И наградата "Albert Lasker" - Нобеловата награда на Америка. В 100-годишната история на Рокфелеровия университет има 23-ма Нобелисти по медицина. Досега 79 лауреати на "Albert Lasker" са получили след това Нобелова награда.

Фридман и сътрудници откриха, че лептинът се произвежда в мастните клетки (адипоцити, липоцити) и оттам се изнася в кръвта, преминава в мозъка и стимулира невроните (нервни клетки), които потискат апетита, и потиска невроните, които възбуждат апетита. Крайният ефект от тези действия е изпитване на чувство на засищане, спиране на яденето. Когато на мишки е "нокаутиран" гена за лептин (*knockout mice*) или гена на рецептора за лептин, мишките ядат без насита и надебеляват. Ако това генетично увреждане е при човек, той става *Homo obesus*. Затова генът за лепин е наречен "дебел ген" (*Ob gene* - от англ. *obese gene*).

Така на 1 декември 1994 г. в биомедицинската наука настъпи Големият мастен взрив (*Fat's big bang*) – тогава Джефри Фридман и сътрудници публикуваха откриването на лептин в престижното научно списание *Nature*, том 372, страници 425-432. От тогава до 16 декември 2011 г. лептинът се появи в 20 707 научни статии (по данни на *PubMed, National Library of Medicine, USA*) и участва на повече от 50 международни симпозиума, един от които се проведе във Варна през 2009 г. (фотографията по-долу).

Откритието на лептин промени парадигмата за функцията на мастната тъкан: от пасивен склад на липиди, тя се превърна в най-големия ендокринен орган в човешкото тяло – произвежда повече от сто хормона, обобщено наричани адипокини. Български и италиански учени участват активно в "голямата мастна експлозия"; именно те я нарекоха „адипобиология" и „адипофармакология" в статии, озаглавени "Adipobiology of disease: adipokines and adipokine-targeted pharmacology", публикувана в *Current Pharmaceutical Design*

2003; 9: 1023-1031 и „Adipopharmacology, a novel drug discovery approach: a metabotrophic perspective", публикувана в *Letters in Drug Design and Discovery* 2006; 3: 503-505.



Фотография на участниците на Втория международен симпозиум по адипобиология и адипофармакология, проведен на 23-25 октомври 2009 г. във Варна. Третият симпозиум ще се проведе на 25-27 октомври 2012 г. в Бургас.

АДИПОБИОЛОГИЯ

Ключови думи

● **Адипозна (мастна) тъкан –** съединителна тъкан, съставена от адипоцити, фибробласти и имунни клетки (макрофаги, лимфоцити, мастоцити).

● **Адипобиология –** клетъчна и молекулна биология на адипозната тъкан при здраве и болести.

● **Адипофармакология –** фармакологични изследвания, насочени към молекулите, произвеждани от адипозната тъкан.

● **Клетъчна секреция –** синтез, складиране и изнасяне извън клетките на физиологично активни молекули – протеини, стероиди (тестостерон, естрогени, кортикостероиди), простагландини, мастни киселини.

● **Адипокини –** физиологично активни (сигнални) протеини, секретирани ендокринно и паракринно от клетки на адипозната тъкан.

● **Ендокринна секреция –** синтезираните молекули, наричани хормони, се изнасят от

клетките в кръвната циркулация.

● **Паракринна секреция** – синтезираните молекули се изнасят около секретиращите клетки.

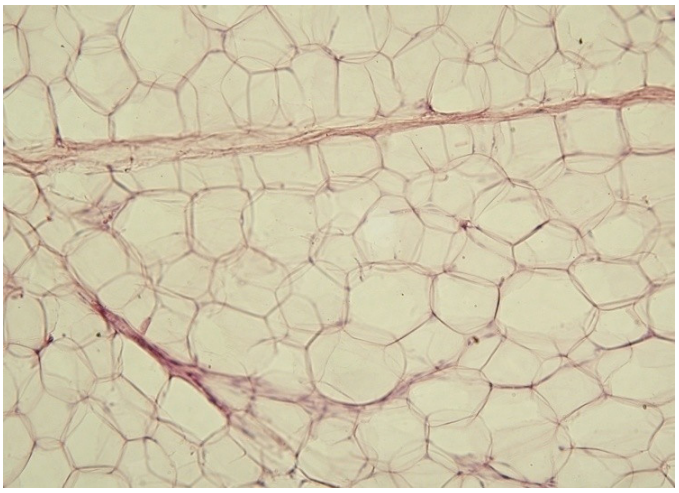
● **Адипоендокринология** – изследване на еднокринната функция на адипозната тъкан при здраве и болести.

● **Адипопаракринология** – изследване на паракринната функция на адипозната тъкан при здраве и болести.

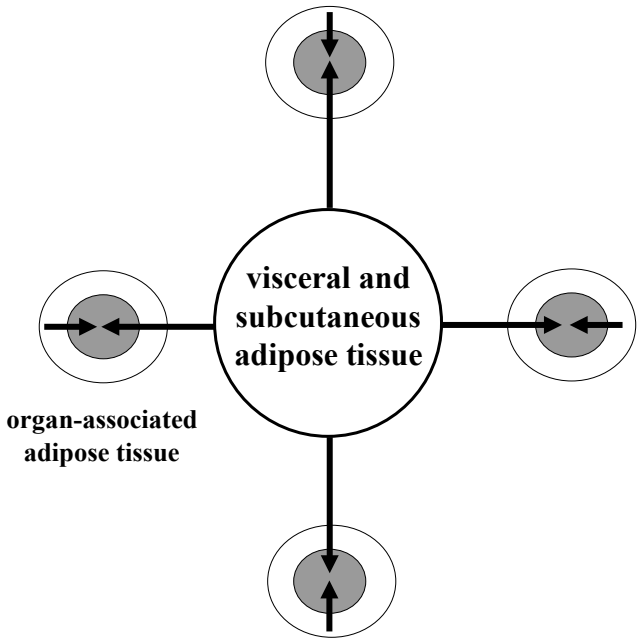
● **Сърдечнометаболитни болести (СМБ)** – атеросклероза, хипертония, обезитас (затлъстяване), диабет тип 2, метаболитен синдром.

Адипозна (мастна) тъкан

Съвременното бебе се ражда с около 8 милиарда адипоцити, при възрастния те, заедно с другите клетки на мастната тъкан, стават около 100 милиарда. В организима на бозайници има два вида адипозна тъкан – бяла мастна тъкан (Фиг. 1) и кафява мастна тъкан (кафевият цвят „идва" от многото митохондрии и съдържащото се в тях желязо в структурата на различни ензими). При човека адипозната тъкан е разпределена в две големи по размер депа – подкожно и коремно, които са добре видими, и множество малки депа, които са невидими без сканиращи апарати (ехограф, компютърен томограф и магнитен резонанс - magnetic resonance imaging, MRI). Малките адипозни депа са разположени около сърцето, кръвоносни съдове, яйчници, простата жлеза, лимфни възли и в млечните жлези (Фиг. 2). Това се отнася за бялата, докато кафявата мастна тъкан е локализирана предимно около бъбреците, адреналните жлези и аортата. Тази статията е кратък анализ на биологията на бялата мастна тъкан (white adipobiology). Кафявата мастна тъкан участва предимно в регулация на термогенезата (регулация на телесната температура); съвременни данни обаче показват, че протеини, характерни за тази тъкан, имат ефекти и извън контрола на термогенезата, включително и при възникването и развитието на СМБ. Този ренесанс на биологичната значимост на кафявата мастна тъкан (brown adipobiology) е обект на друга наша статия.



Фигура 1. Светлиномикроскопски изглед на мастна (адипозна) тъкан. Големите „празни" клетки са адипоцити (натрупаните в тях мазнини са екстрахирани при обработването на тъканта с алкохоли). Двете „прегради" между тях са изградени от фибробласти (клетки, произвеждащи фибри – колагенни и еластични влакна).



Фигура 2. Схематично представяне на разпределението на мастната тъкан в човешкия организъм. Двете големи депа са в средата (коремна и подкожна мастна тъкан); секретираните от тях молекули (адипокини и други) въздействат ендокринно (дълги стрелки) на вътрешните органи (сиви кръгове). Отстрани са четири примера за малки мастни депа (бели обръчи), разположени около вътрешните органи; секретирани от тях молекули въздействат паракринно (къси стрелки) на съответния орган. Тази фигура е от статия на автора и негови колеги, публикувана в *Current Pharmaceutical Design* 2003; 9: 1023-1031.

Адипозната тъкана е ендокринен и паракринен орган: адипоендокринология и адипопаракринология

Откриването през 1994 г. на лептин се превърна във „взривен" механизъм за интензивни изследвания на ендокринната и паракринна функция на адипозната тъкан, концептуализирани като адипоендокринология и адипопаракринология - тези нови „кринологии" са силно изявени при затлъстяването и свързаните с него сърдечнометаболитни и други болести. В хода на тяхното възникване и развитие адипозната тъкан е активно функциониращ секреторен орган с влияние върху важни клетъчни процеси: възпаление, имунитет, кръвосъсирване, тонус на кръвоносните съдове, метаболизъм на липиди и глюкоза, включително инсулинова резистентност. Това означава, че клетки на адипозната тъкан секретират (i) про-възпалителни адипокини, (ii) анти-възпалителни, анти-атерогенни, анти-диабетогенни и анти-обезигенни адипокини, (iii) протромботични адипокини и (iv) ангиогенни фактори (стимулиращи образуването на кръвоносни съдове) (Табл. 1), както и (v) стероидни хормони, (vi) мастни киселини, (vii) простагландини и (viii) газове (азотен оксид – NO, сероводород - H_2S).

Таблица 1. Адипокини*

Adipsin, Visfatin, Acylation stimulating protein, FIZZ-1, Resistin (FIZZ-3), Omentin, Apelin, Prolactin, Calcitonin, Somatostatin, *agouti* protein, Prohibitin, Osteonectin, Vaspin, Calcitonin Gene-Related Protein, Urocortin, Substance P, Retinol-binding protein-4, Hypoxia-inducible factor-1α, Lipocalin-2, Chemirin, Haptoglobin, C-reactive protein (CRP), Serum amyloid A

Цитокини

Leptin, Interleukin-1 (IL-1), IL-1 receptor antagonist, IL-6, IL-18, IL-33

Tumor necrosis factor-α (TNF-α), Macrophage migration inhibitory factor,

Macrophage inflammatory protein-1α,-1β

Химиокини

MCP-1 (CCL2), IL-8 (CXCL8), Eotaxin (CCL11), RANTES (CCL5), SDF-1 (CXCL12)

Метаботрофни адипокини

Adiponectin, NGF, BDNF, IL-10, CNTF, BMP-2, Metallothionein-I, -II, Adrenomedullin

Растежни фактори

FGF, TGF-β, MCSF, HB-EGF, IGF

Ангиогенни фактори

Vascular endothelial growth factor, Hepatocyte growth factor,

Angiogenin, Angipoietin-2, Pigment epithelium-derived factor

Компоненти на ренин-ангиотензинова система

Renin, Angiotensinogen, Angiotensin I, II, Chymase, Cathepsins

Протромботични фактори

Plasmonogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), Tissue factor

---

Съкращения: FIZZ – Found in Inflammatory Zone; MCP-1 (CCL2) – Monocyte Chemoattractant Protein-1 (Cysteine-Cysteine modif chemokine Ligand 2); RANTES – Regulated on Activated Normal T-cell Expressed and Secreted; IP-10 - Interferon-γ-inducible Protein-10; SDF-1 – Stromal cell-Derived Factor-1; NGF – Nerve Growth Factor; BDNF – Brain-Derived Neurotrophic

* Тази таблица е от наша статия, озаглавена „From adipose tissue protein secretion to adipopharmacology of disease". In: GN Chaldakov, guest editor. Adipobiology of Disease. *Immunology Endocrine and Metabolic Agents in Medicinal Chemistry* 2007; 7: 149-155).

Когато количеството на адипозната тъкан се увеличи (хипертрофира), тогава от кръвната циркулация в нея навлизат лимфоцити и моноцити/макрофаги – те предизвикват локална възпалителна реакция, адипозната тъкан „се взривява" и това води до дисбаланс на секрецията на „лоши" и „добри" адипокини (Табл. 2) – секретират се повече „лоши" адипокини и те участват в болестотворните (патогенетични) механизми на различни болести (Табл. 3, 4; Фиг. 3, 4). Така при всички тези болести, възпалителните процеси имат важна патогенетична роля. От „добрите" адипокини за сега има сравнително най-много данни за адипонектин и неговите анти-възпалителни, анти-диабетни, анти-атеросклеротични и други здравословни ефекти, открити от Юджи Мацузава и сътрудници от Катедра по ендокринология и метаболизъм в Университета в Осака, Япония .

Таблица 2. Примери за „лоши" и „добри" адипокини, участващи във възпалението*

„Лоши" адипокини	**„Добри" адипокини**
	(Възпалителни адипокини)
	(Противовъзпалителни адипокини)
Tumor necrosis factor-a	
Adiponectin	
IL-1β, -18/ inflammasome	IL-10
Leptin	
Interleukin-1 receptor antagonist	
Hypoxia-inducible factor 1 alpha	
Nerve growth factor	
MIP-1 (CCL2)	
Transforming growth factor-b	
RANTES (CCL5)	
Adrenomedullin	
Fractalkine (CX3CL1)	

Calcitonin gene-related peptide
Interleukin-8 (CXCL8)
Metallothionein-1, -2

Lipocalin-2

* Тази таблица е от наша статия, озаглавена „Adipose tissue and mast cells: adipokines as Yin and Yang modulators of inflammation", публикувана в книгата *Nutrition and Health. Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease.* Редактори - G. Fantuzzi и T. Mazzone. Totowa, NJ, USA, Humana Press Inc., 2006; Chapter 12: 147-154.

Таблица 3. Болести, свързани с дисфункция на адипозната тъкан*

Обезитас, Диабет тип 2, Метаболитен синдром, Атеросклероза, Хипертония,

Болест на Алцхаймер (диабет тип 3 ?), Поликистозен овариален синдром,

Неалкохолен мастен черен дроб, Obstructive sleep apnea,

Болестта на Крон, Тироид-асоциирана офталмопатия, Ревматоиден артрит, Астма,

Рак на гърда, Рак на простата, Рак на дебело черво, Липодистрофия, HIV-associated adipose tissue redistribution syndrome, Кожни болести – псориаза, склеродермия, кожни рани

*Тази таблица е от наша статия, озаглавена „*Homo obesus*: медикосоциален импакт и метаботрофна терапия", публикувана в списание „Кардиология", 2006.

Таблица 4. Прмери за адипопаракринология и болести*

(i) Мастна тъкан, разположена около сърцето и началните сегменти на коронарните артерии (епикардна мастна тъкан), и коронарна атеросклероза

(ii) Мастна тъкан, разположена около другите артерии, и периферна атеросклероза

(iii) Коремна мастна тъкан и болест на Крон и язвен колит

(iv) Разположена в млечни жлези мастна тъкан и рак на гърдата

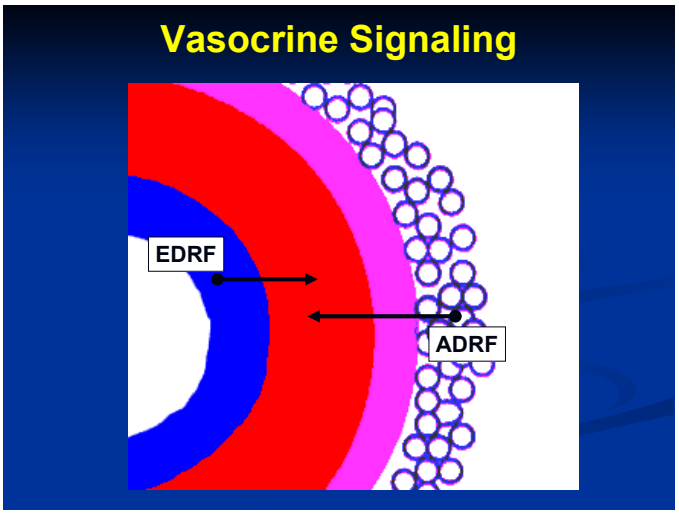
(v) Разположена около простата жлеза мастна тъкан и рак на простатата

(vi) Разположена около лимфни възли мастна тъкан и болест на Крон и HIV-associated adipose redistribution syndrome

(vii) Разположена около коляна става мастна тъкан и остеоартроза и ревматоиден артрит

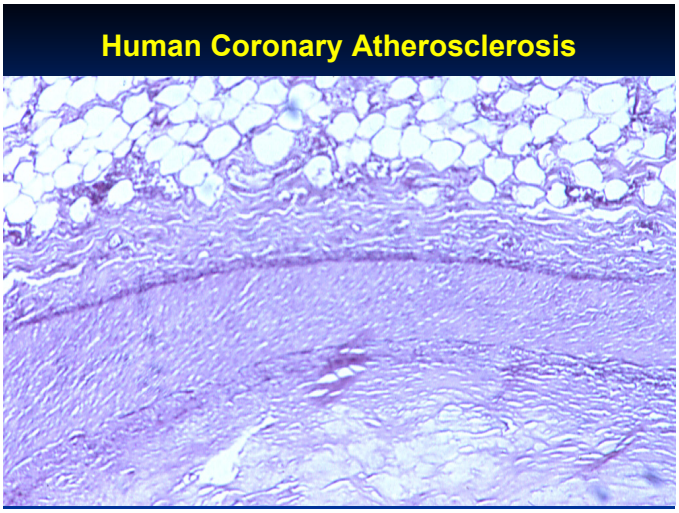
(viii) Разположена зад окото мастна тъкан и офталмопатия, свързана с щитовидната жлеза (болест на Гравис)

(ix) Подкожна мастна тъкан и кожни болести



Фигура 3. Схематично представяне на напречен срез през стена на кръновосен съд (артерия). Виждат се четири обвивки (лат. *tunicae*): *tunica intima* (синьо), *tunica media* (червено), *tunica adventitia* (виолетово), *tunica adiposa* (кръгчета). EDRF – endothelium-

derived relaxing factor;
ADRF – adipose-derived relaxing factor.
Vasocrine Signaling – паракринна секреция/ сигнализация при кръвоносен съд (лат. *vasa*).
Този „диапозитив" е от лекция на автора, изнесена на Конгрес
по атеросклероза, проведен през 2010 г. в Солун, Гърция.

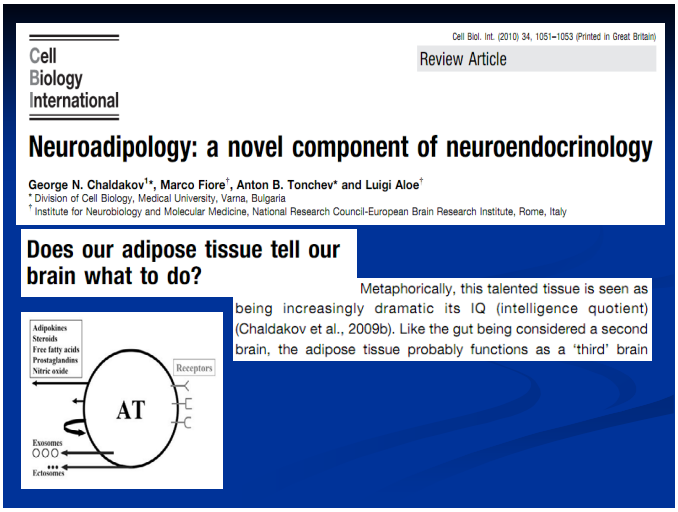


Фигура 4. Светлинно-микроскопска фотография на напречен срез през
лява коронарна артерия, засегната от атеросклероза (human
coronary atherosclerosis; артерията е аутопсия на човек, умрял от
миокраден инфаркт). В долната част на микрографията
е атеросклеротичната плака, разположена в вътрешната обибвивка
(*tunica intima*) на артерията; следват нагоре другите
обвивки на артерията; най-горе е „мастната обвивка" (*tunica adiposa*).

Нови изследвания показват, че молекули, „традиционно" продуцирани от нервни и невроендокринни клетки, като растежни фактори за нерви (невротрофни фактори, невротрофини), се секретират и от адипозната тъкан (Табл. 5). Това формира хипотезата за „мастната тъкан като трети мозък на човека", публикувана в наши статии („The adipose tissue as a third brain". *Obesity and Metabolism* 2009; 5: 94-96. „Neuroadipology: a novel component of neuroendocrinology". *Cell Biology International* 2010; 34: 1051-1053) (Фиг. 5). И така, „първият" мозък е в главата (гр. *encephalon*) на човек, „вторият" – в червата, „третият" – в мастната тъкан. Това обаче не означава, че колкото човек е по-дебел, толкова е по-умен – обратно, болестта на Алцхаймер е по-честа при *Homo obesus* (затлъстялия човек). Защото хипертрофиралата мастната тъкан секретира по-малко от „добрите" адипокини (невротрофни фактори и лептин), които имат важно значение в молекулните механизми на запаметяване, обучение и други когнитивни функции.

Таблица 5. Примери за невротрофни молекули, произвеждани от клетки на адипозната тъкан

Leptin
Nerve growth factor
Brain-derived neurotrophic factor
Glial cell-derived neurotrophic factor
Ciliary neurotrophic factor
Metallothioneins
Vascular endothelial growth factor
Insulin-like growth factor
Estrogens


Cell Biology International

Cell Biol. Int. (2010) 34, 1051–1053 (Printed in Great Britain)

Review Article

Neuroadipology: a novel component of neuroendocrinology

George N. Chaldakov[1]*, Marco Fiore[†], Anton B. Tonchev* and Luigi Aloe[†]
* Division of Cell Biology, Medical University, Varna, Bulgaria
[†] Institute for Neurobiology and Molecular Medicine, National Research Council-European Brain Research Institute, Rome, Italy

Does our adipose tissue tell our brain what to do?

Metaphorically, this talented tissue is seen as being increasingly dramatic its IQ (intelligence quotient) (Chaldakov et al., 2009b). Like the gut being considered a second brain, the adipose tissue probably functions as a 'third' brain

Фигура 5. Колаж от наша обзорна статия, публикувана през
2010 г. в *Cell Biology International*.

Д-р Джими Бел

е професор по образна и молекулна медицина в Център по клинични науки, болницата Hammersmith, Медицински факултет на Имперския колеж в Лондон. В едно интервю, той каза: „Бъдейки слаб, не означава, че не си затлъстял. Ние изследвахме 800 човека с MRI с цел да видим разпределението на мастната тъкан в цялото тяло на човека. Установихме, че около 45 процента от жените и 60 процента от мъжете са СОЗО (слаб отвън, затлъстял отвътре) - стойностите на индекса на телесна маса са нормални (20-25 kg/m^2), нормална е и обиколката на талия (жени под 80 см, мъже – под 94 см), но СОЗО имат натрупване на мастна тъкан около вътрешните органи."

СОЗО е скрит *Homo obesus* - той е троянски кон в тялото на човека, включително на елегантните жени - някои манекенки са също СОЗО, защото спазват нискокалорични диети, но не спортуват (Табл. 6). Йо-йо ефектът (цикли на отслабване-напълняване) също води до натрупване на мазнини вътре в тялото. Човек трябва да яде нискокалорична храна, повече плодове и зеленчуци, по-малко сол – за да бъде слаб отвън. Да спортува – всеки ден около 30 минути леко бягане или бързо вървене – за да бъде слаб отвътре.

Таблица 6. Локализация на мастната тъкан на човек: варианти+

СОЗО**	слаб отвън, затлъстял отвътре
СОСО***	слаб отвън, слаб отвътре
ЗОЗО*	затлъстял отвън, затлъстял отвътре
ЗОСО***	затлъстял отвън, слаб отвътре

+ Както за хотелите, броят на звездите означава качество, в случая - качество на здравето. Следователно, бъдете СОСО! Главното послание от тези изследвания е: независимо дали сте външно слаби или дебели, помолете семейния си лекар да ви насочи към клиника за сканиране на мастната тъкан с ехограф или MRI. Така ще разберете кой точно сте вие: СОЗО, СОСО, ЗОЗО или ЗОСО?

Големият мастен взрив (Fat's big bang): изява в обществото

Когато някой казвал на Диоген, че животът е тежък,
той отговарял: Животът не е тежък, тежко е да живееш болен.

По данни на Световната здравна организация (СЗО) в света има около 2 милиарда хора с наднормено тегло и поне половин милиард болни от затлъстяване, при което от инфаркти и инуслти годишно умират около 19 милиона хора в света. От финансов аспект това са стотици милиарди евро годишно за лекуване, пенсиониране

и инвалидизиране на хората, засегнати от "затлъстелите" болести. Настъпва времето, когато Европейският съюз (ЕС) ще настоява не само за подобряване на съдебната система в България, но така също – и за подобряване здравето на българите. Европейският съюз разбра, че големите незаразни болести (major non-communicable diseases – NCD), включително СМБ, оказват особено големи поражения върху здравето на хората и върху икономиката във всички страни по света – в 27-те страни на ЕС повече от 2 милиона човека умират годишно от усложненията на тези болести и повече от 192 милиарда евро се харчат за тях. Съответно, първичната и вторична профилактика може да подобри здравето на хората и да спести милиарди евро.

Така превантивната медицина може да бъде един от изходите от финансовата криза, обхванала Европа и света. Решаването на медикосоциални проблеми не може да се осъществи обаче без политическа воля за навременна и дългосрочна превантивна стратегия на СМБ и други болести. И без медицина, базирана на науката (science-based medicine). За осъществяването на такава стратегия, СЗО и ЕС изработиха План за действие-2008-2013 - глобална стратегия за профилактика и контрол на NCD, включително СМБ и туморни болести (www.who.int/nmh/Actionplan-PC-NCD-2008.pdf).

"Ние знаем как става това, ние знаем колко струва и ние знаем, че всички страни са в кардиометаболитен риск. Ние имаме План на действие как да предпазим милиони хора от преждевременна смърт и как да подобрим качеството на живот на милиони хора" – казват учените, разработили този план. По-любознателните политици и бизнесмени – техните think tanks – могат да прочетат и две статии, публикувани в списанието *Atherosclerosis* 2009; брой 10, стр. 3-28 – темата е кардиометаболитна икономика и образование.

От друга статия, озаглавена "*F as in Fat: How Obesity Threatens America's Future*" (М, като Мазнина: Как затлъстяването влияе на бъдещето на Америка), научаваме, че броят на затлъстелите американци е увеличен в 28 щата и, че в 38 щата 25 процента от хората са затлъстели, докато преди 20 години в нито един щат не е имало повече от 20 процента дебели хора. Така САЩ са "най-дебелеещата" страна в света: средният индекс на телесна маса на американеца е най-висок - 28.3 кг/м^2, което означава наднормено тегло. Около 30 процента от децата са затлъстели или с наднормено тегло, най-засегнати са децата от бедни и необразовани семейства, съотвено с ниски доходи семейства - предимно от испански, азиатски, афроамерикански и индиански генотип. Тревогата се увеличава, защото през следващите 20-30 година САЩ е прогнозирано да бъдат *minority majority nation* (нация, в която малцинствата са мнозинство).

По отношение на здравето и демографията подобно, дори по-тревожно, е състоянието в нашата страна. Нездравословният начин на живот - свръхконсумация на мазнини и сол (натриев хлорид), тютюнопушенето и занемарена физическа активност - ни отмъщава с инсулти и инфаркти – при население 7 милиона и половина, около 75 хиляди българи умират годишно от тези болести. При тази много тревожна санорама, държава и бизнесмени, които не инвестират

в дългосрочни програми за здраве, са врагове на здравето на българите. **Урок 1:** Сътрудничеството между собствениците на хранителната индустрия и правителството са част от стратегията на САЩ за борба срещу затлъстяването и свързаните с него СМБ. Изчисленията в тази страна показват, че през 2006 г. от този и други профилактични „уроци" са предотвратени 513 885 мозъчни инсулта и 480 358 сърдечни инфаркта. Така „уроците" са спестили 32 милиарда долара - по данни на учени от Станфордския университет в Пало Алто (*Annals of Internal Medicine* 2010;152: 481-487). **Урок 2:** Демакдонализацията е здравословна - от 1 февруари до 2 март през 2003 г. младият режисьор и журналист Морган Спурлок направи и документира следния експеримент – всеки ден той закусва, обядва и вечеря в ресторанти на Мак Доналдс. От това се получиха три продукта: (i) Морган напълнява с 11 кг. и чернодробните и други лабораторни изследвания показват значителни увреждания на здравето му, (ii) документалният му филм *Super Size Me* (Самонадебеляване) бе номиниран за наградата на Американската академия за документални филми, (iii) книгата "Не изяждайте тази книга. Бърза храна и дебелеещата Америка" (*Don't Eat this Book. Fast Food and the Supersizing America*) стана най-консумираната книга в САЩ.

Българинът Свилен Димитров направи анимациите на филма *Super Size Me* - добре дошъл е да направи *Super Fat Me* (Самозатлъстяване); аз ще напиша книгата "Бърза храна и мазната (и пресолена) България".

Адипополитически анекдоти

През 60-те години на миналия век италианските политици Джорджо Амендола и неговият ученик Джорджо Наполитано често ходили заедно по кафенета, канцеларии и улици на Рим. Първият бил дебел и болнав, другият – слаб и здрав. Затова приятелите им шеговито ги наричали "Giorgio o chiatto" (Дебелия Джорджо) и "Giorgio o sicco" (Слабия Джорджо). Наполитано беше на 81- годишна възраст, когато през 2006 г. бе избран за президент на Италия.

Във Великобритания Уинстън Чърчил е типичен пример за учебниците по адипополитика. Майка му, богатата американка Джени, го ражда през седмия месец на бремеността – според съвременната парадигма за обезитас и вътреутробно развитие това е причина сър Уинстън да е потвърждение на максимата "дебелото бебе е дебелия политик", който през последните 10-15 години от живота си получава няколко инсулта.

И в САЩ сенатори и журналисти често обсъжда "Is Al Gore too fat?", както и "политиката на мазнините" и "таксите за мазнините". Някои политици дори искат да пренесат стратегията срещу тютюнопушенето в тази срещу затлъстяването. Ще бъдат ли "дискриминирани" дебелите хора, както сега са пушачите и ще има ли, примерно, "Бургас без дебели хора" е "представи си всички хора на Земята са елегантни" - една утопична лирика на адипополитиката.

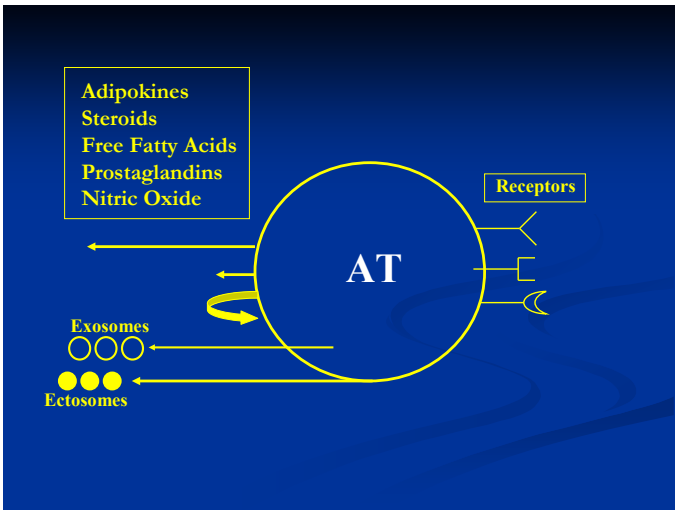
Тъй като затлъстяването ускорява не само СМБ, но така също и раковите заболявания, ще посоча и един „онкополитически"

анекдот: за да се възпроизвеждат, раковите клетки се делят неограничено и забравят да умират. Освен това на "входните им врати" (мембраните, които ги ограждат) е написано: "Не ме яжте!" - почеркът е на протеин, наречен CD47. В политиката, болна от рак (онкополитика), този клетъчен императив означава "имунитет на политиците към съдебни дела". Така раковите клетки продължават да се делят неограничено, забравят да умират и метастазират в различни органи. Учени от Станфордския университет в Калифорния обаче видяха на "входните врати" на раковите клетки и надписа "Изяжте ме!" - почеркът е на калретикулин (протеин, който изисква калций, за да контролира "ретикулума" – клетъчната мрежа) – тези резултати са публикувани на 22 декември 2010 г. в списанието *Science Translational Medicine* брой 2, страници 63-94. Макрофагите (вид имунни клетки) прочитат надписа, отварят широко устите си и изяждат раковите клетки. В яденето участват и лимфоцитите – прочитат надписа, доближават се до раковите клетки, впръскват им силнотоксичен щприц и така ги убиват; нарича се "целувка на смъртта".

Очевидно обществото на клетките е много по-гражданско, отколкото обществото на хората. За да имаме здрави хора в здрава политика, "Не ме яжте!" и "Изяжте ме!" трябва да бъдат изписани на входната врата на Народното събрание. Но за това са нужни депутати и министри със "здрав дух в здраво тяло".

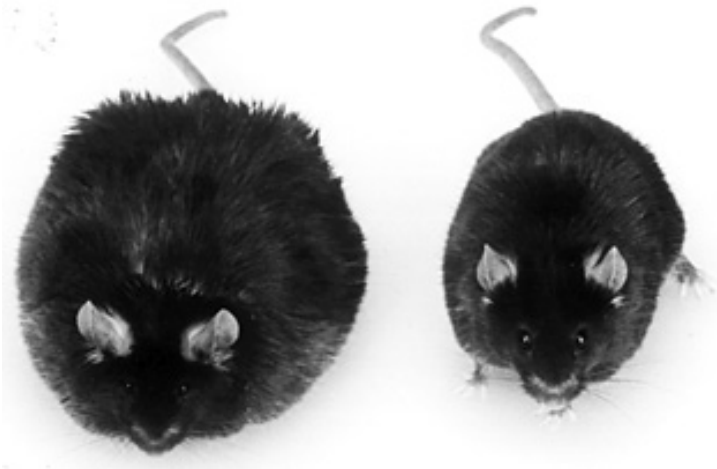
Послания

- Адипозната тъкана е ендокринен и паракринен орган, секретиращ адипокини, стероидни хормони, простагландини, мастни киселини, NO и H_2S (Фиг. 6). Те контролират различни биологични функции – възпаление, имунитет, липиден и въглехидратен метаболизъм, кръвосъсирване, репродукция, апетит, настроение, памет.



Фигура 6. Схематично представяне на адипозна тъкан (AT), показана в умален вид в левия долен ъгъл на Фигура 5. В квадрата горе вляво са посочени примери за молекули, секретирани от мастната тъкан. Първата стрелка посочва ендокринна, втората – паракринна, извитата стрелка – автокринна секреция. Следващите две стрелки посочват клетъчни структури (exosomes и ectosomes), изпълнени с молекули, които се изнасят ендокринно. Вдясно са представени схематимно три вида рецептори. Като цяло фигурата илюстрира способността на мастната тъкан да изнася/секретира биологичноактивни молекули (вляво) и да приема информацията, носена от сигнални молекули (вдясно).

- Адипокините са „добри" и „лоши" протеинови молекули – дисбаланс на тяхната секреция има важна роля в патогенетичните механизми на СМБ и други болести. Така адипокините и техните рецептори са мишени и за фармакологични изследавания – те могат да открият нови лекарства за тези болести.
- „Бъдейки слаб, не означава, че не си затлъстял" – слаб отвън, затлъстял отвътре (СОЗО) е голям рисков фактор за СМБ; доказва се с ехограф, компютърен томограф и MRI.
- Сега в света има около 2 милиарда земляни с наднормено тегло и поне половин милиард болни от затлъстяване, при което от инфаркти и инуслти годишно умират около 19 милиона хора. От финансов аспект това са стотици милиарди евро/долари годишно за лекуване, пенсиониране и инвалидизиране на хората, засегнати от "затлъстелите" болести. Необходими са спешни действия - SOS за *Homo obesus bulgaricus*, което означава и SOS за България. Това са стратегическите цели на адипополитиката и адипоикономиката.

Благодарности

Благодаря на колегите и приятелите си Луиджи Алое и Марко Фиоре от Института по клетъчна биология и невробиология, Национален съвет за научни изследвания, Рим, Италия и на Петър Генев, Антон Тончев, Марияна Христова, Николай Евтимов, Александър Хинев, Деян Анакиевски, Веселка Николова, Пламен Панайотов, Димитър Костов и Марин Железов от Медицински университет и Университетска болница „Света Марина", Варна за съвместната научна работа през последните 10-15 години. Благодарности изказвам и на GlaxoSmithKline Bulgaria за финансовото сътрудничество за книгата „SOS за Homo obesus. Адипобиология и адипополитика" (под печат). Специални благодарности изказвам и на дебелите плъхове (показани по-долу), в които д-р Дъглас Колман и д-р Джефри Фридман откриха гена на лептина, предизвикал Големия мастен взрив.