

szacowania parametrów populacyjnych (śmiertelności, rozrodczości, sukcesu reprodukcyjnego, etc.).

Autor składa podziękowania dr Michałowi Skierczyńskiemu, dr Marcinowi Antczakowi oraz

prof. Marii Śmiałowskiej i Anonimowemu Recenzentowi za cenne komentarze i konstruktywną krytykę pierwotnej wersji tekstu.

Lic. Jakub Szymkowiak. Student (magistrant) w Zakładzie Ekologii Behawioralnej Instytutu Biologii Środowiska. Wydział Biologii. Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. E-mail: qbaszym@tlen.pl.

OTYŁOŚĆ JAKO RODZAJ PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA

Justyna Dróżdż, Elżbieta Kołaczowska (Kraków)

Problem nadwagi rozważa się zazwyczaj pod kątem estetycznym, jednak nadwaga może przejść w otyłość, która łączy się z podwyższonym ryzykiem rozwoju licznych chorób, w tym cukrzycy typu II (insulinoniezależnej), chorób serca, nadciśnienia, miażdżycy naczyń, a także zawału serca i mózgu oraz wylewu. U osób otyłych często występują także choroby układu kostnego (zwyrodnienia kręgosłupa), choroby nerek (np. kamica żółciowa), a także zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju chorób nowotworowych. Część społeczeństwa jest świadoma tych zagrożeń, ale czy panuje powszechne zrozumienie, że otyłość sama w sobie to *choroba*? Wydaje się, że nie jest to wiedza rozpowszechniona, co może wynikać z braku zrozumienia bezpośredniej przyczyny inicjującej tą chorobę. W ostatnich latach pojawiła się teoria, która obecnie została potwierdzona naukowo, że otyłości towarzyszy chroniczny stan zapalny. Zapalenie przewlekłe (chroniczne) w odróżnieniu od krótkotrwałego zapalenia ostrego jest reakcją powodującą niszczenie tkanek własnych organizmu. U osób otyłych charakter zapalenia przewlekłego charakteryzujemy jako *zapalenie niskiego stopnia*. Oznacza to, że jego intensywność nie jest duża, ale jest cały czas obecne, wyniszczające, można je więc określić jako działające jak „morderca w białych rękawiczkach”.

OTYŁOŚĆ JAKO ZAGROŻENIE ZDROWIA I ŻYCIA

Począwszy od 2002 roku Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) umieściła otyłość na liście największych zagrożeń ludzkości. Problem ten dotyczy całej ludzkości, gdyż obejmuje zarówno społeczeństwa bogate jak i biedne, bez względu na poziom wykształcenia.

Według badań opublikowanych w 2004 r. w Stanach Zjednoczonych ponad 67% populacji ma nadwagę, a ponad 30% jest otyła. Z kolei w Europie wartości te to odpowiednio 50% i 20–30%, a w Polsce otyłych jest ok. 20% mężczyzn oraz 20–30% kobiet. Zgodnie z definicją otyłość to stan, kiedy tłuszcz stanowi więcej niż 25% masy ciała u mężczyzn i więcej niż 30% masy ciała u kobiet, wyraża się ją również jako stan, w którym waga ciała przekracza 120% wagi należnej (wzrost [cm] – 100). Do celów praktycznych stworzono wskaźniki pozwalające w łatwy sposób zidentyfikować i ocenić masę ciała. Powszechnie stosowanym jest BMI (ang. *body mass index*) – wskaźnik masy ciała, czyli iloraz masy ciała [kg] i wzrostu (wyrażonego w [m²]). W stanach fizjologicznych BMI nie powinien przekraczać 25 kg/m², nadwaga to wartość wskaźnika w granicach 25–30 kg/m², wyższe wartości świadczą o otyłości. Według kryteriów WHO otyłość dzieli się w zależności od wartości wskaźnika BMI na otyłość I rzędu – otyłość umiarkowana (BMI 30–34,9 kg/m²), otyłość II rzędu – otyłość ciężka (BMI 35,0–39,9 kg/m²) oraz otyłość III rzędu – bardzo ciężka, chorobliwa lub śmiertelna (BMI > 40 kg/m²). Równie ważne jak zawartość tłuszczu w organizmie jest jego rozmieszczenie, dlatego stworzono także inne wskaźniki m.in. wskaźnik talia-biodra WHR (ang. *waist hip ratio*) – stosunek obwodu talii do bioder. O otyłości świadczą wartości rzędu 0,8–0,85 u kobiet oraz 1,0 dla mężczyzn. Również sam obwód talii (u kobiet powyżej 88 cm, u mężczyzn powyżej 102 cm) świadczy o otyłości.

Mechanizmy regulacji apetytu

Przyczyny otyłości i nadwagi są bardzo liczne i bardzo złożone. Najogólniej jednak ich rozwój

jest związany z zaburzeniami, o różnym podłożu, mechanizmów regulujących przyjmowanie pokarmu (Porównaj *Mechanizmy rozwoju otyłości*).

Fizjologicznie, w warunkach prawidłowych, regulacja apetytu pozostaje pod kontrolą ośrodkowego układu nerwowego. Główną rolę w tym mechanizmie spełnia podwzgórze, które przyjmuje sygnały chemiczne przekazywane z całego organizmu. W podwzgórzu znajdują się dwa antagonistycznie działające obszary: ośrodek sytości (umieszczony w jądrze brzuszno-przyśrodkowym), który jest aktywny tylko czasowo, oraz aktywny cały czas ośrodek głodu (boczne części podwzgórza). Ośrodek głodu stymuluje do zdobywania i przyjmowania pokarmu, podczas gdy ośrodek sytości hamuje apetyt. Oprócz tych dwóch głównych ośrodków w podwzgórzu istotną rolę w regulacji apetytu odgrywają także: jądro łukowe, jądro przykomorowe, jądra pasma samotnego w rdzeniu przedłużonym, które zbierają informacje płynące z obwodu do mózgu. Ponadto liczne czynniki białkowe oddziałują pośrednio i bezpośrednio na podwzgórze. Można je podzielić na oreksyny (powodujące zwiększenie apetytu) oraz anoreksyny (hamujące apetyt) (Tab. 1).

Tabela 1. Główne czynniki regulujące masę ciała w organizmie człowieka: oreksyny (pobudzają apetyt) i anoreksyny (hamują apetyt).

Pobudzające apetyt	Hamujące apetyt
➤ Grelina ➤ Neuropeptyd Y ➤ Oreksyna A ➤ Oreksyna B ➤ MCH* ➤ Białko aguti	➤ Leptyna ➤ Insulina ➤ Peptyd YY3-36 ➤ Glukagon ➤ Wazopresyna ➤ Polipeptyd trzustkowy (PP)

*MCH (ang. *melanin-concentrating hormone*) – hormon melanocytotropowy

Grelina

Do oreksyn zalicza się m.in. grelinę odkrytą stosunkowo niedawno, bo w roku 1999. Najwięcej greliny produkowane jest w żołądku przez komórki nazwane X/A, które stanowią 20% komórek endokrynnych żołądka. Komórki te są oplecione siecią naczyń krwionośnych, dzięki czemu grelina trafia bezpośrednio do układu krwionośnego. Całkowita resekcja żołądka powoduje spadek stężenia greliny we krwi o ok. 70%.

Grelina wiąże się z tymi samymi receptorami co hormon wzrostu, dlatego jej związanie się z receptorem prowadzi m.in. do wydzielania tego hormonu. Hormon wzrostu powoduje nasilony transport aminokwasów do tkanek, a tym samym zwiększoną syntezę białek. Ponadto hormon wzrostu zwiększa aktywność lipazy lipoproteinowej, co powoduje rozpad zmagazynowanych w tkance tłuszczowej lipidów i wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych we krwi. Poza wpływem na hormon wzrostu, grelina stymuluje także pobieranie pokarmu, np. wykazano, że wstrzyknięta do organizmu zwiększa apetyt. Ponieważ najwyższe stężenie greliny obserwuje się przed posiłkiem, a najniższe osiąga ona po godzinie od spożycia posiłku, sugeruje to jej rolę w odczuwaniu głodu. Grelina działa na apetyt poprzez pobudzanie wydzielania w podwzgórzu neuropeptydu Y, silnego stymulatora głodu. Poza działaniem ośrodkowym wykazuje również aktywność obwodową, gdyż wpływa między innymi na skurcz ścian żołądka oraz zwiększa wydzielanie soku żołądkowego i przyspiesza perystaltykę jelit. Ze względu na rozwój otyłości istotna jest obecność greliny w trzustce. Wytwarzanie tego hormonu przez komórki wysp trzustki zostało potwierdzone przez wykazanie różnicy w jego stężeniu we krwi żyłnej i tętniczej trzustki: krew wypływająca z tego organu okazała się być 8 razy bogatsza w grelinę od krwi tętniczej. Grelina podwyższa stężenie glukozy we krwi redukując poziom insuliny gdyż w badaniach na szczurach wykazano, że podanie substancji antagonistycznych w stosunku do greliny znacząco podnosi poziom insuliny. Dowiedzono także, że grelina usuwa jony Ca^{2+} , które pośredniczą w uwalnianiu insuliny, przyczynia się więc do spadku poziomu insuliny powodując hiperglikemię. W przypadku niedoboru pokarmu jest to niezwykle istotna funkcja zachowująca stały poziom glukozy umożliwiający podtrzymanie metabolizmu ustroju.

Hipokreatyny: oreksyny A i B

Innymi peptydami zwiększającymi apetyt są oreksyny A i B inaczej nazywane hipokreatynami. Uwalniane są one z neuronów obecnych w jelicie i oddziałują na ośrodkowy układ nerwowy (mózg i rdzeń kręgowy). Mechanizm zwiększania apetytu odbywa się na podobnej zasadzie jak w przypadku greliny. Ponieważ oreksyny mają udział w kontroli snu i czuwania, wpływają także na aktywność ruchową związaną z oczekiwaniem na posiłek, a ich wytwarzanie aktywuje wysokie stężenie glukozy we krwi.

Insulina

Insulina syntetyzowana jest przez komórki β wysp trzustkowych. Działa na większość komórek w organizmie, ale w szczególności na wątrobę, mięśnie i tkankę tłuszczową, np. pod jej wpływem wątroba zwiększa wchłanianie glukozy. Insulina działa również na ośrodkowy układ nerwowy: po dotarciu do podwzgórza wiązana jest przez receptor insulinowy. Co ciekawe receptory dla insuliny znajdują się w tych samych obszarach mózgu, co receptory dla leptyny. Insulina ma działanie hamujące apetyt, gdyż pobudza ośrodek sytości, a poziom insuliny we krwi jest ściśle skorelowany ze stężeniem glukozy.

Leptyna

Leptyna, odkryta w 1994 roku, działa poprzez receptory zlokalizowane głównie w podwzgórzu. Leptyna wiążąc się z receptorem indukuje transdukcję sygnału prowadzącą do transkrypcji (syntezy RNA na matrycy DNA) określonych genów w neuronach, a tym samym wpływa na kontrolę energetyczną organizmu. W zależności od stężenia leptyny może ona wywołać działanie anoreksyjne lub oreksyjne. To ostatnie, w przypadku małego stężenia leptyny we krwi, odbywa się przez neuropeptyd Y, MCH (ang. *melaninconcentrating hormone*) i oreksyny. Leptyna wywiera działanie obniżające apetyt przez uwolnienie z podwzgórza takich peptydów jak POMC (proopiomelanokortyna), prohormon, z którego odcinana jest cząsteczka α -MSH (hormon α -melanotropowy). W przypadku wysycenia komórek trójglicerydami komórki tkanki tłuszczowej zwiększają syntezę leptyny, która po pokonaniu bariery krew-mózg dociera do podwzgórza powodując uwolnienie wymienionych neuropeptydów. Pomimo hamującego działania leptyny, stosowanie jej do walki z otyłością okazało się nieskuteczne, gdyż otyłość wiąże się z leptynoopornością. Leptynooporność to stan, w którym stężenie leptyny w surowicy krwi osoby odchudzającej się jest już tak wysoki, że dodatkowe podanie leptyny nie powoduje już oczekiwanego efektu terapeutycznego w postaci należytego zmniejszenia masy ciała. Zjawisko to jest jak dotąd słabo poznane. Wiadomo, że upośledzone jest przechodzenie leptyny przez barierę krew-mózg, gdyż leptyna podana myszom z indukowaną eksperymentalnie otyłością nie wykazuje działania anoreksyjnego, natomiast podana bezpośrednio do komory mózgowej wywiera oczekiwane działanie. Oporność na leptynę może również warunkować mutacja receptora dla leptyny, lub obecność cząsteczek supresorowych, które hamują wewnątrzkomórkowy szlak sygnalizacyjny leptyny.

Stężenie leptyny wykazuje zmienność okołodobową, przy czym największy poziom obserwuje się nocą. Ponadto stwierdzono 3–5-krotnie wyższe stężenie leptyny u kobiet, niż u mężczyzn o tej samej wartości wskaźnika BMI. Obserwuje się także dodatnią korelację stężenia leptyny z ilością hormonu luteinizującego (LH) i estradiolu, a ujemną z ACTH (kortykotropina) i kortyzolem. Leptyna uczestniczy w wielu różnych procesach niezwiązanych z regulacją apetytu np. w angiogenezie (tworzeniu nowych naczyń krwionośnych), hematopoezie (wytwarzaniu elementów morfotycznych krwi), procesie gojenia się ran, regulacji ciśnienia tętniczego. Wpływa również na odpowiedź immunologiczną organizmu zwiększając liczbę makrofagów i granulocytów oraz ich aktywność.

Neuropeptyd Y (NPY)

W międzynarodowej nomenklaturze litera Y oznacza tyrozynę i ten 36 aminokwasowy peptyd zawiera aż 5 cząsteczek tego aminokwasu. Występujący w podwzgórzu neuropeptyd Y również może być uważany za „czynnik głodu”, gdyż jego działanie polega na aktywowaniu ośrodka głodu. Spadek stężenia insuliny i leptyny indukuje jądro łukowate podwzgórza do syntezy neuropeptydu Y. Minimalizuje on wydatki energetyczne organizmu i pobudza do pobierania pokarmu.

Peptyd YY (PYY)

Peptyd YY wyizolowany, podobnie jak NPY w 1982 r., należy wraz z NPY i PP do grupy polipeptydów trzustkowych. W organizmie człowieka peptyd YY produkowany jest przez komórki L jelita krętego i okrężnicy. W surowicy PYY występuje w formie aktywnej PYY3-36, która wiąże się z odpowiednim receptorem (Y2) znajdującym się w podwzgórzu, hamując uwalnianie NPY z neuronów jądra łukowatego podwzgórza i w ten sposób hamuje pobieranie pokarmu. Stężenie peptydu YY wzrasta w 15 minut po przyjętym posiłku, po godzinie osiąga szczyt, a jego poziom pozostaje podwyższony jeszcze przez kolejnych 6 godzin. Natywna forma peptydu YY (PYY1-36) ma działanie odwrotne, stymuluje do pobierania pokarmu, poprzez aktywację receptorów Y1 w innych obszarach podwzgórza. Pozostałe czynniki kontrolujące masę ciała i wpływające na stan energetyczny organizmu zostały przedstawione w Tabeli 1.

Mechanizmy rozwoju otyłości

Rozwój otyłości jest uwarunkowany licznymi czynnikami genetycznymi, środowiskowymi, psychologicznymi,

behawioralnymi, jak również metabolicznymi i endokrynologicznymi, a także może być wynikiem zażywania niektórych leków. Ze względu na rozległość tematu w poniższych rozdziałach omówimy tylko genetyczne mechanizmy sprzyjające rozwojowi otyłości.

Genetyczne podłoże otyłości

Chociaż genetycznie uwarunkowanie otyłości nie jest do końca wyjaśnione, to jego znaczenie sugeruje chociażby częste występowanie otyłości w obrębie członków tych samych rodzin. Wykazano bowiem, że 40–70% osób otyłych miało otyłe przynajmniej jedno z rodziców. Z drugiej strony jedynie u 5% osób otyłych stwierdza się pojedynczą mutację odpowiedzialną za ich nadmierną wagę, co świadczy o tym, że rozwój otyłości jest determinowany wielogenowo,

czyli przez liczne geny równocześnie. Defekty monogenowe (determinowane tylko przez jeden gen) mogą być związane m.in. z nieprawidłową budową leptyny lub receptora dla niej. Mutacja genu LEP (odpowiedzialnego za wytwarzanie leptyny), prowadzi do zmniejszenia syntezy tego białka, lub do nieprawidłowej jego budowy. Niedawno zaczęto analizować gen kodujący receptor jądrowy PPAR γ (ang. *peroxisome proliferator-activated receptors*). Jedna z czterech znalezionych mutacji genu kodującego PPAR γ (polimorfizm-12-ala) ma prawdopodobnie związek z otyłością. Receptor ten wydaje się także odgrywać ważną rolę w procesach przemian tłuszczowych i w utrzymaniu równowagi energetycznej organizmu oraz wrażliwości komórek na insulinę. Kwasy tłuszczowe i ich pochodne wykazują naturalne powinowactwo do receptorów PPAR γ . Podstawowa rola tego czynnika jądrowego jest jednak związana z aktywacją genów

Tabela 2. Ważniejsze typy leukocytów (białych krwinek) czyli komórek układu odpornościowego.

TYP LEUKOCYTU	MORFOLOGIA	NAJWAŻNIEJSZE FUNKCJE
Udział w odpowiedzi wrodzonej (nieswoistej)		
Mastocyt = komórka tuczna 	Dwupłatowe jądro, liczne ziarnistości w cytoplazmie barwiące się na fioletowo*	Wytwarzanie licznych mediatorów bez stymulacji (pre-produkowanych) i produkowanych <i>de novo</i> po stymulacji
Neutrofil = granulocyt obojętnochłonny 	Wielopłatowe jądro, liczne ziarnistości w cytoplazmie nie barwiące się na żaden charakterystyczny kolor*	Fagocytoza i eliminacja patogenów poprzez wybuch tlenowy i/lub wydzielanie białek przeciwbakteryjnych; produkcja mediatorów magazynowanych w 4 typach ziarnistości: azurofilnych, swoistych, żelatynowych i wydzielniczych; produkcja mediatorów <i>de novo</i>
Makrofag 	Jądro o kształcie nerkowatym, niesegmentowane*	Fagocytoza i eliminacja patogenów poprzez wybuch tlenowy i/lub wydzielanie białek przeciwbakteryjnych; produkcja mediatorów <i>de novo</i> ; prezentacja antygenów limfocytom T
Limfocyty: Udział w odpowiedzi nabytej (swoistej)		
Limfocyt T 	Pojedyncze owalne jądro, zazwyczaj wypełniające większą część cytoplazmy*	Th – pomocnicze: aktywacja odpowiedzi komórkowej (Th ₁) i humoralnej (Th ₂); Tc – funkcje cytotoksyczne; Th17 – produkcja IL-17 (wpływ na migrację i aktywację neutrofilów); Treg – funkcje regulatorowe
Limfocyt B 		Produkcja przeciwciał; udział w odpowiedzi humoralnej

*barwienie przy pomocy barwników histologicznych, np. May-Grunwalda Giemsa, Wrighta.

kodujących mediatory zapalenia, w tym cytokiny, a więc z rozwojem reakcji zapalnej.

Nieprawidłowości w budowie insuliny lub defekty receptorów dla insuliny również mogą przyczyniać się do zaburzenia gospodarki energetycznej organizmu. Także zmiany w białkach, które powodują zahamowanie apetytu np. POMC, z którego odcinana jest cząsteczka α -MSH. Hormon ten w warunkach fizjologicznych łączy się ze swoim receptorem i w ten sposób zostaje uruchomiony łańcuch regulacji apetytu. Mutacja w genie kodującym POMC powoduje, że nie następuje zamiana POMC w α -MSH, który nie łączy się z receptorem i nie dochodzi do hamowania apetytu. Mutacja genu receptora dla α -MSH odpowiedzialna jest za 1–6% przypadków ciężkiej otyłości u dorosłych. Liczba genów, markerów genetycznych i regionów chromosomów mająca bezpośredni lub pośredni związek z otyłością szacowana jest na ok. 200. Do rozregulowania metabolizmu mogą przyczynić się także nieprawidłowości w funkcjonowaniu podwzgórza.

REAKCJA ZAPALNA

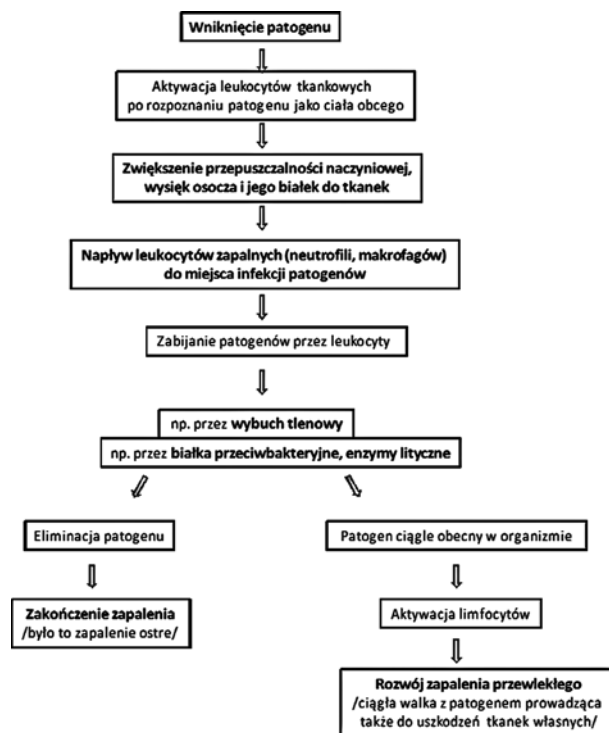
Patogeny – bakterie, wirusy i grzyby – nieustannie atakują organizm człowieka, dlatego musi on być przygotowany na obronę. Pierwszą, niespecyficzną linię obrony stanowią bariery mechaniczne takie jak nabłonek i skóra, które przepuszczają do wnętrza organizmu tylko sto na milion patogenów atakujących go w danym czasie. Wniknięcie patogenów do organizmu automatycznie powoduje rozwój odpowiedzi immunologicznej, w tym reakcji zapalnej.

Leukocyty

Aby w pełni zrozumieć mechanizmy reakcji zapalnej warto przypomnieć najważniejsze komórki (leukocyty = białe krwinki) uczestniczące w tym procesie. Ze względu na lokalizację i funkcję leukocyty możemy podzielić na osiadłe (rezydentne, tkankowe) i zapalne (Tab. 2). Do tych pierwszych zaliczamy mastocyty i makrofagi tkankowe, a do leukocytów zapalnych neutrofile, makrofagi zapalne i limfocyty.

Mastocyty (komórki tuczne) to leukocyty charakteryzujące się posiadaniem bardzo licznych ziarnistości (granuli) w cytoplazmie. W ziarnistościach tych przechowywane są mediatory, które po aktywacji mastocytów mogą być natychmiast przez nie uwolnione w procesie tzw. degranulacji. Również neutrofile charakteryzuje zdolność do produkcji licznych mediatorów, uwalnianych poprzez podobny mechanizm. Neutrofile,

wraz z makrofagami, należą do tzw. profesjonalnych fagocytów, gdyż przeprowadzają proces fagocytozy (pochłonięcia patogenu) w sposób bardzo wydajny, a następnie zabijają pochłonięte patogeny. Z kolei makrofagi to monocyty, które z krwi przedostały się do tkanek. Powyższe typy leukocytów uczestniczą w tzw. odporności wrodzonej natomiast limfocyty uczestniczą w odporności nabytej. Komórki te, po rozpoznaniu antygeny (ciała obcego), muszą najpierw ulec liczny podziałom. Konsekwencją tego faktu jest to, iż limfocyty mogą włączyć się w obronę organizmu dopiero w kilka dni po wniknięciu patogenów.



Ryc. 1. Najważniejsze etapy zapalenia ostrego i przewlekłego.

Przebieg zapalenia

Pierwszym etapem zapalenia jest wykrycie przez leukocyty osiadłe ciało obcych (np. komórek patogenów), które wniknęły do organizmu. Ich rozpoznanie jest oparte na wykryciu przez leukocyty konserwatywnych i unikalnych dla patogenów wzorców molekularnych tzw. PAMP (ang. *patogen associated molecular patterns*) występujących na ich powierzchni (Ryc. 1). Są to np. liposacharydy (LPS) budujące ścianę komórkową bakterii gramujemnych lub białko flagellina budujące rzęski bakterii. Leukocyty rozpoznają PAMP dzięki obecności na swojej powierzchni receptorów identyfikujących te struktury tzw. PRR (ang. *pattern recognition receptors*), receptorów rozpoznających wzorce molekularne na patogenach.

Związanie PRR leukocytów osiadłych z patogenem prowadzi do ich aktywacji i produkcji mediatorów

zapalnych. W pierwszej kolejności są to substancje wazoaktywne (aktywne naczyniowo) oraz chemoatraktanty. Te pierwsze powodują skurcz mięśni gładkich lokalnych naczyń krwionośnych, zwiększenie przestrzeni między komórkami śródbłonka i w konsekwencji zwiększenie średnicy i przepuszczalności naczyń (Ryc. 1). Do substancji wazoaktywnych zalicza się m.in. histaminę i prostaglandyny oraz leukotrieny. Do chemoatraktantów należą chemokiny (*Porównaj poniżej*) i inne substancje umożliwiające ukierunkowaną migrację leukocytów.

W drugiej kolejności leukocyty osiadłe zaczynają produkcję cytokin pro-zapalnych sprzyjających rozwojowi zapalenia oraz chemokin. Cytokiny to substancje wydzielane głównie przez leukocyty, które regulują (pobudzają lub hamują) przebieg reakcji odpornościowych, w tym zapalenia. Przykładowe cytokiny pro-zapalne to TNF- α (ang. *tumor necrosis factor α* , czynnik martwicy nowotworów), interleukina 1 β (IL-1 β), IL-6, IL-17, IL-18. Z kolei chemokiny to podtyp cytokin, który działa chemotaktycznie na leukocyty, tj. kierują ich przemieszczaniem się do miejsca wniknięcia patogenów. Należy do nich m.in. IL-8 (zwana także CXCL8), która kieruje przemieszczaniem się neutrofilów. Ponadto TNF- α i histamina pobudzają pojawienie się cząsteczek adhezyjnych na śródbłonku, które oddziałując ze swoimi ligandami (cząsteczkami je wiążącymi) na powierzchni leukocytów spowalniają ich przepływ i powodują, że leukocyty „toczą się” po komórkach śródbłonka naczyń. Leukocyty dzięki wolniejszemu przepływowi przez naczynie są poddawane działaniu chemokin, które wywołują zmiany konformacyjne kolejnych cząsteczek adhezyjnych prowadzące do pełnego zatrzymania się leukocytów w naczyniach. W następnej kolejności dochodzi do przebudowy cytoszkieletu leukocytów i ich przemieszczania się (diapedezy) między komórkami śródbłonka (Ryc. 1). Konieczne są do tego proteazy, w tym enzymy z rodziny metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. *matrix metalloproteinases*, MMPs) np. metaloproteinaza 9 (MMP-9), które przerywają ciągłość błony podstawnej naczynia krwionośnego. Po opuszczeniu naczynia leukocyty nakierowywane są do ogniska zapalnego przez chemokiny i również w czasie tej wędrówki wykorzystują proteazy, takie jak MMP-9, tym razem do rozkładu macierzy zewnątrzkomórkowej, która jest materia wypełniająca przestrzeń pomiędzy narządami i tkankami.

Leukocyty, głównie neutrofile i makrofagi, fagocytują patogeny, które są eliminowane na dwa sposoby. Pierwszy to tzw. wybuch tlenowy generujący reaktywne formy tlenu (wolne rodniki niszczące ściany

i błony komórkowe), który wymaga dużych ilości tlenu do wytworzenia jego form reaktywnych, czemu proces ten zawdzięcza swoją nazwę. Drugi mechanizm jest niezależny od obecności tlenu i związany z aktywnością enzymatyczną (np. lizozym rozkładający ścianę komórkową bakterii) oraz aktywnością nieenzymatycznych białek przeciwbakteryjnych takich jak defensyny.

Zapaleniu towarzyszy tzw. reakcja fazy ostrej, która jest wywołwana przez cytokiny pro-zapalne TNF- α , IL-1 β i IL-6. Reakcja ta rozwija się głównie w wątrobie i polega na obniżeniu produkcji niektórych białek (np. budulcowych), a zwiększeniu produkcji białek odpornościowych. Jednym z białek fazy ostrej jest CRP (ang. *C-reactive protein* CRP), którego poziom wykazuje nawet 1000-krotny wzrost stężenia, dlatego podczas stanu zapalnego jest wykorzystywany w diagnostyce jako marker reakcji zapalnej toczącej się w organizmie.

Zakończenie zapalenia jest inicjowane przez cytokiny przeciwzapalne (np. IL-10), które wpływają hamująco na produkcję i wydzielanie czynników zapalnych. Oprócz tego w organizmie produkowane są rozpuszczalne receptory dla niektórych cytokin, autoprzeciwciała, naturalne inhibitory blokujące działanie metaloproteinaz i inne białka hamujące/blokujące czynniki zapalne (Ryc. 1).

Przewlekły stan zapalny

Krótkotrwała reakcja zapalna, tzw. ostre zapalenie jest reakcją prowadzącą do eliminacji patogenu, a następnie ulega wyciszeniu. Natomiast chroniczny stan zapalny jest stanem patologicznym, mogącym trwać nawet przez całe życie. W jego przebiegu leukocyty są cały czas aktywne, produkują duże ilości mediatorów zapalnych walcząc z infekcją i choć walka ta jest nieskuteczna, to wyprodukowane w nadmiarze czynniki zapalne zaczynają niszczyć tkanki własne gospodarza. W przebiegu zapalenia przewlekłego zaangażowane są nie tylko leukocyty odpowiedzi wrodzonej, ale także limfocyty. Spośród objawów zapalenia w chronicznym stanie zapalnym występują głównie ból i opuchlizna. Przykładem przewlekłego zapalenia jest reumatoidalne zapalenie stawów.

ZAPALENIE A OTYŁOŚĆ

Tak jak wspomniano na początku otyłość to choroba związana z przewlekłym stanem zapalnym, charakteryzująca się nadprodukcją cytokin zapalnych i czynników fazy ostrej. W szczególności u osób z nadwagą oraz otyłością wykrywa się podniesiony

we krwi poziom białka C-reaktywnego (CRP), cytokin IL-6 i TNF- α oraz leptyny, które również wykazują zwiększoną ekspresję tkankową. Oprócz roli w zapaleniu substancje te są związane z ryzykiem wystąpienia chorób serca oraz innych powikłań towarzyszących otyłości.

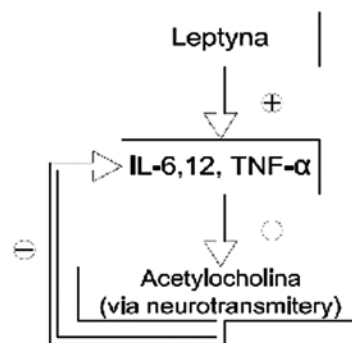
Badania wykazały, że podwyższony BMI jest związany z wyższym stężeniem CRP zarówno u dzieci jak i dorosłych potwierdzając, że otyłość to stan zapalny. Towarzyszący otyłości podwyższony poziom CRP jest najprawdopodobniej skutkiem podwyższonej ekspresji IL-6 w tkance tłuszczowej i jej zwiększonego uwalniania do krwioobiegu. U osób otyłych i z nadwagą również poziom TNF- α oraz jego rozpuszczalnych receptorów (receptorów występujących w surowicy w stanie wolnym) jest znacząco podwyższony we krwi w stosunku do grupy kontrolnej (osoby szczupłe). Badania wykazały, że spadek wagi wywołany intensywnymi ćwiczeniami powoduje redukcję zarówno poziomu TNF- α jak i CRP.

Oś: leptyna – acetylocholina – czynniki zapalne

Leptyna to produkt adipocytów (komórek tłuszczowych), zatem nie jest zaskakującym, że jej stężenie u osób otyłych jest wyższe, niż u osób szczupłych. Ponadto poziom leptyny wzrasta w trakcie reakcji zapalnej, co wykazano na przykładzie zapalenia wywołanego przez lipopolisacharyd (LPS), w trakcie którego obserwowano wzrost ekspresji genu kodującego leptynę oraz poziomu leptyny we krwi. Z kolei leptyna nasilała proces fagocytozy oraz produkcję cytokin pro-zapalnych (IL-6, IL-12 i TNF- α), a u myszy ob/ob niewytwarzających leptyny oraz u szczurów fa/fa z defektem receptora wiążącego leptynę, produkcja tych cytokin w odpowiedzi na LPS była znacznie obniżona.

Wykazano także, że leptyna bezpośrednio powoduje wydzielanie IL-1 β w mózgu szczurów wpływając w ten sposób na przyjmowanie pokarmu i temperaturę ciała – procesy kontrolowane przez tę cytokinę. Interleukina-1 β oraz IL-6 działają jako neuromodulatory pobudzające motorykę jelit oraz powodujące zahamowanie uwalniania acetylocholiny z zakończeń cholinergicznego nerwu błędnego. Acetylocholina to neurotransmitter, czyli substancja chemiczna biorąca udział w synaptycznym przekazywaniu nerwowym w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Jej wydzielanie mogą pobudzać także neurotransmitery takie jak dopamina, serotonina czy neuropeptyd Y. Poza rolą w układzie nerwowym, acetylocholina może mieć także działanie przeciwzapalne, zmniejszające wydzielanie cytokin pro-zapalnych (TNF,

IL-6) przez makrofagi stymulowane LPS (Ryc. 2). W związku z powyższym można zaobserwować wyraźną zależność między leptyną, czynnikami zapalnymi i acetylocholiną, gdyż poziom tej pierwszej zwiększa produkcję cytokin pro-zapalnych, które z kolei hamują wydzielanie acetylocholiny. Obniżony poziom acetylocholiny prowadzi do wzmożonej reakcji zapalnej (Ryc. 2).



Ryc. 2. Uproszczony schemat zależności pomiędzy produkcją leptyny, czynników prozapalnych oraz acetylocholiny. Wzmocniona produkcja leptyny zwiększa produkcję cytokin prozapalnych, które hamują uwalnianie acetylocholiny. Ponieważ acetylocholina może mieć działanie immunosupresyjne zahamowanie jej syntezy i uwalniania przyczynia się do utrzymania się stanu zapalnego. Działanie acetylocholiny mogą także regulować neurotransmitery: dopamina, serotonina, peptyd Y.

Otyłość jako reakcja zapalna – wnioski z badań klinicznych

W trakcie zapalenia towarzyszącego otyłości stwierdzono szczególną rolę monocytów krwi. Pierwsze badania wykazały, że wysokoenergetyczne posiłki powodują zmiany pro-zapalne w monocytach, które można zaobserwować w 3–4 godziny po posiłku u osób szczupłych. Ponadto okazało się, że monocyty mogą migrować do tkanki tłuszczowej i aktywować adipocyty do produkcji cytokin pro-zapalnych takich jak IL-6 i TNF- α , przyczyniając się do ich zwiększonego stężenia u osób otyłych (Tabela 3). Wykazano także, że u osób otyłych niektóre komórki krwi obwodowej, m.in. monocyty/makrofagi występują w tkance tłuszczowej w większej liczbie oraz mają podwyższony poziom ekspresji jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (ang. *nuclear factor kappa B*), aktywującego ekspresję szeregu genów kodujących czynniki uczestniczące w zapaleniu. Do genów podlegających regulacji przez NF- κ B zalicza się geny kodujące cytokiny, chemokiny, MMP oraz białka adhezyjne. Jednocześnie w monocytach obserwuje się spadek poziomu inhibitora NF- κ B – I κ B- β . Badania nad otyłymi kobietami wykazały wzrost zależnego od NF- κ B poziomu mRNA (cząsteczki matrycowego RNA po przyłączeniu się do rybosomów stanowią

matrycę do syntezy białek) dla TNF- α , IL-6 i MMP-9 w monocytach krwi. Co ciekawe zarówno poziom NF- κ B jak i stężenie CRP, TNF- α , IL-6 i MMP-9 we krwi było dodatnio skorelowane z BMI (im większe BMI tym większe wydzielanie czynników zapalnych). Ponadto badania te wykazały wyraźny stymulujący wpływ wolnych kwasów tłuszczowych FFA (*ang. free fatty acids*) obecnych we krwi na aktywność NF- κ B. Poziom FFA jest znacznie wyższy u osób otyłych. Z kolei utrata wagi i spadek stężenia FFA może znacznie zredukować ekspresję cytokin pro-zapalnych w monocytach.

U otyłych dzieci i młodzieży stwierdzono istotnie wyższe stężenie MMP-9 we krwi obwodowej, co więcej stężenie to było istotnie wyższe u osób otyłych z nadciśnieniem tętniczym w stosunku do osób tylko otyłych. Podobne badania przeprowadzono na grupie otyłych osób dorosłych i wykazano analogiczną zależność, poziom MMP-9 we krwi był znacznie wyższy u osób otyłych i dodatnio skorelowany z poziomem insuliny na czczo. Tą samą tendencję obserwowano u otyłych kobiet, których otyłość była leczona operacyjnie. Wykazano u nich dodatnią korelację między BMI, a poziomem MMP-9 we krwi, a spadek wagi spowodował spadek stężenia MMP-9.

Jedną z cytokin biorących udział w stanie zapalnym towarzyszącym otyłości jest IL-18, która ma zdolność do zwrotnego wywołania wydzielania MMP-9 w monocytach. W eksperymentach badano m.in. wpływ długotrwałej (3,2 roku) utraty wagi na stężenie IL-18 oraz MMP-9 w surowicy krwi. Wykazano, że długotrwałe odchudzanie prowadzi do spadku stężenia IL-18 oraz MMP-9, ale co ciekawe przy krótkotrwałej, szybkiej utracie wagi (8 tygodni) poziom MMP-9 w surowicy wzrósł. Było to zgodne z przewidywaniami, gdyż przy nagłej utracie wagi może dochodzić do przejściowego stanu zapalnego w tkance tłuszczowej, co czasowo wzmacnia wydzielanie MMP-9.

Otyłość a zaostrzony przebieg reakcji zapalnej – wnioski z prac eksperymentalnych

Jak opisano w poprzednich podrozdziałach otyłość to chroniczny stan zapalny manifestujący się zwiększonym stężeniem czynników zapalnych. Stwierdzono także, że w przypadku zaistnienia stanu zapalnego wywołanego przez patogeny, otyłości towarzyszy zaostrzona i wydłużona odpowiedź immunologiczna. Dowiodły tego badania wykonane na eksperymentalnym modelu zapalenia jamy otrzewnej wywołanego zymosanem u myszy laboratoryjnych. Jama otrzewnej jest zlokalizowana w jamie brzusznej pomiędzy dwoma listkami (warstwami) błony surowiczej zwanej

otrzewną. Jej zapalenie można wywołać m.in. podając dootrzewnowo zymosan, wielocukier wyizolowany ze ściany komórkowej drożdży, a jego podanie naśladuje infekcję grzybiczą. U ludzi zapalenie jamy otrzewnej jest częstą komplikacją towarzyszącą dializom nerek lub perforacji (pęknięciu) wrzodów w przewodzie pokarmowym. Wspomniane badania dotyczące otyłości przeprowadzono na trzech grupach myszy: (1) myszach ob/ob o bardzo niskim stężeniu leptyny, (2) myszach z otyłością indukowaną nieodpowiednim żywieniem DIO (*ang. diet-induced obesity*) oraz (3) na grupie kontrolnej myszy nieotyłych. Myszy DIO otrzymywały pokarm, który prowadził do hiperlipidemii (podwyższonego poziomu cholesterolu) oraz hiperglikemii (wysoki poziom cukru we krwi). Każda z grup zwierząt została nastrzykana zymosanem, a głównym parametrem zapalnym, który monitorowano był poziom IL-17A (podtyp cytokiny IL-17). IL-17A jest produkowana przez wiele typów komórek m.in. przez neutrofile, monocyty, adipocyty, aktywowane limfocyty oraz limfocyty Th17. Cytokina IL-17A powoduje produkację chemokin (np. IL-8/CXCL8), czynników wzrostu i białek adhezyjnych prowadząc do gromadzenia się neutrofili w ognisku zapalnym.

Powyższe badania wykazały, że zarówno u myszy z grupy (1) ob/ob jak i (2) DIO, obserwowano wysoki poziom IL-6, chemokin i TNF- α , a stan zapalny otrzewnej był zaostrzony oraz wydłużony w stosunku do myszy kontrolnych (3) (Tabela 3). W obu przypadkach (1, 2) było to związane ze wzmożoną produkcją IL-17A. Wyniki te zaskoczyły naukowców ponieważ otyłość występująca u myszy ob/ob i DIO ma zupełnie inne podłoże, przy czym podstawową różnicą jest poziom leptyny. U zwierząt DIO stężenie leptyny jest bardzo wysokie w porównaniu z myszami kontrolnymi, natomiast u myszy ob/ob leptyna jest praktycznie niewykrywalna. Wyjaśnienie tego problemu przyniosły badania, w których myszom ob/ob podano leptynę (jako lek), gdyż nie spowodowało to obniżenia poziomu IL-17A. Tym samym badania te dowiodły, że to nie leptyna jest odpowiedzialna za wzmożoną produkcję IL-17A u myszy otyłych. Ponieważ komórkami produkującymi IL-17A są także adipocyty uważa się obecnie, że to sam nadmiar tkanki tłuszczowej gromadzącej się w jamie otrzewnej jest odpowiedzialny za jej zwiększone wydzielanie u otyłych zwierząt.

Inne prace doświadczalne dotyczyły otyłości brzusznej, która jest często powiązana z cukrzycą typu II. Choroba ta na poziomie molekularnym związana jest upośledzeniem post-receptorowych ścieżek sygnałowych, które mają za zadanie ułatwienie

pobierania glukozy. W cukrzycy typu II obserwuje się zjawisko insulinooporności, ponieważ pomimo podwyższonego poziomu insuliny we krwi (hiperinsulinemia), podwyższony jest również poziom glukozy (hiperglikemia). Przeprowadzono eksperyment, w którym hodowano trzy grupy myszy. U osobników z pierwszej grupy (I) indukowano otyłość poprzez wysokoenergetyczną dietę, druga grupa (II) była na niskokalorycznej diecie, a trzecia grupa (III, kontrolna) – otrzymywała znormalizowaną dietę. Po 10 tygodniach zaobserwowano znacznie podwyższoną wagę u myszy z grupy I, ale nie II i III, czemu towarzyszył podniesiony poziom insuliny oraz glukozy we krwi, wskazując na insulinooporność myszy otyłych. Ponadto u zwierząt tych wykazano podwyższony poziom niektórych mediatorów zapalnych takich jak TNF- α , IL-6 oraz MMP-9 (Porównaj z Tabelą 3), co potencjalnie umożliwia migrację leukocytów zarówno z naczyń krwionośnych jak i dalej, do tkanki tłuszczowej indukując stan zapalny występujący u osób otyłych.

KONKLUZJE

Otyłość to patologiczne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka, będące chorobą,

ale także prowadzące do licznych chorób. Przede wszystkim, otyłość stanowi zagrożenie dla zdrowia i życia człowieka ze względu na towarzyszące jej zapalenie przewlekłe. Konsekwencją tego faktu jest ciągła produkcja czynników zapalnych powodujących niszczenie tkanek własnych organizmu. Ponadto otyłość zwiększa ryzyko zapadalności na niektóre choroby, takie jak choroby serca czy cukrzyca. W związku z powyższym walka z otyłością powinna być rozszerzona o propagowanie wiedzy na temat wszystkich zagrożeń związanych z tą chorobą, w tym z występowaniem wyniszczającego organizm zapalenia przewlekłego. Utrwalanie prawidłowych wzorców zdrowego odżywiania i stylu życia (np. odpowiedniej aktywności fizycznej), nie tylko zapobiega problemom estetycznym towarzyszącym otyłości, ale także konsekwencjom tej bardzo poważnej choroby.

Niniejszy artykuł oparty jest na pracy licencjackiej Pani Justyny Dróżdż przygotowanej pod kierunkiem dr hab. Elżbiety Kołaczekowskiej na Uniwersytecie Jagiellońskim. Autorki chciałyby podziękować dr hab. Magdalenie Chadzińskiej za pomoc merytoryczną w przygotowaniu niniejszego artykułu.

Tabela 3. Różnice w poziomie markerów zapalenia u osobników szczupłych i otyłych. W górnej części tabeli przedstawiono dane uzyskane od osób szczupłych i otyłych, u których nie występowały dodatkowe stany zapalne. W dolnej części tabeli zawarto dane z badań eksperymentalnych przeprowadzonych na myszach laboratoryjnych, otyłych bądź nie, u których dodatkowo wywołano odczyn zapalny naśladujący infekcję grzybiczą (Porównaj też z rozdziałami "Otyłość jako reakcja zapalna – wnioski z badań klinicznych" i „Otyłość a zaostrzony przebieg reakcji zapalnej – wnioski z prac eksperymentalnych”).

	Mediatorzy zapalne	Osobniki szczupłe	Osobniki otyłe
Stan fizjologiczny (ludzie)	cytokiny (TNF- α , IL-6)	w normie	podwyższone
	białka fazy ostrej (CRP)	w normie	podwyższone
	enzymy umożliwiające napływ leukocytów zapalnych (MMP-9)	w normie	podwyższone
Stan zapalny wywołany przez patogeny (myszy laboratoryjne)	cytokiny (IL-17A, IL-6)	podwyższony	znacznie podwyższony
	chemokiny	podwyższony	znacznie podwyższony
	liczba neutrofilów	obecne w tkance	bardzo liczne w tkance