

PATRYK REIMISZ

*Uniwersytet Przyrodniczy im. Augusta Cieszkowskiego
Wojska Polskiego 28, 60-637 Poznań
E-mail: patryk-reimisiz@wp.pl*

LECZENIE OTYŁOŚCI. DLACZEGO „SILNA WOLA” TO ZA MAŁO? CZEŚĆ I. PRZYCZYNNY OTYŁOŚCI

WSTĘP

Regularnie rosnąca na świecie liczba osób zmagających się z otyłością wskazuje, że stosowane metody prewencji i leczenia tego schorzenia mogą być niewystarczające. Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) na świecie żyje około 1,6 miliarda ludzi z nadwagą, z czego 600 milionów cierpi na otyłość (MĘCZAŁSKI i współaut. 2008, COPE i współaut. 2018). W krajach rozwiniętych nadwaga przybrała rozmiary epidemii, np. w Stanach Zjednoczonych stwierdza się ją u 65% dorosłych, podobny odsetek występuje w Wielkiej Brytanii – 68%. W Polsce nadmierną masą ciała cechuje się ponad połowa populacji osób dorosłych (MĘCZAŁSKI i współaut. 2008, FLJAŃKOWSKI i JARZYNA 2010). Problem dotyczy również dzieci - szacuje się, że pomiędzy rokiem 1980 a 2001 liczba otyłych niemowląt (<6 m.ż.) w Stanach Zjednoczonych wzrosła o ponad 70% (HARPAZ i współaut. 2017).

Nadmierna masa ciała stanowi jeden z najważniejszych problemów zdrowotnych współczesnego świata. Znaczna otyłość wiąże się z 12-krotnym wzrostem śmiertelności, w porównaniu z populacją osób szczupłych (ADAMSKI i współaut. 2012). Do najczęstszych powikłań otyłości należą: nadciśnienie tętnicze, zespół metaboliczny, cukrzyca typu 2, miażdżyca, kardiomiopatia, niewydolność serca, zawał serca, powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia oddychania (zespół hipowentylacyjny, zespół bezdechu sennego), kamica dróg żółciowych, glomerulopatia, przewlekłe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, zapalenia trzustki, choroby zwyrodnieniowe układu ruchu (osteoartroza stawów skokowych, kolanowych, stawu biodrowego, przewlekły ból krzyża), zespół

policystycznych jajników, zwiększone ryzyko nowotworów: płuca, sutka, stercza, jelita grubego, jajnika, macicy, nerki, pęcherzyka żółciowego, przełyku (zwłaszcza w połączeniu z chorobą refluksową), żołądka i trzustki (KOWALSKA 2007). Ostatnimi czasy zwraca się większą uwagę na związek otyłości z funkcjonowaniem układu nerwowego. Otyłość negatywnie wpływa na funkcjonowanie neuronów i komórek glistowych, przyczyniając się do indukcji zmian neurodegeneracyjnych (O'BRIEN i współaut. 2017). Ponadto, zaburzenia natury emocjonalnej i psychospołecznej mogą być zarówno przyczyną, jak i skutkiem otyłości (ADAMSKI i współaut. 2012).

Ogniwami łączącymi otyłość z jej powikłaniami metabolicznymi są przede wszystkim stan zapalny i insulinooporność. Przeciążenie tkanki tłuszczowej wydaje się być nieodłącznie związane z przewlekłym stanem zapalnym, charakteryzującym się nadprodukcją cytokin zapalnych i czynników fazy ostrej (DROŹDŹ i KOŁACZKOWSKA 2011). W procesie zapalenia towarzyszącego otyłości stwierdzono szczególną rolę monocytów krwi i makrofagów zasiedlających tkankę tłuszczową. W nadmiernie rozrośniętej tkance tłuszczowej komórki te występują 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 zapalne (DROŹDŹ i KOŁACZKOWSKA 2011). Nie dziwi też, że w przypadku zaistnienia stanu zapalnego wywołanego przez patogeny, otyłości często towarzyszy zaostrzona i wydłużona odpowiedź immunologiczna (STEMMER i współaut. 2012).

Otyłość jest chorobą wieloczynnikową, która rozwija się w wyniku utrzymującego się

dłuższy czas dodatniego bilansu energetycznego. W patogenezie otyłości udział mają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Obecnie uważa się, że w około 25-40% przypadków tego schorzenia nadrzędną rolę odgrywa czynnik genetyczny (BIAŁKOWSKA 2011). Statystycznie rzecz ujmując, dziecko mające oboje szczupłych rodziców będzie otyłe w 7% przypadków, a mające oboje rodziców otyłych – aż w 80% przypadków (BIAŁKOWSKA 2011). Czynniki genetyczne w znacznej mierze warunkują takie cechy, jak np.: podstawowa przemiana materii, wrażliwość na bodźce, efektywność metabolizmu (w tym, np. aktywność lipazy lipoproteinowej w tkance tłuszczowej i mięśniowej, aktywność receptorów adrenergicznych czy wydolność procesów oksydacji tłuszczu i węglowodanów), efektywność termogenezy, jak również temperament, który jest m.in. komponentą spontanicznej aktywności fizycznej (BIAŁKOWSKA 2011, ADAMSKI i współaut. 2012, RICHARD 2015). Genetyczne uwarunkowania organizmu wpływają nie tylko na prawdopodobieństwo wystąpienia otyłości, ale również na to, w jakim stopniu tkanka tłuszczowa będzie odkładała się wewnątrz otrzewnej i czy wystąpi tzw. otyłość brzuszna, mająca poważniejsze konsekwencje metaboliczne. Wśród czynników obesogennych o przeważającej komponentie środowiskowej wymienia się m.in.: dużą dostępność żywności wysokoenergetycznej, dietę wysokotłuszczową i podejmowanie zbyt małej aktywności fizycznej, ale także zaburzenia podwzgórzowej regulacji pobierania pokarmu spowodowane, np. przez adenowirusy, wtórne zaburzenia równowagi flory bakteryjnej jelit spowodowane niewłaściwą dietą, stosowanie leków (takich jak: sterydy, progestageny, antagoniści serotoniny, neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwalergiczne, przeciwpadaczkowe, przeciwcukrzycowe, niektóre leki przeciwartymiczne), narażenie na pewne związki chemiczne (zwane obesogenami), przewlekły stres emocjonalny (w tym wynikający ze stosowania restrykcyjnej diety) (BIAŁKOWSKA 2011). Czynniki środowiskowe, które zadziałają na wczesnym etapie rozwoju organizmu, mogą spowodować niekorzystne zmiany epigenetyczne predysponujące do wystąpienia otyłości na późniejszych etapach życia (MECZALSKI i współaut. 2008).

Przyczyny otyłości można również podzielić ze względu na wagę powodujących je czynników. O otyłości jednogenowej mówimy wtedy, gdy mutacja jednego genu (często punktowa) prowadzi z dużym prawdopodobieństwem do nadmiernej akumulacji tkanki tłuszczowej. Ten typ otyłości występuje rzadko, ma jednak istotne znaczenie ze względu na szansę poznania mechanizmów kontroli pobierania pokarmu. Ponadto, w niektórych przypadkach istnieje

możliwość zastosowania wysoce skutecznego leczenia przyczynowego (MECZALSKI i współaut. 2008). Natomiast otyłość wielogenowa jest szeroko rozpowszechniona i najlepiej poznana. Mówimy o niej wówczas, gdy na fenotyp składają się liczne czynniki o zwykle niewielkim znaczeniu jednostkowym. Wielogenowe podłoże ma też przeważnie otyłość chorobliwa (ang. morbid obesity), będąca najczęstszym wskazaniem do zabiegu bariatrycznego, jednak w tym przypadku waga więcej niż jednego czynnika może być znacząca. Zarówno otyłość jedno-, jak i wielogenową, określa się mianem otyłości pierwotnej (BIAŁKOWSKA 2011). Otyłość wtórna jest, z kolei, charakterystycznym elementem lub konsekwencją zespołu genetycznego, choroby organicznej lub endokrynopatii. Znanych jest co najmniej 25 zespołów genetycznych przebiegających z otyłością. Należą do nich m.in. zespoły: Pradera-Williego, Bardeta-Biedla, Alströma, Cohena, Carpentera, Laurence'a-Moona czy MOMO (ang. macrosomia, obesity, macrocephaly, ophtalmopathia) (BIRKHOLZ 2007, MECZALSKI i współaut. 2008, BIAŁKOWSKA 2011). Ponadto w zespole Downa, Turnera, Klinefeltera oraz achondroplazji i hipochondroplazji również obserwuje się tendencję do tycia. Uogólniona otyłość, której towarzyszą bolesne tłuszczaki w różnych okolicach ciała, występuje w chorobie Dercuma (tłuszczakowatość bolesna) (ADAMSKI i współaut. 2012). Otyłość wtórna może towarzyszyć dysregulacji funkcji podwzgórza spowodowanej urazem czy guzem rozwijającym się w okolicy międzymózgowia. Powiększenie masy tkanki tłuszczowej występuje też w niektórych endokrynopatiach, jakich jak: niedoczynność tarczycy, zespół Cushinga, insulinoma, zespół policystycznych jajników, niedobór hormonu wzrostu, hipogonadyzm, rzekoma niedoczynność przytarczyc czy hiperprolaktynemia (BIAŁKOWSKA 2011). W dalszej części artykułu zostaną opisane poszczególne grupy czynników sprzyjających rozwojowi otyłości.

CZYNNIKI GENETYCZNE I EPIGENETYCZNE

Molekularne ogniwa homeostazy energetycznej oddziałują z różną siłą. Drobne polimorfizmy dotyczące regulacji pobierania pokarmu często są skutecznie kompensowane przez inne mechanizmy i nie prowadzą do zmian w obrazie fenotypowym. Jednak pewne odmiany genów dla silnych czynników tworzą znaczące predyspozycje, które już przy niewielkich odchyleniach warunków środowiskowych mogą doprowadzić do wystąpienia zaburzeń. Nieliczne mutacje są jednak na tyle silne, że wystąpienie określonego fenotypu w normalnych warunkach otoczenia jest niemal pewne. Dotychczas opisane w lite-

raturze mutacje jednogenowe, które prowadzą do rozwoju otyłości, dotyczą co najmniej 11 genów i dziedziczą się zgodnie z prawami Mendla. Najczęstsza postać otyłości jednogenowej związana jest z defektem genu jednego z receptorów melanokortyny (MC4R). Szacuje się, że mutacje tego genu odpowiadają za 2,4-4% otyłości znacznego stopnia (MECZALSKI i współaut. 2008). Nieco rzadziej zdarzają się mutacje genów kodujących kolejne białka szlaku melanokortynowego: proopiomelanokortyny (POMC) lub prokonwertazy 1 (PC1) (BIAŁKOWSKA 2011). Sugeruje się, że polimorfizm POMC może mieć znaczenie w powstawaniu otyłości wielogenowej – podobnie jak zmienność prokonwertazy 1 i 2, które odpowiadają za enzymatyczną obróbkę POMC, proinsuliny, progastryny i proglukagonu (MECZALSKI i współaut. 2008). Ciężką otyłość skojarzoną z dysfunkcją poznawczą opisano u pacjentów z mutacją w genie jednego z receptorów neurotrofin (ang. neurotropic tyrosine kinase receptor type 2, NTKR2) oraz mózgowego czynnika BNP. Nie poznano jeszcze dokładnej funkcji tych białek. Postuluje się ich udział w rozwoju i funkcjonowaniu podwzgórza. Rzadkie, jednak stosunkowo dobrze poznane, są mutacje genu leptyny lub jej receptora. Każdego roku rozpoznawane są nowe geny bezpośrednio lub pośrednio zaangażowane w procesy regulacji masy ciała. Przegląd badań asocjacyjnych z 2008 r. notował ponad 240 genów, których polimorfizmy mogą mieć znaczenie w rozwoju otyłości (MECZALSKI i współaut. 2008). Dekadę później liczbę tę szacowano na około 600 (BOBROWSKA-KORCZAK i współaut. 2017). Obecnie zwraca się szczególną uwagę na występowanie polimorfizmów i mutacji w obrębie genów związanych z kontrolą bilansu energetycznego, wydzielaniem insuliny, adipogenezą, metabolizmem lipidów, termogenezą czy procesami zapalnymi (MECZALSKI i współaut. 2008, BOBROWSKA-KORCZAK i współaut. 2017, BOROWSKA i współaut. 2019). Istotnych danych dostarczają również badania całego genomu (ang. Genome-Wide Association Study, GWAS) z analizą sprzężeń (ang. linkage analysis). Pozwoliły one zidentyfikować loci związane z otyłością na wszystkich chromosomach, poza chromosomem Y (MECZALSKI i współaut. 2008). Warto podkreślić, że poznane dotychczas polimorfizmy genetyczne wydają się w sumie odpowiadać za wyjaśnienie zjawiska otyłości jedynie w 5% (HEINDEL i SCHUG 2014). I tak wykazano np., że niektóre polimorfizmy jednego nukleotydu w genie transportera dla tryptofanu (SLC6A14) występują częściej u osób otyłych (MECZALSKI i współaut. 2008). Innego przykładu dostarczają badania nakierowane na izofornę 2 PPAR- (receptor aktywowany proliferatorami peroksydomów typu), które wykazały, że poli-

morfizm pojedynczego nukleotydu (SNP) w pozycji 115 (Pro115Gln) tego receptora wiąże się z ryzykiem otyłości, a w pozycji 12 (Pro12Ala) z ryzykiem otyłości i cukrzycy typu 2 (MECZALSKI i współaut. 2008). Ponadto okazało się, że SNP w tym miejscu wpływa istotnie na masę ciała w zależności od przyjmowanego pokarmu – przy porównaniu grup na diecie ubogo- i wysokotłuszczowej, nosiciele wariantu z alaniną nie wykazywali różnic w przyroście BMI (indeks masy ciała), podczas gdy homozygoty z proliną na diecie wysokotłuszczowej przybierały istotnie na wadze (MECZALSKI i współaut. 2008). Wykaz wybranych genów o znaczącej roli w rozwoju i przebiegu otyłości został zamieszczony w Tabeli 1.

Nie tylko polimorfizmy, ale też modyfikacje epigenetyczne, będące skutkiem utrwalenia wczesnych wskazówek środowiskowych, mogą prowadzić do znacznego zwiększenia ryzyka wystąpienia otyłości. Badanie DNA prowadzone przez naukowców z Tokio przy pomocy GWAS potwierdziło, że zmiany metylacji genów (np. w powiązonym z funkcją PPAR- genie *Fgf21*), zachodzące w wątrobie myszy na wczesnym etapie jej rozwoju postnatalnego pod wpływem lipidów mleka, utrzymują się do okresu dorosłości (YUAN i współaut. 2018). Oznacza to, że zaburzenia wynikające, np. z niewłaściwego składu mleka, mogą trwale zmieniać metabolizm, sprzyjając akumulacji nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej. Skład mleka jest do pewnego stopnia zależny od diety ciężarnej, dlatego powinno się zwracać uwagę na właściwą kompozycję jadłospisu w okresie ciąży i karmienia piersią. Wykazano, że niedożywienie w ciąży – szczególnie niedobór białka, żelaza, cynku (ale także nadmiar izomerów trans kwasów tłuszczowych) w diecie ciężarnej, przyczynia się do metabolicznych zaburzeń funkcjonowania łożyska, co przekłada się na zwiększone ryzyko występowania otyłości brzusznej u potomstwa (BIAŁKOWSKA 2011). Zjawisko to tłumaczy tzw. hipoteza oszczędnego fenotypu, zgodnie z którą niedożywienie w okresie przedporodowym, powodujące niską masę urodzeniową, może prowadzić do zmian epigenetycznych sprzyjających kompensacyjnemu magazynowaniu energii w razie poprawy warunków bytowych (ADAMSKI i współaut. 2012). Nie tylko skład mleka, ale również długość okresu karmienia piersią ma znaczenie dla dzieci. Niemowlęta karmione wyłącznie piersią krócej niż trzy miesiące mają większą skłonność do otyłości w porównaniu z tymi, które były w ten sposób karmione dłużej (BIAŁKOWSKA 2011). Badania wskazują, że ekspozycja organizmu na nieprawidłową dietę (np. wysokotłuszczową) również na późniejszych etapach dorastania odciska epigenetyczny ślad na ekspresji podwzgórzowych czynników regulujących pobór pokarmu

Tabela 1. Wybrane geny mające udział w rozwoju otyłości (wg BOBROWSKA-KORCZAK i współaut. 2017, zmodyfikowana).

Geny związane z kontrolą bilansu energetycznego:
białko rozprzegające 1, 2 (<i>UCP 1, 2</i>); leptyna (<i>LEP</i>); gen podatności na otyłość (<i>FTO</i>); konwertaza 1/3 (<i>PCSK1</i>); propiomelanokortyna (<i>POMC</i>); receptor adrenergiczny (<i>ADRB3</i>); receptor greliny (<i>GHSR</i>); receptor leptyny (<i>LEPR</i>); receptor 4-melanokortyny (<i>MC4R</i>)
Geny związane z kontrolą apetytu:
leptyna (<i>LEP</i>); neuromedyna B (<i>NMB</i>); receptor greliny (<i>GHSR</i>); receptor leptyny (<i>LEPR</i>); receptor 4-melanokortyny (<i>MC4R</i>)
Geny związane z procesem adipogenezy:
białko insulinozależne (<i>INSIG2</i>); białko wiążące sekwencję odpowiedzi na sterole (<i>SREBF1</i>); dehydrogenaza 11- β -hydroksysteroidowa typu 1 (<i>HSD11B1</i>); laminy A i C (<i>LMNA</i>); receptor aktywowany proliferatorami peroksydomów typu γ (<i>PPAR-γ</i>); receptor glukokortykoidowy (<i>NR3C1</i>)
Geny związane z metabolizmem lipidów:
adyponutryna (<i>PNPLA3</i>); akwaporyna (<i>AQP7</i>); desaturaza stearylo-CoA (<i>SCD</i>); diacyloglicerol acylotransferazy 1 (<i>DGAT1</i>); gen receptora 1,2,3 adrenergicznego (<i>ADRB1, ADRB2, ADRB3</i>); lipaza hormonowrażliwa (<i>LIPE</i>); perylipina (<i>PLIN</i>); syntetaza acetylo CoA 5 (<i>ACSL5</i>); syntaza kwasów tłuszczowych (<i>FASN</i>)
Geny związane z termogenezą/utlenianiem kwasów tłuszczowych:
białko rozprzegające 1, 2, 3 (<i>UCP 1, 2, 3</i>); estrogenozależny receptor (<i>ESRRA</i>); receptor aktywowany proliferatorami peroksydomów typu α, β, γ (<i>PPAR-α, β, γ</i>); syrtuina 1 (<i>SIRT1</i>)
Geny związane z wydzielaniem insuliny:
białkowa fosfataza tyrozynowa 1B (<i>PTPN1</i>); czynnik martwicy nowotworu (<i>TNF-α</i>); ekto-pirofosfataza/fosfodiesteraza nukleotydów (<i>ENPP1</i>); insulina (<i>INS</i>); interleukina 1 (<i>IL-1</i>); interleukina 6 (<i>IL-6</i>)
Inne (związane m.in. z procesami oksydoredukcyjnymi i zapalnymi):
adiponektyna (<i>ADIPOQ</i>); czynnik martwicy nowotworu (<i>TNF</i>); dysmutaza ponadtlenkowa (<i>SOD</i>); katalaza (<i>CAT</i>); O-metylotransferaza katecholowa (<i>COMT</i>); peroksydaza glutationowa (<i>GPX</i>); rezystyna (<i>RETM</i>); tioredoksyna (<i>TXN</i>)

(np. NPY czy PPAR- γ), co może prowadzić do utrwalenia się stanu nierównowagi, promującego nadmierną konsumpcję, nawet jeśli w dorosłości jakość diety ulegnie normalizacji (CIFANI i współaut. 2015). Wydaje się więc, że przyszłe proporcje składu ciała osoby dorosłej są w dużej mierze zdeterminowane przed urodzeniem, w okresie wczesnego rozwoju postnatalnego czy dorastania i ulegają pewnym, wolicjonalnym zmianom jedynie przy znacznym nakładzie pracy. Obserwacja ta stoi w sprzeczności z powszechnym przekonaniem na temat niemal nieograniczonej możliwości wpływania na skład i masę ciała.

SUBSTANCJE CHEMICZNE OBECNE W ŚRODOWISKU

Związki chemiczne występujące w otoczeniu człowieka (w tym leki), które zakłócają procesy regulacji apetytu, prowadzą do zaburzenia bilansu energetycznego lub wywołują zmiany promujące odkładanie się tkanki tłuszczowej, nazywane są obesogenami (HEINDEL i SCHUG 2014). Dotychczas zidentyfikowane obesogeny są substancjami o różnorodnych właściwościach. Mechanizmy ich oddziaływania są

również mocno zróżnicowane i dotyczą m.in. zmian w receptorach warunkujących metabolizm, dysregulacji syntezy hormonów płciowych czy zmian w procesach centralnej regulacji bilansu energetycznego na poziomie podwzgórza (HEINDEL i SCHUG 2014). Niektóre z tych związków, jak powszechnie stosowany do produkcji tworzyw sztucznych bisfenol A, są podobne strukturalnie do hormonów ludzkiego organizmu i mogą imitować ich działanie, walczyć o miejsce wiązania z receptorem czy zaburzać funkcjonowanie osi regulacyjnych (HEINDEL i SCHUG 2014). Odkryto, że polibromowane difenyloetery – grupa związków organicznych stosowanych jako uniepalniacze (antypireny) w produkcji tworzyw, dywanów, obić mebli, obudów sprzętu RTV, rur, izolacji przewodów elektrycznych, pianek poliuretanowych, farb i lakierów – wpływają na funkcje osi podwzgórze-przysadka-tarczycy (CZERSKA i współaut. 2012). Biorąc pod uwagę powszechność tych substancji i rolę hormonów tarczycy w programowaniu masy ciała podczas rozwoju prenatalnego, informacja ta może budzić spore zaniepokojenie. Badania wskazują, że ekspozycja ciężarnych na te substancje może zwiększać ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego i otyło-

ści u potomstwa. Kolejnymi przykładami obesogenów mogą być np.: trybutylin stosowany do ochrony kadłubów statków przed porastaniem glonami czy trifenylen występujący w smole pogazowej. Oba powodują zaburzenie gospodarki hormonalnej prowadzące do zwiększenia składowania tłuszczu w adipocytach (HEINDEL i SCHUG 2014). Badania wskazują też na związek stosowania niektórych pestycydów z rozwojem otyłości (CZERSKA i współaut. 2012). Podobny efekt wywołują wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA), np. pochodzące ze spalania paliw węglowych benzopireny, stanowiące w metropoliach istotny składnik zanieczyszczeń powietrza. Badania na dorosłych myszach wykazały, że hamują one lipolizę i zwiększają odkładanie się tłuszczu (HEINDEL i SCHUG 2014). Niektóre związki (np. polichlorowane bifenyly) w wyniku wysokiej toksyczności mogą powodować wzrost wagi w małych stężeniach, ale spadek w dużych. Do obesogenów zalicza się również substancje tak upowszechnione jak nikotyna czy fruktoza. Wykazano np. silny związek palenia papierosów w okresie ciąży z późniejszym rozwojem dziecięcej otyłości. Fruktoza, która ze względu na niski indeks glikemiczny jeszcze do niedawna uznawana była za zdrowy zamiennik cukru stołowego, okazała się sprzyjać rozwojowi otyłości i insulinooporności. Powszechne stosowanie fruktozy (w postaci syropu glukozowo-fruktozowego) w przemyśle żywnościowym uwiódrczyło liczne efekty uboczne jej spożycia w większych ilościach. Związek ten podlega innym szlakom metabolicznym niż glukoza, a jego nadmiar nie jest odkładany w postaci glikogenu, lecz triacylogliceroli, które uwalniane są do krwi w postaci aterogennych frakcji VLDL. Zauważono, że kiedy fruktoza metabolizowana jest w mózgu, wykazuje odwrotny niż glukoza wpływ na szlaki sygnalizacji AMPK/malonylo-CoA, co prowadzi do zwiększenia poboru energii (SUZUKI i współaut. 2012). Należy mieć na uwadze, że wszystkie wymienione substancje oddziałują silniej w okresie rozwoju organizmu, prowadząc nieraz do zmian metabolicznych utrzymujących się przez całe życie. Wczesna ekspozycja zwiększa również ryzyko utrwalenia zmian epigenetycznych w liniach komórek rozrodczych, co może prowadzić do ich transgeneracyjnego przekazywania. Zmiany wywoływane przez bisfenol A w wyniku ekspozycji ciężarnych myszy obserwowano nawet w czwartym pokoleniu (HEINDEL i SCHUG 2014).

DROBNOUSTROJE

Współczesne badania wskazują na potencjalny udział infekcji wirusowych w patogenezie otyłości. Zidentyfikowano co najmniej 6 wiru-

sów powiązanych z rozwojem otyłości u zwierząt hodowlanych i doświadczalnych. Cztery z nich (BDV, SMAM-1, Ad-36, Ad-37) są ludzkimi patogenami, z których dwa (SMAM-1, Ad-36) prawdopodobnie przyczyniają się do rozwoju otyłości u ludzi (JAWOROWSKA i BAZYLAK 2006). Choć pierwsze doniesienia z badań na zwierzętach o powiązaniu otyłości z infekcją wirusową pochodzą z 1982 r., zależność ta pozostaje ciągle mało poznana. Wydaje się, że u ludzi istnieje związek pomiędzy infekcją ptasiem adenowirusem SMAM-1 a otyłością (szczególnie typu brzusznej). U osób otyłych, u których potwierdzono przebycie tej infekcji, częściej notuje się też niski poziom cholesterolu i triacylogliceroli w surowicy (BIAŁKOWSKA 2011). Podobne obserwacje dotyczą adenowirusa Ad-36 wywołującego infekcję dróg oddechowych. Wykryto, że przeciwciała przeciwko Ad-36 występują u 30% osób otyłych i tylko u 5% z prawidłową masą ciała (BIAŁKOWSKA 2011). W rozwoju otyłości związanej z infekcją Ad-36 prawdopodobnie mamy do czynienia z nakładaniem się wielu patomechanizmów, w konsekwencji których dochodzi do zintensyfikowania procesu różnicowania preadipocytów, zwiększenia ilości zgromadzonego w nich tłuszczu oraz obniżenia wydzielania leptyny i TNF- α (JAWOROWSKA i BAZYLAK 2006). Odnotowano, że współzależność między otyłością a infekcją Ad-36 może być w pewien sposób uwarunkowana występowaniem tzw. rejonów endemicznych związanych z położeniem geograficznym danego kraju. W Danii jedynie u 5% osób otyłych odnotowano występowanie przeciwciał względem adenowirusa Ad-36. Natomiast w Australii odsetek ten wyniósł 20%. Może to wynikać, np. z odmiennego sposobu żywienia i stylu życia badanych osób. Patomechanizm innych wirusów, w przypadku których zaobserwowano związek z rozwojem otyłości u zwierząt, jest różnorodny i obejmuje: uszkodzenie jądra brzuszno-przyśrodkowego i przykomorowego podwzgórza, redukcję ekspresji receptora leptyny w podwzgórzu, obniżenie ekspresji prekursora mRNA hormonu koncentracji melaniny (MCH), redukcję stężenia katecholoamin, obniżenie stężenia tyroksyny, wzrost stężenia insuliny czy wzrost stężenia dehydrogenazy glicero-6-fosforanowej. Zasadniczo wirusy RNA-zależne zdają się oddziaływać głównie poprzez wywoływanie zmian w różnych częściach podwzgórza, natomiast dysregulacja funkcjonowania tkanki tłuszczowej jest częściej wynikiem aktywności wirusów DNA-zależnych (takich jak SMAM-1 czy Ad-36) (JAWOROWSKA i BAZYLAK 2006). Zagadnienie wzrostu infekcji wirusowych z patologicznym wzrostem tkanki tłuszczowej jest wciąż mało poznane i budzi nadzieję na rozwój nowych narzędzi terape-

utycznych i prewencyjnych wobec otyłości (leki przeciwwirusowe, szczepienia, itp.).

Ostatnie dekady to okres intensywnych badań nad florą bakteryjną jelit, która zdaje się wykazywać znacznie szersze spektrum oddziaływania, niż dotychczas sądzono. Różnorodna i pozbawiona bakterii patogennych flora jelitowa sprzyja prawidłowemu funkcjonowaniu organizmu, a dysbioza (zaburzenia jakościowe, ilościowe i funkcjonalne bakterii jelitowych) sprzyja rozwojowi chorób (MARLICZ i współaut. 2013). Zaobserwowano np., że transplantacja mikroflory myszom „germ free”, od myszy otyłych, powoduje większy przyrost masy ciała, niż w przypadku przeszczepienia mikroflory od myszy szczupłych. Badania wykazały, że flora jelitowa odgrywa istotną rolę w procesach wykorzystywania energii z diety, magazynowania tłuszczu w organizmie, regulacji czynności hormonalnej przewodu pokarmowego, a także ma wpływ na procesy zapalne w jego obrębie. Mikroflora jelitowa odpowiada między innymi za fermentację niestrawionych składników pokarmu i śluzu wytworzonego przez nabłonek jelitowy. Obesogenna dysbioza wywołuje zwykle dwa niekorzystne zjawiska: z jednej strony prowadzi do zwiększenia pozyskiwania energii z pożywienia, a z drugiej, do zmniejszenia jej utylizacji. Pierwszą z obserwacji może tłumaczyć fakt, że u części osób otyłych zauważono rozrost mykoplazmy – rodzaju bakterii gram-dodatnich, które bardzo wydajnie pozyskują energię z pożywienia. Ze względu na pełnienie licznych, złożonych funkcji, znacznej masy (1-1,5 kg u człowieka) oraz połączeń funkcjonalnych z innymi organami, florę bakteryjną jelit określa się czasem mianem „narządu bakteryjnego”. Istotnym aspektem jego pracy jest utrzymywanie „szczelności” bariery jelitowej. Prawidłowo funkcjonujące enterocyty posiadają połączenia ścisłe (ang. tight junctions), szczelinowe (ang. gap junctions) i desmosomy zapewniające integralność błony. Dysbioza upośledza syntezę elementów strukturalnych połączeń ścisłych (takich jak, np. zonulina 1 czy okludyny), prowadząc do ich rozszczelnienia i „przesiakanie” antygenów, mikroorganizmów, pośrednich produktów trawienia oraz innych, dużych cząsteczek do krwiobiegu, co może wywołać liczne negatywne efekty, w tym przewlekły stan zapalny. Spośród toksyn dostających się w większych ilościach do organizmu przy zmniejszonej szczelności błony jelitowej szczególnie niekorzystne oddziaływanie wykazuje lipopolisacharyd (LPS) – składnik zewnętrznej błony komórkowej osłony bakterii gram-ujemnych i cyanobakterii bytujących w przewodzie pokarmowym (MARLICZ i współaut. 2013). Badania wykazały korelację pomiędzy pewnymi wariantami genu *TLR4* (kodującego rozpowszechniony, min. na komór-

kach układu immunologicznego czy komórkach śródbłonna receptor aktywowany przez LPS) a występowaniem otyłości (JACKSON i współaut. 2015). Chroniczne zapalenie spowodowane „przeciekaniem” jelit może, z kolei, uszkadzać barierę krew-mózg, co czyni ją mniej selektywną, np. wobec cytokin (ABAUTRET-DALY i współaut. 2018). Cytokiny, które dostaną się do mózgu, mogą bezpośrednio wpływać na aktywność neuronów – ich rozwój, pobudliwość czy synaptogenezę – promując procesy neurodegeneracyjne (ABAUTRET-DALY i współaut. 2018). Zaburzone może zostać funkcjonowanie ośrodków regulacji pobierania pokarmu, co w mechanizmie błędnego koła zwykle przekłada się na dalsze nasilenie dysbiozy.

Biorąc pod uwagę istotną rolę flory bakteryjnej jelit w rozwoju otyłości, zaczęto badać wpływ diety oraz interwencje terapeutyczne nakierowane na skład występujących w niej drobnoustrojów. Wykazano np., że dieta bogatobiałkowa i ubogowęglowodanowa prowadzi do niedoboru bifidobakterii (MARLICZ i współaut. 2013). Z kolei podawanie probiotyków ze szczepem *Lactobacillus plantarum* (PL62), produkującym skoniugowany kwas linolowy (CLA), nasila lipolizę. Zastosowanie innych probiotyków zmniejszało cechy przewlekłego stanu zapalnego, co wpływało korzystnie na gospodarkę węglowodanową (BIAŁKOWSKA 2011). Suplementacja probiotyków z reguły nie wpływała znacząco na ilość zdeponowanego tłuszczu, ciśnienie tętnicze ani na stężenie lipidów w surowicy krwi (MARLICZ i współaut. 2013). W niektórych badaniach, cechujących się długim czasem trwania, obserwowano jednak czasem niewielkie zmniejszenie masy ciała. Powyższe obserwacje rodzą ważne pytanie o potencjalny wpływ długotrwałej antybiotykoterapii na ryzyko rozwoju otyłości, jak też o udział społecznego nadużywania antybiotyków w rozwoju epidemii tego schorzenia.

NIEOGRANICZONA DOSTĘPNOŚĆ WYSOKOKALORYCZNEGO POŻYWIENIA

Mechanizmy regulacji odżywiania ewoluowały w kontekście pewnych warunków środowiska, które było źródłem określonej ilości i jakości pokarmu. W przeważającej części dziejów człowieka pokarm, który był dostępny w dużych ilościach, charakteryzował się zwykle niską gęstością energetyczną, a produkty wysokoenergetyczne pojawiały się od czasu do czasu (ZYCH i SZOSTAK-WĘGIEREK 2013). Jednak to te drugie stały się preferowane ze względu na swoją ewolucyjną przydatność – większy zastrzyk energii dawał większe szanse na przetrwanie. Wraz z osiągnięciem przez człowieka (w stosunkowo krótkim czasie) kolejnych kamieni milowych rozwoju cywilizacyjnego –

takich jak zdolność rozniecania i podtrzymywania ognia, udomowienie zwierząt, rozwój technologii przetwarzania i konserwacji żywności, transportu, przepływu informacji – zarówno sytuacja żywieniowa, jak i poziom aktywności fizycznej, na tyle szybko ulegały zmianom, że adaptacje ewolucyjne dotyczące preferencji pokarmowych przestały za nimi nadążać. W rezultacie – choć znacznie spadło zapotrzebowanie na energię – preferowane pozostało pożywienie o wysokiej wartości energetycznej, czyli o dużej zawartości tłuszczu i cukrów (ZYCH i SZOSTAK-WĘGIEREK 2013). Spożywanie tego rodzaju pokarmu jest z reguły związane z silnym doznaniem przyjemności, co przekłada się na pożądanie go, nawet mimo aktualnego braku zapotrzebowania za związki odżywcze. Tak więc mechanizmy, które niegdyś chroniły nas przed niedożywieniem i zapewniały przetrwanie, dzisiaj mogą prowadzić do przejadania się i otyłości. Szacuje się, że współcześnie więcej osób na świecie umiera z powodu przejedzenia niż niedożywienia (FIJAŁKOWSKI i JARZYNA 2010).

Środowisko życia tworzone przez państwa wysokorozwinięte określa się jako obesogenne (BOJANOWSKA i CIOSEK 2016). Charakteryzuje się ono łatwym dostępem do niemal nieograniczonej ilości pożywienia. Tanie produkty są zwykle gotowe do spożycia i charakteryzują się wysoką wartością gratyfikującą. W ich składzie znajdują się duże ilości tłuszczów o niskiej wartości odżywczej (np. utwardzanych olejów roślinnych) i uzyskiwanych przemysłowo cukrów prostych (np. syrop glukozowo-fruktozowy). Badania wykazały, że dieta wysokotłuszczowa, wysokocukrowa, jak też i ich połączenie, sprzyjają rozwojowi otyłości (BOJANOWSKA i CIOSEK 2016). Należy podkreślić, że wysoka smakowitość pożywienia stymuluje większe spożycie. Szacuje się, że pobierane porcje mogą być większe aż o 40% w porównaniu z produktami o umiarkowanej smakowitości (LICHOLAI i współaut. 2018). W licznych badaniach jako modelową dietę obesogenną obiera się dietę wysokotłuszczową (ang. high fat diet, HFD). Poprzez manipulowanie jedną zmienną (procentowa zawartość tłuszczu w diecie) można uzyskać wyższą kontrolę obserwowanych zmian. Ze wszystkich rodzajów pokarmu, tłuszcz, jako pokarm najbardziej skoncentrowany energetycznie, może mieć najsilniejsze właściwości obesogenne (SUZUKI i współaut. 2012). W jednym z badań przeprowadzono trwający 5 tygodni eksperyment, w którym wykazano większe spożycia karmy i większy przyrost masy ciała u szczurów spożywających pokarm wysokotłuszczowy, w porównaniu do zwierząt karmionych pokarmem wysokocukrowym (SUZUKI i współaut. 2012). Rozważając przyczyny przejadania się przez zwierzęta

pozostające na diecie wysokotłuszczowej należałoby wziąć pod uwagę trzy potencjalne kierunki: wpływ wysokiego stężenia kwasów tłuszczowych i innych metabolitów tłuszczu na podwzgórzową regulację pobierania pokarmu, ich wpływ na funkcjonowanie innych układów mózgowych oraz wtórne zaburzenia homeostazy pokarmowej wynikające z konsekwencji nadmiernego pobierania energii i wzrostu tkanki tłuszczowej. Długo utrzymujący się dodatni bilans energetyczny prowadzi do wystąpienia oporności neuronów na tkankowe hormony sytości. Zaobserwowano, że w podwzgórzach zwierząt karmionych *ad libidum* paszą wysokotłuszczową następują zmiany aktywności hormonalnej, które można podzielić ze względu na czas wystąpienia. Zmiany wczesne, których pojawienie się wyprzedza rozwój oporności neuronów na czynniki tkankowe (np. leptynę), obserwowane są u zwierząt na przestrzeni kilku pierwszych dni stosowania diety wysokotłuszczowej i obejmują m.in. utrzymującą się aktywację neuronów AgRP/NPY w jądrze łukowatym (WEI i współaut. 2015). Ich występowanie sugerowałyby, że skład diety może być czynnikiem niezależnym od bardziej odległych konsekwencji przejedzenia się (SOUZA i współaut. 2015). Zmiany późne, obserwowane po co najmniej kilku tygodniach stosowania HFD, obejmują trwałe zaburzenie aktywności neuronalnej, w tym np. plastyczności synaptycznej neuronów AgRP/NPY (WEI i współaut. 2015). Są one konsekwencją zarówno stanu zapalnego w obrębie podwzgórza, który prowadzi do zmniejszenia wrażliwości na czynniki tkankowe, jak też zmniejszenia gęstości receptorów (ang. down-regulation), wynikającego z przewlekłe utrzymującego się, wysokiego stężenia tych czynników we krwi. Postuluje się, że zwiększanie się masy ciała, obserwowane u zwierząt na diecie wysokotłuszczowej *ad libidum*, może wynikać nie tylko z większego pobierania energii, ale też z obniżonego jej wydatkowania, z udziałem nadmiernego pobudzenia neuronów AgRP/NPY (WEI i współaut. 2015). Nieprawidłowa regulacja już pod wpływem krótkotrwałego zastosowania diety wysokotłuszczowej u myszy obejmuje również neurony POMC, których aktywność zostaje obniżona. Badania wykazały, że siła tej reakcji różnicuje zwierzęta odporne na rozwój otyłości, od skłonnych do jej rozwoju (SOUZA i współaut. 2015). Co więcej wydaje się, że ta populacja neuronów może być szczególnie podatna na apoptozę w wyniku długotrwałej ekspozycji na wysokie stężenie tłuszczu pokarmowego (SOUZA i współaut. 2015). Zauważono, że poposiłkowe stężenie we krwi -endorfiny, pod wpływem diety wysokotłuszczowej, może być prognostykiem rozwoju otyłości. Jako że zarówno -endorfina, jak i -melanotropina, są pochod-

nymi proopiomelanokortyny, obniżona aktywność neuronów POMC promuje szlak -endorfinowy (SOUZA i współaut. 2015). W dalekosiędnym regulowaniu bilansu energetycznego kluczową rolę odgrywa leptyna. Kiedy jej poziom spada poniżej krytycznego pułapu (który może być różny, w zależności od cech osobniczych), uruchomione zostają silne mechanizmy neuroendokryne, mające przeciwdziałać spadkowi masy ciała. Z drugiej strony, kiedy poziom zmagazynowanej energii wzrasta, wysokie stężenie leptyny powoduje zmniejszenie zainteresowania pobieraniem pokarmu. Jednak wzrost koncentracji leptyny powyżej 25-30 ng/mL we krwi nie powoduje już zwykle wzrostu jej stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym i tkance mózgowej, a więc nie zwiększa anoreksygennego oddziaływania hormonu (GAŁECKI i TALAROWSKA 2018). Wynika to prawdopodobnie z wysycenia transporterów leptyny obecnych w barierze krew-mózg. Przepustowość bariery może być dodatkowo ograniczona przez wysokie stężenie cytokin prozapalnych. Zjawiska te, obok stanu zapalnego podwzgórza, nadmiernego stresu siateczki śródplazmatycznej i zaburzeń procesów autofagii, są podstawowymi mechanizmami rozwoju leptynooporności w obrębie struktur układu nerwowego (GAŁECKI i TALAROWSKA 2018).

Badania pokazują, że pod wpływem nieograniczonego dostępu do paszy wysokotłuszczowej w tkankach zwierząt doświadczalnych intensyfikują się procesy przemian nieoksydacyjnych, w wyniku których dochodzi do nadmiernej kumulacji toksycznych związków lipidowych i rozwoju stanu zapalnego. Jedną z grup związków chemicznych, które są odpowiedzialne za efekty lipotoksyczne, mogą być sfingolipidy. Dowiedziono np., że podniesione w wyniku przeładowania lipidami stężenie ich pochodnych (ceramidów) w podwzgórzu zaburza procesy homeostazy energetycznej (REGGINATO i współaut. 2021). Uwagę zwraca fakt, że zwiększona synteza czynników zapalnych w obrębie OUN ma miejsce na długo przed rozwinięciem się stanu zapalnego w tkankach obwodowych (pod wpływem nadmiernej akumulacji tłuszczu), bowiem już w 2 dobie karmienia myszy dietą wysokotłuszczową *ad libitum* (SOUZA i współaut. 2015). Co ciekawe, schematy eksperymentalne, w których zwierzęta mają dostęp do paszy wysokotłuszczowej przez kilka godzin dziennie (3-5 h/d), po czym mogą w sposób nieograniczony spożywać tylko paszę niskokaloryczną, nie prowadziły do zwiększonego pobierania pożywienia, nawet jeśli sumarycznie zwierzęta uzyskiwały aż 90% energii z tłuszczu (LICHOLAI i współaut. 2018). Po okresie pobierania paszy wysokotłuszczowej i utracie do niej dostępu zwierzęta nie były bardziej zainteresowane spożywaniem paszy

niskoenergetycznej. Nie jest wykluczone, że w tym wypadku potencjał diety wysokotłuszczowej do szybkiego wywoływania stanu zapalnego w obrębie podwzgórza został zniesiony przez długi okres pozostawiania na diecie niskokalorycznej w przeciągu każdej doby. Ponadto można wysnuć hipotezę, że czynnikiem zaburzającym regulację podwzgórzową może być sama, utrzymująca się, nadmierna podaż energii, w stosunku do jej wydatkowania. Co więc sprawia, że zwierzę mające nieograniczony dostęp do paszy wysokotłuszczowej jest skłonne pobierać ją dalej, mimo braku głodu? Odpowiedź na to pytanie może być związana z hedonistycznymi właściwościami tłustego pożywienia (LICHOLAI i współaut. 2018). W sytuacji nieograniczonego dostępu do pokarmu zwierzę przejada się, ponieważ sprawia mu to przyjemność. Motywacja do dalszego jedzenia w celu uzyskania gratyfikacji może więc przewyższać siłę fizjologicznych sygnałów sytości. Jeśli przejadanie się ma miejsce przez dłuższy czas, dochodzi do rozregulowania fizjologicznych mechanizmów odżywiania, poprzez rozwój oporności neuronów na czynniki anoreksygenne. Proces ten jest poprzedzony pojawieniem się stanu zapalnego w obrębie podwzgórza, który jest podtrzymywany przez chroniczny nadmiar metabolitów energetycznych. Wyniki badań z czasowym podawaniem pokarmu dostarczają jeszcze jednej istotnej wskazówki – zaburzenie naturalnych cykli, polegających na przeplataniu się fazy pobierania pokarmu z fazą postu, może mieć wysoce negatywny wpływ na metabolizm. Stosunkowo wysoki stosunek fazy postu, do fazy pobierania pokarmu, pozwala na uruchomienie procesów katabolicznych, które chronią przed rozwojem zaburzeń, nawet jeśli skład diety jest znacznie zaburzony (LICHOLAI i współaut. 2018). Jeśli dieta wysokotłuszczowa podawana jest *ad libitum*, dochodzi do rozregulowania cykliczności ekspresji czynników metabolicznych, co promuje rozwój otyłości (SHERMAN i współaut. 2012). Dowiedziono, że ograniczenie dostępu do paszy wysokotłuszczowej do kilku godzin na dobę powoduje przywrócenie normalnej amplitudy ekspresji genów związanych z rytmemi biologicznymi. Co ciekawe, zwierzęta otrzymujące czasowo dietę wysokotłuszczową osiągały lepsze rezultaty metaboliczne nie tylko od zwierząt, które miały nieograniczony dostęp do paszy wysokotłuszczowej, ale również od tych, które pozostawały na diecie niskotłuszczowej (SHERMAN i współaut. 2012). W porównaniu do tych ostatnich, charakteryzowały się o 12% niższą masą ciała, niższym poziomem cholesterolu całkowitego i wyższą wrażliwością na insulinę. Poziom markerów stanu zapalnego, takich jak TNF- α , był zbliżony w obu grupach. Grupa z dietą wysokotłuszczową podawaną

czasowo miała niższe stężenia greliny i kortykosteronu, co wskazywałoby na większe poczucie sytości i zrelaksowania, w porównaniu do grupy, która miała dostęp tylko do paszy niskotłuszczowej. Różnica ta mogła się z kolei przełożyć na większą insulinowrażliwość i lepsze parametry zdrowia. Zwierzęta otrzymujące czasowo paszę wysokotłuszczową ograniczały ilość spożywanej energii, kiedy tracili do niej dostęp. Pobór energii zwierząt, które miały nieograniczony dostęp tylko do paszy niskotłuszczowej był bardziej rozłożony w czasie. Zwierzęta otrzymujące paszę wysokotłuszczową odżywiały się więc bardziej rytmicznie i miały dłuższe okresy poszczenia lub pobierania znikomej ilości energii. Rytmiczność procesów biologicznych jest centralnie regulowana przez jądro nadskrzyżowaniowe podwzgórza, jednak mechanizmy te podlegają regulacji również na poziomie poszczególnych tkanek (np. w wątrobie czy tkance tłuszczowej), w których obserwuje się zmieniającą się w ciągu doby ekspresję genów kodujących czynniki transkrypcyjne, takie jak CLOCK czy BMAL1. Dieta wysokotłuszczowa podawana w sposób nieograniczony prowadzi do zmian aktywności lokomotorycznej i wydłużenia okresu pobierania pokarmu kosztem okresu odpoczynku. Zmiany te korelują z zaburzoną ekspresją wspomnianych wyżej genów, co przekłada się na aktywność hormonów zaangażowanych w użycie energii, takich jak leptyna, testosteron czy TSH (SHERMAN i współaut. 2012). U otyłych gryzoni mających nieograniczony dostęp do paszy wysokotłuszczowej obserwuje się przesunięcie okresu pobierania pokarmu z fazy ciemnej do fazy jasnej (HARIRI i THIBAUT 2010). W badaniach myszy poddane takim warunkom konsumowały aż 50% dziennego zapotrzebowania na energię w fazie, w której zwykle pobieranie energii jest minimalne (LICHOLAI i współaut. 2018). Rozpatrując inne, niż związane z ośrodkową regulacją podłoże oreksygenne właściwości tłuszczu, warto zwrócić uwagę, że większe pobieranie tłustego pokarmu może po części wynikać z uzyskania dużej ilości energii, która przekłada się na mniejsze wypełnienie żołądka, w porównaniu z pokarmem niskotłuszczowym o tej samej kaloryczności, a tym samym – mniejsze hamowanie oreksygennej aktywności greliny (HARIRI i THIBAUT 2010). Ponadto, tłuszcz charakteryzuje się najwyższą efektywnością energetyczną (97-98%), w porównaniu do białek (70-75%) i węglowodanów (92-94%), a także może być bezpośrednio magazynowany w tkance tłuszczowej (HARIRI i THIBAUT 2010). Zbyt wysoka zawartość tłuszczu w pożywieniu może też przekraczać możliwości organizmu do w pełni efektywnego prowadzenia procesu -oksydacji, a wzmożona aktywność lipazy lipoproteinowej w tkance

tłuszczowej, indukowana wysokim stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych we krwi, może przesunąć równowagę w kierunku magazynowania energii, kosztem jej wydatkowania (HARIRI i THIBAUT 2010). Postuluje się też, że zwiększone pobieranie tłuszczu może powodować niekorzystne zmiany flory bakteryjnej jelit, które wtórnie mogą przyczyniać się do pogłębiania otyłości (OSTROWSKA i SMARKUSZ 2016).

Ludzie różnią się predyspozycją do rozwoju zaburzonych wzorców odżywiania. Dla przykładu: osoby odchudzające się przez restrykcje kaloryczne są bardziej narażone na zarzucenie diety i przejadanie się jeśli uzyskują wysokie wyniki w skalach impulsywności, jako wymiarze temperamentu (RICHARD 2015). Znaczna część osób otyłych przejawia obniżoną zdolność do hamowania gratyfikacji żywieniowej. Słaba kontrola może wynikać, np. z niewystarczającej aktywności obszarów kory przedczołowej (VOLKOW i współaut. 2013). Nie jest również wykluczone, że stan zapalny wywołany otyłością, zwłaszcza wisceralną, prowadzi do ścięnięcia warstw kory i przyczynia się do dalszego ograniczenia możliwości kontroli impulsów (RICHARD 2015). Zauważono też odwrotną korelację BMI ze stosowaniem substancji uzależniających, co sugerowałoby, że pożywienie i narkotyki mogą konkurować o zachodzące na siebie mechanizmy nagrody (VOLKOW i współaut. 2013). U ludzi otyłych, podobnie jak uzależnionych od narkotyków, dochodzi do zaburzenia funkcjonowania układu dopaminergicznego, co objawia się m.in. spadkiem gęstości receptorów D2 w grzbietowym prażkowie (SUZUKI i współaut. 2012). Na tej podstawie trudno jednak stwierdzić, czy byłaby to przyczyna czy skutek otyłości. Być może pewna podatność zostaje spotęgowana przez wpływ nadużywanej substancji czy pożywienia (VOLKOW i współaut. 2013). Receptory D2 w prażkowie są elementem drogi pośredniej, która obejmuje również czołowe obszary kory mózgowej. Spadek gęstości tych receptorów wiąże się z obniżoną aktywnością brzuszno-bocznej kory przedczołowej, kory oczodołowo-czołowej i przedniego zakrętu obręczy. Obszary te są związane z kontrolą impulsów i podejmowaniem decyzji, dlatego ich obniżona aktywność wiąże się z wyższą podatnością na zachowania kompulsywne, w tym nadużywanie pokarmu. Badania PET (pozytonowa tomografia emisyjna) wykazują również obniżoną aktywność kory soamtosensorycznej podczas spożywania pokarmu przez osoby otyłe (VOLKOW i współaut. 2013). Spodziewana nagroda związana z oczekiwaniem na pokarm może więc mieć dla takich osób dużo większe znaczenie niż nagroda związana z samą konsumpcją (SUZUKI i współaut. 2012, VOLKOW i współaut. 2013). Kolejne różnice dotyczą odpowiedzi ciała

migdałowatego i przedniego obszaru kory wyspowej podczas wypełnianie żołądka, która u osób otyłych jest obniżona, co może być związane z niższą świadomością interoceptywną i podniesionym progiem odczuwania sytości (VOLKOW i współaut. 2013). Warto zwrócić uwagę, że oba omówione systemy – związane z fizjologiczną regulacją pobierania pokarmu oraz układem nagrody – są ze sobą silnie powiązane. Peptydy oreksygenne wzmagają aktywność komórek dopaminergicznych brzuszno-obszaru nakrywki i jądra półleżącego podczas pobierania pokarmu, podczas gdy peptydy anoreksygenne aktywność tę obniżają. Co więcej, neurony dopaminergiczne wspomnianych obszarów syntetyzują receptory dla GLP-1, greliny, leptyny, insuliny, oreksyny i melanokortyny. Interwencje farmakologiczne nakierowane na te hormony mogą w przyszłości odgrywać rolę we wspomaganiu leczenia uzależnień, nie tylko żywieniowych (VOLKOW i współaut. 2013).

W przypadku większości osób nadmiar energii zmagazynowany w okresie większego jej pobierania (np. podczas świąt) zostaje rozdysponowany w późniejszym czasie i masa ciała wraca do normy. Zwraca jednak uwagę obserwacja, że spadek masy ciała po przejściowym jej przybraniu, ma dość indywidualny charakter. U części osób jest on niepełny i waga zatrzymuje się na nieco wyższym pułapie (LUND i współaut. 2020). Wydaje się więc, że choć istnieją mechanizmy homeostatyczne, które mają zapobiegać tyłoci, to odpowiedź związana z zapobieganiem utracie masy ciała może być silniejsza (LUND i współaut. 2020, SCHWARTZ i NISWENDER 2004). Postuluje się, że mogą istnieć inne, poza leptyną, nie rozpoznane dotąd czynniki wydzielane przez tkankę tłuszczową lub inne tkanki, które stanowią element mechanizmu chroniącego przed otyłością. Potencjalnym źródłem tego typu czynników sygnalizujących mogą być komórki układu immunologicznego zasiedlające tkankę tłuszczową, komórki mięśni szkieletowych, serca, układu pokarmowego, a nawet kostnego (LUND i współaut. 2020). Istnieją doniesienia, że trzustka może mieć w tym procesie istotny udział. Transplantacja wysp trzustkowych od myszy normalnych do otyłych z powodu genetycznego niedoboru leptyny, prowadziła do zmniejszenia tempa przybierania na wadze, a odwrócenie tej procedury powodowało powrót do stanu wyjściowego. Sugeruje się też, że osteocyty pod wpływem zwiększającego się obciążenia masą ciała mogą wydzielać sygnały hamujące pobieranie energii, które również oddziałują ośrodkowo w sposób niezależny od leptyny (LUND i współaut. 2020).

PODSUMOWANIE

Nadmierna masa ciała stanowi jeden z najważniejszych problemów zdrowotnych współczesnego świata. Przyczyny zaburzonego bilansu energetycznego, prowadzącego do otyłości, są często wieloczynnikowe i lokują się zwykle na granicy indywidualnych właściwości organizmu i warunków środowiska. Kraje rozwinięte zapewniają wysoką nadpodaż żywności, a dostęp do produktów wysokotłuszczowych i wysokocukrowych jest niemal nieograniczony. Tego typu warunki są niekorzystnym środowiskiem rozwoju dla osób cechujących się niską zdolnością hamowania gratyfikacji żywieniowej lub zaburzoną regulacją fizjologiczną procesów głodu i sytości. Do utrzymywania się nieprawidłowego bilansu energetycznego przyczyniać się mogą m.in. czynniki genetyczne, wczesne doświadczenia rozwojowe (jak skład mleka, długość karmienia piersią, ekspozycja na czynniki patogenne), pewne substancje chemiczne obecne w środowisku, drobnoustroje czy oddziaływania społeczne. Nie dziwi więc, że zwalczanie nadmiaru tkanki tłuszczowej może nastęrczać licznych trudności i wymaga zastosowania różnorodnych interwencji. Strategie leczenia otyłości zostaną przybliżone w drugiej części artykułu.

Streszczenie

Wiele uwagi poświęcono w badaniach naukowych tematyce otyłości, ze względu na rosnącą od lat liczbę chorych na świecie. Wydawać by się mogło, że o przyczynach tego zjawiska powiedziano już wystarczająco dużo, a jednak wciąż pojawiają się nowe doniesienia i rozwijane są mało eksplorowane dotąd hipotezy. Celem części pierwszej artykułu jest przedstawienie współczesnego stanu wiedzy na temat patogenezы otyłości. Wśród przyczyn otyłości uwzględnia się czynniki genetyczne, epigenetyczne i środowiskowe – zarówno te żywieniowe, jak i pozażywniowe. Znanych jest kilkaset genów związanych z rozwojem otyłości, liczne substancje chemiczne, które zaburzają procesy równowagi energetycznej i metabolizm tkanki tłuszczowej oraz drobnoustroje, które mogą sprzyjać rozwojowi otyłości. Niemniej jednak, ze statystycznego punktu widzenia, najważniejszym czynnikiem patogenetycznym prawdopodobnie pozostaje nieograniczony dostęp do obesożennej żywności, charakteryzujący społeczeństwa krajów wysoko rozwiniętych.

LITERATURA

- ABAUTRET-DALY A., DEMPSEY E., PARRA-BLANCO A., MEDINA C., HARKIN A., 2018. *Gut-brain actions underlying comorbid anxiety and depression associated with inflammatory bowel disease*. Acta Neuropsychiatr. 30, 275-196.
- ADAMSKI W., SZULIŃSKA M., BOGDAŃSKI P., 2012. *Wtórne przyczyny otyłości*. Forum Zaburzeń Metabolicznych 3, 6-13.
- BIAŁKOWSKA M., 2011. *Etiopatogeneza otyłości*. Post. Nauk Med. 26, 765-769.
- BIRKHOLZ D., PAWŁOWICZ M., ŁANIEC M., WIERZBA J., KORPAL-SZCZYRSKA M., 2007. *Zespół MOMO –*

- prawdopodobnie piąty przypadek opisany w piśmiennictwie. *Endokrynol. Pediatr.* 6, 79-80.
- BOBROWSKA-KORCZAK B., SKRAJNOWSKA D., ORZOŁ A., 2017. *Rola nutrigenomiki we wspomaganiu leczenia otyłości.* *Post. Hig. Med. Dośw.* 71, 1080-1088.
- BOJANOWSKA E., CIOSEK J., 2016. *Can we selectively reduce appetite for energy-dense foods? An overview of pharmacological strategies for modification of food preference behavior.* *Cur. Neuropharmacol.* 14, 118-142.
- BOROWSKA M., CZARNY W., SAWICKA-GUTAJ N., WOLIŃSKI K., PŁAZIŃSKA M., MIKOŁAJCZAK P., RUCHAŁA M., 2019. *Wpływ kannabinoidów na układ WYDZIAŁANIA wewnątrznego.* *Varia Medica* 3, 8-17.
- CIFANI C., MICIONI DI BONAVENTURA M. V., PUCCI M., GIUSEPPONI M. E., ROMANO A., DI FRANCESCO A., MACCARRONE M., D'ADDARIO C., 2015. *Regulation of hypothalamic neuropeptides gene expression in diet induced obesity resistant rats: possible targets for obesity prediction?* *Front. Neurosci.* 9, 1-9.
- COPE E. C., LAMARCA E. A., MONARI P. K., OLSON L. B., MARTINEZ S., ZYCH A. D., KATCHUR N. J., GOULD E., 2018. *Microglia play an active role in obesity-associated cognitive decline.* *J. Neurosci.* 38, 8889-8904.
- CZERSKA M., KAMIŃSKA J., ZIELIŃSKI M., LIGOCKA D., 2012. *Polibromowane etery difenyloowe – źródła narażenia i potencjalne skutki zdrowotne.* *Medycyna Pracy* 63, 463-469.
- DROŹDŹ J., KOŁACZKOWSKA E., 2011. *Otyłość jako rodzaj przewlekłego zapalenia.* *Wszechświat* 112, 264-272.
- FIAŁKOWSKI F., JARZYNA R., 2010. *Rola podwzgórzowej kinazy białkowej aktywowanej przez AMP w kontroli pobierania pokarmu.* *Post. Hig. Med. Dośw.* 64, 231-243.
- GAŁECKI P., TALAROWSKA M., 2018. *Teoria zapalna depresji – najważniejsze fakty.* *Psychiatria Polska* 52, 437-447.
- HARIRI N., THIBAUT L., 2010. *High-fat diet-induced obesity in animal models.* *Nutrit. Res. Rev.* 23, 270-299.
- HARPAZ E., TAMIR S., WEINSTEIN A., WEINSTEIN Y., 2017. *The effect of caffeine on energy balance.* *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 28, 1-10.
- HEINDEL J., SCHUG T., 2014. *The Obesogen hypothesis: Current status and implications for human health.* *Cur. Environ. Health Rep.* 1, 333-340.
- JACKSON V. M., BREEN D. M., FORTIN J. P., LIU A., KUZMISKI J. B., LOOMIS A. K., RIVES M. L., SHAH B., CARPINO P. A., 2015. *Latest approaches for the treatment of obesity.* *Expert Opin. Drug Discov.* 10, 825-839.
- JAWOROWSKA A., BAZYLAK G., 2006. *Infekcje wirusowe w etiologii rozwoju otyłości.* *Post. Hig. Med. Dośw.* 60, 227-236.
- KOWALSKA B., 2007. *Patofizjologia regulacji apetytu i sytości.* [W:] *Otyłość. Zespół metaboliczny.* TATOŃ J. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 117-138.
- LICHOLAI J. A., NGUYEN K. P., FOBBS W. C., SCHUSTER C. J., ALI M. A., KRAVITZ A. V., 2018. *Why do mice over-eat high fat diets? How high fat diet alters the regulation of daily caloric intake in mice.* *Obesity* 26, 1026-1033.
- LUND C., MORVILLE T., CLEMMENSEN C., 2020. *The unidentified hormonal defense against weight gain.* *PLoS Biology* 18, 1-14.
- MARLICZ W., OSTROWSKA L., ŁONIEWSKI I., 2013. *Flora bakteryjna jelit i jej potencjalny związek z otyłością.* *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 9, 20-28.
- MĘCZAŁSKI B., CZYŻYK A., WARENİK-SZYMANIEWICZ A., 2008. *Rola genów w powstawaniu otyłości. Współczesne poglądy, patogeneza, aspekty kliniczne.* *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 5, 27-37.
- O'BRIEN P., HINDER L., CALAGHAN B., FELDMAN E., 2017. *Neurological Consequences of Obesity.* *Lancet Neurol.* 16, 465-477.
- OSTROWSKA L., SMARKUSZ J., 2016. *Modyfikacja mikroflory jelitowej sposobem zapobiegania lub leczenia otyłości i schorzeń metabolicznych?* *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 7, 53-61.
- REGGINATO A., VERAS A. C. C., BAQUEIRO M. D. N., PANZARIN C., SIGUEIRA B. P., MILANSKI M., LISBOA P. C., TORSONI A. S., 2021. *The role of fatty acids in ceramide pathways and their influence on hypothalamic regulation of energy balance: A systematic review.* *Int. J. Mol. Sci.* 22, 1-40.
- RICHARD D., 2015. *Cognitive and autonomic determinants of energy homeostasis in obesity.* *Nat. Rev. Endocrinol.* 11, 489-501.
- SCHWARTZ M., NISWENDER K., 2004. *Adiposity signaling and biological defense against weight gain: Absence of protection or central hormone resistance?* *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 89, 5889-5897.
- SHERMAN H., GENZER Y., COHEN R., CHAPNIK N., MADAR Z., FROY O., 2012. *Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity.* *FASEB J.* 26, 3493-3502.
- SOUZA G. F., SOLON C., NASCIMENTO L. F., DE-LIMA-JUNIOR J. C., NOGUEIRA G., MOURA R., ROCHA G. Z., FIORAVANTE M., BOBBO V., MORARI J., RAZOLLI D., ARAUJO E. P., VELLOSO L. A., 2015. *Defective regulation of POMC precedes hypothalamic inflammation in diet-induced Obesity.* *Scient. Rep.* 6, 1-9.
- STEMMER K., PEREZ-TILVE D., ANANTHAKRISHNAN G., BORT A., SEELEY R. J., TSCHOP M. H., DIETRICH D. R., PLUGER P. T., 2012. *High-fat-diet-induced obesity causes an inflammatory and tumor-promoting microenvironment in the rat kidney.* *Dis. Models Mech.* 5, 627-635.
- SUZUKI K., JAYASENA C. N., BLOOM S. R., 2012. *Obesity and appetite control.* *Exp. Diabet. Res.* 2012, 1-19.
- VOLKOW N. D., WANG G. J., TOMASI D., BALER R. D., 2013. *Is food addictive? Obesity and addiction: neurobiological overlaps.* *Obesity Rev.* 14, 2-18.
- WEI W., PHAM K., GAMMONS J. W., SUTHERLAND D., LIU Y., SMITH A., KACZOROWSKI C. C., O'CONNELL K. M., 2015. *Diet composition, not calorie intake, rapidly alters intrinsic excitability of hypothalamic AgRP/NPY neurons in mice.* *Sci. Rep.* 5, 1-10.
- YUAN X., TSUJIMOTO K., HASHIMOTO K., KAWAHORI K., HANZAWA N., HAMAGUCHI M., SEKI T., NAWA M., EHARA T., KITAMURA Y., HATADA I., KONISHI M., ITOH N., NAKAGAWA Y., SHIMANO H., TAKAI-IGARASHI T., KAMEI Y., OGAWA Y., 2018. *Epigenetic modulation of Fgf21 in the perinatal mouse liver ameliorates diet-induced obesity in adulthood.* *Nat. Commun.* 9, 1-16.
- ZYCH P., SZOSTAK-WĘGIEREK D., 2013. *Dieta paleolityczna. Część I. Cechy charakterystyczne.* *Nowa Medycyna* 4, 156-164.

KOSMOS Vol. 71, 2, 93-104, 2022

PATRYK REIMISZ

*Poznań University of Life Science, 28 Wojska Polskiego Str., 60-637 Poznań, E-mail: patryk-reimisz@up.pl***TREATMENT OF OBESITY. WHY A „STRONG WILL” IS NOT ENOUGH?
PART I. CAUSES OF OBESITY****Summary**

A lot of attention is paid in the research to the subject of obesity, due to growing number of obese people worldwide. It would seem that the causes of this phenomenon has been widely described, however, new reports are published and hardly explored hypotheses are being developed. The goal of the first part of the article is to present current state of knowledge about pathogenesis of obesity. The causes of obesity include genetical, epigenetic and environmental factors – both nutritional and non-nutritional. There are several hundred genes known so far related to the progression of obesity, numerous chemical substances that disturb the processes of energy balance and metabolism of adipose tissues and micro-organisms that may contribute to progression of obesity. Nevertheless, from statistical point of view, the most significant pathogenic factor probably is unlimited access to obesogenic food, characteristic of people from highly developed countries.

Key words: causes of obesity, high fat diet, obesity