

OTYŁOŚĆ U DZIECI – ASPEKT BIOCHEMICZNY

OBESITY IN CHILDREN – BIOCHEMICAL ASPECT

Katedra i Klinika Fizjoterapii, Reumatologii i Rehabilitacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. Włodzimierz Samborski

Streszczenie

Praca przedstawia nowe poglądy na funkcjonowanie tkanki tłuszczowej, mechanizm powstawania insulinooporności i następstwa metaboliczne, a także patologie narządowe będące następstwem otyłości, ze szczególnym zwróceniem uwagi na otyłość dziecięcą. Zebrano dane dotyczące związku otyłości z molekularnymi aspektami procesu zapalnego, czego następstwem są zmiany patologiczne najpierw na poziomie komórkowym, potem tkankowym i narządowym, wreszcie na poziomie funkcjonowania całego organizmu.

SŁOWA KLUCZOWE: otyłość, insulinooporność, zespół metaboliczny.

Summary

The paper presented new opinions concerning functions of fat tissue, mechanism of insulin resistance, biochemical and pathological consequences of obesity, with special attention paid to obesity in children. Literature data concerning molecular aspects of obesity were presented, to show alterations occurring on cellular, tissue, organ levels, respectively, and as final consequence – in the functioning of the whole organism.

KEY WORDS: obesity, insulin-resistance, metabolic syndrome

Otyłość (łac. *obesitas*, ang. *obesity*) to takie nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie, które przekracza jego fizjologiczne potrzeby i możliwości adaptacyjne i może prowadzić do niekorzystnych skutków dla zdrowia. Za otyłość uważa się stan, w którym tkanka tłuszczowa stanowi więcej niż 20% całkowitej masy ciała u mężczyzn oraz 25% u kobiet. Otyłości towarzyszy nadwaga, czyli nadmierna masa ciała, przewyższająca masę optymalną. Znaczenie dla otyłości ma nie tylko ilość, ale również rozmieszczenie nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej, zwłaszcza tzw. otyłość brzuszna [1].

Można przyjąć, że otyłość wynika z dysproporcji pomiędzy zapotrzebowaniem na energię a jej dostarczeniem w postaci pokarmu. Oczywiście jest to stwierdzenie bardzo uproszczone w świetle tego, co już dziś wiadomo o niezwykle skomplikowanym mechanizmie regulacji łaknienia. W procesie tym biorą udział liczne substancje, pochodzące z obwodu i docierające do centralnego układu nerwowego w postaci sygnałów nerwowych bądź hormonalnych. Jednak wydaje się, że większość problemów związanych z otyłością powstaje na skutek wadliwego przetwarzania w centralnym układzie nerwowym szeregu dodatkowych informacji docierających z obwodu, bądź generowanych na miejscu. Jako ciekawostkę można tu wspomnieć jedynie o endogennych kannabinoidach, których wysokie stężenia pojawiają się podczas głodu i oddziałują na te same struktury mózgu, które są odpowiedzialne za powstawanie głodu nikotynowego u palaczy. Być może jest to jedna z przyczyn zjawiska opisywanego jako „głód na słodycze”, które często towarzyszy otyłości [1].

Otyłość prowadzi do braku metabolicznej elastyczności w swobodnej regulacji stężenia glukozy i oksydacji lipidów przy zmieniającym się zapotrzebowaniu na energię. Badania wykazały, że do tego zakłócenia regulacji przyczynia się dysfunkcja mitochondriów, powodująca insulinooporność, która prowadzi do cukrzycy typu 2 i jest jednym z mechanizmów starzenia się organizmu. Aktywność fizyczna, nawet nie prowadząca do redukcji masy ciała, może poprawić metabolizm dzięki nasileniu syntezy mitochondrialnego DNA, wzmożeniu transportu elektronów wzdłuż łańcucha oddechowego i podwyższeniu poziomu mitochondrialnej kardiolipiny. Powoduje również zwiększony metabolizm glukozy, chociaż nie wpływa na aktywność enzymów oksydacyjnych. Ćwiczenia w połączeniu z dietą podnoszą wrażliwość na insulinę i elastyczność metabolizmu [2].

Związek insulinooporności z zapaleniem stał się bardziej zrozumiały, gdy odkryto, że otyłość powodowana dietą prowadzi do zapalenia w tkance tłuszczowej i wątrobie. Komórki tkanki tłuszczowej wywodzą się z tej samej linii rozwojowej co makrofagi, i mogą, przynajmniej w warunkach patologicznych, produkować niektóre mediatory zapalenia, w tym także CRP. Z kolei przewlekły stan zapalny, jaki otyłość indukuje w całym organizmie, prowadzi do zaburzenia funkcji siateczki endoplazmatycznej, zwłaszcza w narządach aktywnych, jeśli chodzi o funkcje wydzielnicze. Dotyczy to także wysp beta trzustki, a zatem prowadzi do względnego, a następnie bezwzględnego niedoboru insuliny [3].

IL-6 jest produkowana w mięśniach podczas ich skurczu i uwalniana do krążenia, gdzie wpływa na meta-

bolizm, aktywując lub hamując liczne geny, prowadząc do lipolizy i spalania tłuszczów, zwiększonej wrażliwości na insulinę i supresji TNFalfa.

Tkanka tłuszczowa składa się z różnych komórek, w tym osiadłych makrofagów, które mogą znacząco się przyczyniać do podtrzymywania stanu zapalnego. Ze względu na pochodzenie adipocytów z linii monocytarnej można się też na nich spodziewać występowania różnych cząsteczek zaangażowanych w procesy odporności wrodzonej. Wykryto na nich na przykład obecność receptora Toll-podobnego (Toll-like receptor, TLR)-4. Receptor ten służy rozpoznawaniu elementów ściany bakteryjnej, między innymi mogą go aktywować lipidy. Wydaje się, że nadmiar endogennych lipidów odłożonych w tkance tłuszczowej może powodować aktywację adipocytów przez TLR4 i prowadzić do odpowiedzi zapalnej.

Kolejnym ogniwem łączącym hiperglikemię i zapalenie jest zjawisko powstawania produktów glikacji (nieenzymatycznego przyłączenia glukozy do różnych białek osocza i tkanek). Receptory dla końcowych produktów glikacji (Receptors for Advanced Glycation Endproducts, RAGE) znajdujące się na komórkach żernych mogą je stymulować do aktywacji i do przyspieszonej fagocytozy złogów lipidowych, co przyczynia się do powstawania zmian miażdżycowych.

Od definicji nadwagi czy otyłości, bazujących jedynie na pomiarach i wskaźnikach można przejść do metabolicznej definicji: otyłość jest to taki stan otłuszczenia, który upośledza funkcje motoryczne i metaboliczne, prowadząc do wielu następstw, w tym rozprężenia regulacji adipokin i innych produktów adipocytów, indukcji stanu zapalnego w tkance tłuszczowej i innych narządach, co w efekcie prowadzi do gromadzenia tłuszczu w tkankach i narządach innych niż tkanka tłuszczowa. Powoduje to zaburzenie funkcji mitochondriów w tych tkankach i insulinooporność w podstawowych narządach, jak wątroba, mięśnie szkieletowe i serce, co ma zgubny wpływ na ich unaczynienie. Wszystko to razem daje obraz zespołu metabolicznego i towarzyszącej mu miażdżycy naczyń [4].

Zapalenie na poziomie komórkowym zachodzi pod wpływem wielu czynników wywołujących, takich jak cholesterol, zakażenie czy uszkodzenie. W zdrowym organizmie uwalnianie substancji prozapalnych, takich jak IL-1, IL-6 czy TNFalfa, a także białek ostrej fazy (jak np. CRP), które zachodzi jako odpowiedź na te bodźce, jest równoważone przez wydzielanie substancji o charakterze przeciwzapalnym, takich jak IL-4, IL-10 czy IL-12. Korelacja pomiędzy otyłością brzuszną i przewlekłą aktywacją stanu zapalnego jest szczególnie silna. Tkanka tłuszczowa zgromadzona w postaci otyłości trzewnej uwalnia duże ilości wolnych kwasów tłuszczowych i wydziela więcej substancji prozapalnych niż inne obszary tkanki tłuszczowej, co może być przyczyną tego, że otyłość brzuszną jest istotniejszym czynnikiem ryzyka zachorowań i śmierci z powodu choroby niedokrwiennej serca niż otyłość innego rodzaju. Trzeba jednak brać pod uwagę, że do odróżnienia tych rodzajów otyłości nie wystarcza BMI, ale trzeba zastosować po-

miar proporcji między obwodem w talii a obwodem bioder (waist-to-hip ratio, WHR) [5].

Tkanka tłuszczowa u osób otyłych charakteryzuje się podwyższoną gotowością zapalną i rosnącym nacieczeniem przez makrofagi. Zmiany, jakie zachodzą w tkance tłuszczowej ze wzrostem otyłości prowadzą do zmian w otaczających obszarach i do modyfikacji funkcji wewnątrzwydzielniczej adipocytów, na przykład adipocyty zaczynają wydzielać TNFalfa, który może stymulować preadipocyty do wydzielania chemoatraktantu dla monocytów (MCP-1). Również komórki śródbłonka wydzielają (MCP-1) w odpowiedzi na cytokiny. A zatem preadipocyty lub komórki śródbłonka są odpowiedzialne za przyciąganie monocytów do tkanki tłuszczowej, a wczesne występowanie MCP-1, przed innymi markerami charakterystycznymi dla monocytów wskazuje na to, że jego źródłem są najpierw inne komórki, a nie same makrofagi. Podwyższone wydzielanie leptyny (i/lub obniżona produkcja adiponektyny) przez adipocyty może się także przyczyniać do gromadzenia się makrofagów przez stymulację ich migracji do tkanki tłuszczowej i wspierania adhezji do komórek śródbłonka. Można też przypuścić, że to uszkodzenie śródbłonka przez siły rozciągające tkankę i nasilająca się oksydacja lipidów w środowisku coraz silniej lipolitycznym może powodować gromadzenie się makrofagów, podobnie jak to się dzieje w miażdżycy. Niezależnie od tego, co jest czynnikiem inicjującym, gdy makrofagi już się zgromadzą i ulegną aktywacji, stają się razem z adipocytami i innymi typami komórek początkiem błędnego koła rekrutacji makrofagów, produkcji prozapalnych cytokin i upośledzenia funkcji adipocytów. Ponadto wykazano także, że BMI i średni rozmiar adipocytów są czynnikami prognostycznymi gromadzenia się makrofagów w tkance tłuszczowej [6].

Kombinacja małej siły mięśniowej, dużej masy ciała i otyłości może być szczególnie niebezpieczna, w związku z powstawaniem gotowości prozapalnej. Adipocyty aktywnie wydzielają leptynę i prozapalne cytokiny, a te z kolei stymulują katabolizm mięśni, prowadząc do błędnego koła przyspieszającego rozpad mięśni, zwiększenie masy ciała w postaci tłuszczu i wreszcie niesprawności fizycznej. Zgodnie z tą hipotezą podwyższone poziomy prozapalnych substancji są związane z ogólną otyłością, a przede wszystkim otyłością brzuszną, i są czynnikiem predykcijnym rozpadu mięśni, zwiększonego ryzyka niesprawności i zwiększonej śmiertelności wśród osób starszych. Wykazano związek pomiędzy CRP, IL-6 i sIL-6r a otyłością prowadzącą do rozpadu mięśni. Szczególnie centralna otyłość prowadzi do nasilonego rozpadu mięśni, z szybko postępującą utratą siły mięśniowej.

Pojawia się jednak sugestia, że sama IL-6 może wywierać pro-, jak i przeciwzapalne efekty, a zatem jej zwiększona produkcja może być odpowiedzią na podwyższone stężenia innych substancji i to one są odpowiedzialne za rozpad mięśni. Jednak niezależnie od tego, co jest przyczyną, a co skutkiem, powstrzymanie zapalenia może się przyczynić do spowolnienia rozpadu mięśni, a co za tym idzie, do zmniejszenia niepełnosprawno-

ści i odsunięcia ryzyka przedwczesnej śmierci spowodowanej zaburzeniami motorycznymi [7].

CRP i IL-6 korelują dodatnio z całkowitą masą tkanki tłuszczowej, a ujemnie ze stężeniem alfa2-makroglobuliny. Zapalenie indukowane otyłością może się przyczyniać do przyspieszenia procesu starzenia się, polegającego na ubytku masy mięśni szkieletowych. Związek otyłości z sarkopenią można było potwierdzić na podstawie wszystkich uznanych klinicznie wykładników otyłości [8].

Wykazano na podstawie badań, że otyłość, najistotniejszy czynnik ryzyka chorób związanych ze starzeniem się, jest silnie dodatnio związany ze stężeniem CRP, IL-6 i czynnika PAI-1. Wykładniki zapalenia korelują natomiast ujemnie z beztłuszczową masą ciała, niezależnie od odsetka tłuszczu, co można powiązać z masą tkanki tłuszczowej odpowiedzialnej za podtrzymywanie zapalenia tkanki mięśniowej. Sugeruje się, że zapalenie związane z otyłością przyspiesza procesy starzenia się.

Podsumowując można powiedzieć, że występowanie w organizmie przez dłuższy czas podwyższonych stężeń TNFalfa, IL-1 i IL-6 (na skutek stanów zapalnych różnego pochodzenia, lub też na skutek indukcji takiego stanu przez stres o podłożu czysto psychicznym) może prowadzić do zainicjowania odpowiedzi zapalnej w tkance tłuszczowej i pojawienia się mechanizmu nasilania reakcji zapalnej już przez samą tkankę tłuszczową, czyli do mechanizmu błędnego koła [9].

Kolejne substancje, których udział w powstawaniu otyłości opisano, to receptory aktywowane proliferatorami peroksyosomów γ (peroxisome proliferator activated receptors – PPAR-g). Należą one do nadrodziny jądrowych czynników transkrypcyjnych aktywowanych przez liczne ligandy. Receptory aktywowane proliferatorami peroksyosomów γ bezpośrednio wpływają na geny regulujące glukoneogenezę, wychwyt i magazynowanie triglicerydów, lipolizę oraz syntezę adipocytokin. Ich farmakologiczna aktywacja zmniejsza insulinooporność [10].

PPAR występują w dużej ilości w tkankach aktywnych metabolicznie, w tym w wątrobie, mięśniach i brunatnej tkance tłuszczowej. W hepatocytach, komórkach o najwyższej ekspresji PPAR, regulują one metabolizm lipidów, glukoneogenezę i metabolizm aminokwasów. Poza tą funkcją regulacyjną metabolizmu w ostatnich latach opisano także, że PPAR uczestniczą w kontroli powstawania w wątrobie reakcji zapalnej. Poprzez zmniejszanie ekspresji genów prozapalnych PPAR kontrolują i hamują zapalenie. Jednym z mechanizmów tego procesu jest bezpośrednio oddziaływanie z jednym z czynników transkrypcyjnych, NFkB, co prowadzi do zmniejszenia ekspresji genów zapalnych. Geny w ten sposób regulowane to na przykład geny kodujące białka ostrej fazy i receptor dla IL-6. Wiadomo już, że w otyłości i patologii z nią związanych zapalenie odgrywa kluczową rolę. Ostatnio wykazano także, że otyłość wiąże się ze znaczącym wzrostem nacieczenia białej tkanki tłuszczowej przez makrofagi, a to z kolei nasunęło myśl o udziale tych komórek w patomechanizmie zapalenia, niszczącego organizm na skutek otyłości.

W tej chwili wiadomo, że otyłość związana jest z podwyższeniem stężeń krążących w osoczu białek ostrej fazy i cytokin, pochodzących głównie z tkanki tłuszczowej. Wpływ procesów zachodzących w wątrobie na powstawanie insulinooporności indukowanej otyłością został potwierdzony wykazaniem, że w procesie tym pośredniczy właśnie NFkB.

Sugeruje się, że PPAR chroni przed rozwijaniem się indukowanego otyłością procesu zapalnego w wątrobie, redukując stłuszczenie wątroby, bezpośrednio zmniejszając ekspresję genów zapalenia i zmniejszając nasilenie stanu zapalnego w tkance tłuszczowej [11].

Ludzkie tkanki produkują białko związane z procesami zapalnymi, a kojarzone z podwyższonym ryzykiem chorób serca i udaru. Osoby otyłe mają zwykle wyższe poziomy CRP [12]. Statyny i aspiryna, które stosuje się w zapobieganiu chorobom serca, powodują znaczące obniżenie produkcji CRP w tkance tłuszczowej. Tkanka tłuszczowa może być uważana za osobny organ, zdolny do produkcji wielu biologicznie czynnych substancji związanych z zapaleniem, a także hormon rezystynę, biorący udział w powstawaniu insulinooporności i rozwoju cukrzycy typu II. Nawet jeśli zdrowe, osoby otyłe mają skłonność do wyższych stężeń CRP, które jest wytwarzane nie tylko w wątrobie, ale także w ścianach naczyń. Okazało się także, że komórki tkanki tłuszczowej także mogą pod wpływem stymulacji cytokinami lub rezystyną produkować CRP. Rezystyna, która uczestniczy w powstawaniu insulinooporności, a może prowadzić do produkcji CRP, może też być produkowana przez te same komórki tkanki tłuszczowej. Wydaje się zatem, że sama tkanka tłuszczowa może stymulować powstawanie zapalenia, co prowadzi do podwyższonego ryzyka chorób serca. Dlatego też statyny czy aspiryna wywierają tak znaczące działanie ochronne [13].

W badaniach przeprowadzonych u dorosłych z zespołem metabolicznym wykazano podwyższone stężenia szeregu białek ostrej fazy, co jednoznacznie przemawia za istnieniem nasilonego procesu zapalnego u tych chorych, a zatem za istotnym ryzykiem rozwoju miażdżycy. Nasileniu zmian zapalnych sprzyjał zwłaszcza wysoki wskaźnik WHR, czyli otyłość brzuszna [14]. U dzieci takich badań dotąd nie prowadzono.

Skutki otyłości – następstwa metaboliczne i dalsze powikłania

Niealkoholowe stłuszczenie wątroby, nieobecne w literaturze dotyczącej dziecięcej otyłości przed rokiem 1980, obecnie jest rozpoznawane u jednego na troje otyłych dzieci. Również inne powikłania otyłości, od ortopedycznych do bezdechu sennego, coraz częściej dotyczą także dzieci. Problem nie kończy się na aspekcie somatycznym – coraz częstsze są również wśród dzieci otyłych problemy z akceptacją przez rówieśników, prowadzące do ciężkich zaburzeń psychicznych. Otyłość może zacząć się w dzieciństwie nadwagą, ale błędne nawyki żywieniowe, a także nieodwracalne zmiany metaboliczne dotyczące równowagi hormonalnej, komórek tłuszczowych i mózgu powodują ciągłe narastanie problemu [15].

Tabela 1. Następstwa otyłości u dzieci, dotyczące różnych aspektów życia
 Table 1. The consequences of obesity in children, concerning various aspects of life

Psychospołeczne	Niska samoocena Lęklivość Depresja Zaburzenia odżywiania Izolacja społeczna Gorsze postępy w nauce
Neurologiczne	Pseudotumor cerebri
Wydzielania wewnętrznego	Insulinooporność Cukrzyca typu 2 Przedwczesne dojrzewanie Zespół policystycznych jajników (u dziewcząt) Hipogonadyzm (u chłopców)
Kardiologiczne	Dyslipidemia Nadciśnienie Koagulopatie Przewlekły stan zapalny Zaburzenia dotyczące nabłonków
Oddechowe	Zespół bezdechu sennego Asthma Nietolerancja wysiłku
Gastroenterologiczne	Refluks żołądkowo-przełykowy Stłuszczenie wątroby Kamica żółciowa Zatwardzenia
Nerkowe	Glomerulosclerosis
Mięśniowo-szkieletowe	Młodzieńcze złuszczenie głowy kości udowej (Slipped capital femoral epiphysis) Martwica jałowa kłykcia przyśrodkowego piszczeli (choroba Blounta) Złamania przedramienia Bóle pleców Płaskostopie

Źródło: zmodyfikowane wg [1]
 Source: modified after [1]

Choroba niedokrwienna mięśnia sercowego jest już uznawana za poważny problem zdrowotny u dorosłych i trzeba jasno powiedzieć, że otyłość jako stan prowadzący do miażdżycy naczyń jest znaczącym czynnikiem ryzyka także u dzieci [16, 17]. Zaburzenia metaboliczne, których istnienie można wykazać u otyłych dzieci, takie jak hiperglikemia, nadciśnienie i aterogenne lipidy prowadzą do uszkodzenia naczyń. Pojawiają się płytki miażdżycowe, związane z uszkodzaniem ściany naczyń przez odkładające się w niej lipidy, a narastające pod wpływem zapalenia, jakie wywołują komórki żerne w daremnej próbie usunięcia złogów lipidowych.

Ostatnie badania udowodniły, że u osób otyłych, u których rozpoczyna się choroba niedokrwienna, można wykazać podwyższony poziom prozapalnych cytokin, takich jak czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor, TNF α) czy interleukina (IL)-6, a także obecność w osoczu uznanych wykładników stanu zapalnego, takich jak białko C-reaktywne (CRP) [18].

Tkanka tłuszczowa osób otyłych sama staje się źródłem pozapalnych mediatorów, które wpływają w całym

organizmie na powstanie i utrwalenie niejako gotowości zapalnej, stąd wszystkie procesy obronne mogą potem przebiegać z większym niż pożądane nasileniem, bądź w ogóle zmieniać cel reakcji na niekorzystne procesy auto-destrukcji. [19].

Można zatem stwierdzić, że otyłość jest poważnym problemem zdrowotnym, dotykającym w społeczeństwach krajów rozwiniętych już nie tylko dorosłych, ale także dzieci, nawet w wieku wczesnoszkolnym. Zjawisko wydaje się już przybierać rozmiar epidemii i należy się liczyć z jego poważnymi następstwami biologicznymi i społecznymi. Potrzebna jest więc wiedza, jak przeciwdziałać otyłości, jak wcześniej wykrywać jej następstwa i jaki im przeciwdziałać, aby uniknąć jej groźnych następstw.

Piśmiennictwo

1. Tatoń J., A. Czech, M. Bernas: Otyłość. Zespół metaboliczny. PZWL, Warszawa 2007.
2. Michna P., Skowrońska B.: Otyłość oraz zespół metaboliczny u dzieci i młodzieży. *Fam. Med. & Prim. Care Rev.*, 2008, 10 (2), 269–278.

3. Xu, H, Barnes G.T., Yang Q., Tan G., Yang D., Chou C.J., Sole J., Nichols A., Ross J.S., Tartaglia L.A. et al.: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2003, 112, 1821–1830.
4. Corvera S., Burkart A., Kim J-Y. et al.: 'Adipogenesis, obesity, and inflammation' and 'Diabetes mellitus and the control of cellular energy metabolism'. Keystone meeting summary: January 21-26, 2006, Vancouver, Canada. *Gen. Dev.*, 2006, 20, 2193-2201.
5. Franks, P.W.: Obesity, inflammatory markers and cardiovascular disease: distinguishing causality from confounding. *J. Hum. Hypertension*, 2006, 20, 837-840.
6. Wellen K.E., Hotamisligil G.S.: Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 2003, 112, 1785-1788.
7. Schragar M.A., Metter E.J., Simonsick E., Ble A., Bandinelli S., Lauretani F. Ferrucci L.: Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J. Appl. Physiol.*, 2007, 102, 919-925.
8. Cesari M., Kritchevsky S.B., Baumgartner R.N., Atkinson H.H., Penninx B.W.H.J, Lenchik L., Palla S.L., Ambrosius W.T., Tracy R.P., Pahor M.: Sarcopenia, obesity, and inflammation results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study1–3. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, 82, 428-434.
9. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., Anderson J.L., Cannon R.O. III, Criqui M., Fadl Y.Y., Fortmann S.P., Hong Y., Myers G.L., et al.: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professional from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 2003, 107, 499-511.
10. Dytfeld J., Horst-Sikorska W.: Znaczenie receptorów aktywowanych proliferatorami peroksyosomów γ (PPAR- γ) w fizjologii i patologii człowieka *Przegl. Kardiadiab.*, 2009, 4 (4), 187-191.
11. Stienstra R., Mansard S., Patsouris D., Maass C., Kersten S., Müller M.: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Protects against Obesity-Induced Hepatic Inflammation. *Endocrin.*, 2007, 148, 2753–2763.
12. Visser M., Bouter L.M., McQuillan G.M., Wener M.H., Harris T.B.: Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*, 1999, 282, 2131-2135.
13. Kilińska L., Bogdański P., Miller-Kasprzak E., Jagodziński P.P., Pupek-Musialik D., Szulińska M., Jabłeczka A.: Ocena stężenia interleukiny 6 i białka C-reaktywnego u otyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym. *Farm. Wspól.*, 2009, 2, 69-74.
14. Bogdański P., Chyrek R., Pupek-Musialik D., Jabłeczka A.: Ocena stężenia wybranych białek ostrej fazy u chorych na zespół metaboliczny. *Pol. Merk. Lek.*, 2006, XXI (121), 12.
15. Ogden C.L., Flegal K.M., Carroll M.D., Johnson C.L.: Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999–2000. *JAMA*, 2002, 288, 1728-1732.
16. Plutzky J.: Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.*, 2001, 88, 10K–15K.
17. Ludwig D.S.: Childhood Obesity – The Shape of Things to Come. *NEJM*, 2007, 357, 23.
18. Wang Z., Nakayama T.: Inflammation, a Link between Obesity and Cardiovascular Disease. *Med. Inflamm.*, 2010, Article ID 535918, doi:10.1155/2010/535918
19. Kelly A., Carole L., Marcus, M.B.: Childhood Obesity, Inflammation, and Apnea. What Is the Future for Our Children? *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2005, 171, 202-203.

Adres do korespondencji:

Magdalena Sobieska
Tel. 61-8310-248
e-mail: msobieska@ump.edu.pl