

Received: 2014.02.05
Accepted: 2015.07.31
Published: 2015.12.28

Mechanizmy immunologiczne towarzyszące otyłości i ich rola w zaburzeniach metabolizmu*

Immunological mechanisms involved in obesity and their role in metabolic syndrome

Marta Góral ska¹, Monika Majewska-Szczepanik², Marian Szczepanik²

¹Zakład Fizjologii Medycznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Nauk o Zdrowiu

²Katedra Biologii Medycznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Nauk o Zdrowiu

Streszczenie

W ciągu ostatnich 50 lat częstość występowania otyłości drastycznie wzrosła na całym świecie. Według doniesień WHO co najmniej 1,9 miliarda osób dorosłych cierpi na otyłość, a ponad 600 milionów osób ma nadwagę. Przewiduje się, że liczba osób otyłych i cierpiących na nadwagę w najbliższym czasie się zwiększy, jeśli nie dojdzie do stosownej interwencji. Obserwowany wzrost liczby osób otyłych wynika z nadmiernego poboru energii w przyjmowanym pożywieniu przy jednoczesnej redukcji jej wydatkowania, co prowadzi do zwiększenia masy tkanki tłuszczowej i w konsekwencji do rozwoju wielu chorób. Otyłość sprzyja cukrzycy typu 2 (T2D), kamicy żółciowej, chorobom układu krążenia, stłuszczeniu wątroby, chorobom układu oddechowego, schorzeniom neurodegeneracyjnym oraz niektórym nowotworom. Układy metaboliczny oraz odpornościowy są ze sobą ściśle powiązane i funkcjonalnie zależne. W związku z tym przyjmowanie nadmiernej ilości pożywienia przez osoby otyłe jest odbierane jako szkodliwe, stresogenne zjawisko biologiczne rozpoznawane przez receptory rozpoznające wzorce molekularne (PRRs). Prowadzi to do indukcji reakcji zapalnej w różnych tkankach zaangażowanych w metabolizm i w konsekwencji do rozwoju stanu zapalnego o niskim nasileniu, określanym zapaleniem metabolicznym lub „metazapaleniem”. Tkanka tłuszczowa jest głównie zbudowana z adipocytów, jednak inne komórki biorą również udział w jej wzroście i funkcjonowaniu, zalicza się do nich preadipocyty, makrofagi, limfocyty, fibroblasty oraz komórki naczyń. Otyłość może prowadzić do znacznych zmian w składzie komórkowym tkanki tłuszczowej, jak również modulować fenotyp obecnych tam komórek. Wiele czynników bierze udział w rozwoju metazapalenia, które obejmują niedotlenienie adipocytów, stres oksydacyjny, stres siateczki śródplazmatycznej, aktywację inflammasomów, obumieranie adipocytów, aktywację receptorów TLR oraz zaburzenia składu naturalnej flory jelit.

Słowa kluczowe: otyłość • adipokiny • zespół metaboliczny • metazapalenie • odporność wrodzona • odporność nabyta

Summary

In the past 50 years, the occurrence of human obesity has risen dramatically across the globe. The WHO reported that at least 1.9 billion (1.9×10^9) adults are overweight and 600 million are obese, and the numbers are expected to rise dramatically in the future without intervention. The recent increase in human obesity is caused by increased energy intake and reduced energy expenditure

*Praca powstała dzięki wsparciu finansowemu ze środków MNiSZW: IP 2012044372, NCN: 2012/05/B/NZ6/00997

that results in a massive increase in adipose tissue, which is generally harmful to our health. Indeed, the increase in human obesity is strongly associated with an increase in many diseases such as type 2 diabetes (T2D), biliary disease, cardiovascular disease, hepatic steatosis, airway disease, neurodegeneration and certain cancers. The metabolic and immune systems are closely linked and functionally dependent. As a result, excessive nutrient consumption associated with obesity can be recognized as a harmful, stress-inducing biological event by innate pattern recognition receptors (PRRs). This activates inflammatory and stress responses in various metabolic tissues, leading to the chronic low-grade inflammation called metabolic inflammation or “metainflammation”. Adipose tissue is mainly composed of adipocytes, although other cell types contribute to its growth and function, including pre-adipocytes, macrophages, lymphocytes, fibroblasts and vascular cells. Obesity can result in profound changes in the cell composition of fat tissue and can lead to the modulation of individual cell phenotypes. Many factors are involved in development of metainflammation, including hypoxia of adipocytes, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, activation of inflammasomes, adipocyte death, activation of TLR and abnormal gut flora.

Key words: obesity • adipokines • metabolic syndrome • metainflammation • innate immunity • adaptive immunity

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1189079>

Word count: 7777

Tables: 2

Figures: 4

References: 113

Adres autora: prof. dr hab. Marian Szczepanik, Katedra Biologii Medycznej UJCM, ul.Kopernika 7, 31-034 Kraków, email: mmszczep@cyf-kr.edu.pl

Wykaz skrótów: **ANGPTL2** – białko podobne do angiopoetyny 2 (angiopoetin like protein 2); **BMI** – indeks masy ciała (body mass index); **CCL2** – MCP-1, białko chemotaktyczne dla monocytów (monocyte chemoattractant protein 1); **CCL18** – ligand 18 (chemokine (C-C motif)); **CLSs** – crown like structures; **CRP** – białko C reaktywne (C reactive protein); **DAMPs** – wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (damage-associated molecular patterns); **ER stress** – stres występujący w siateczce śródplazmatycznej (endoplasmic reticulum stress); **Foxp3** – czynnik transkrypcyjny limfocytów T regulatorowych (forkhead box P3); **GLUT4** – transporter glukozy typ 4 (glucose transporter 4); **HFD** – dieta wysokotłuszczowa (high fat diet); **HLA-DR** – klasyczne cząsteczki MHC klasy II (human leukocyte antigens); **ICAM1** – cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 (intercellular adhesion molecule 1); **IFN-γ** – interferon-γ (interferon-gamma); **iNOS** – indukowalna syntaza tlenu azotu (inducible nitric oxide synthase); **IKKβ** – kinaza inhibitora czynnika transkrypcyjnego κB (inhibitor of nuclear factor κB kinase); **IRS-1** – substrat 1 receptora insuliny (insulin receptor substrate 1); **JAK2** – kinaza Janusa 2 (Janus kinase 2); **JNK1** – kinaza białka c-Jun (c-Jun N-terminal kinase); **LPS** – lipopolisacharyd (lipopolysaccharide); **LPL** – lipaza lipoproteinowa (lipoprotein lipase); **M1** – klasycznie aktywowane makrofagi typu I (macrophages type I); **M2** – alternatywnie aktywowane makrofagi typu II (macrophages type II); **MDSCs** – komórki supresyjne pochodzenia szpikowego (myeloid-derived suppressor cells); **MHC** – główny układ zgodności tkankowej (major histocompatibility complex); **MCP-1** – białko chemotaksji monocytów (monocyte chemoattractant protein 1); **MIP-1α** – białko zapalne makrofagów (macrophage inflammatory protein 1 alpha); **MyD88** – białko adaptorowe (myeloid differentiation factor 88); **NAD** – dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy (nicotinamide adenine dinucleotide); **NAMPT** – fosforybotransferaza nikotynamidu (nicotinamide phosphoribosyltransferase); **NF-κB** – czynnik jądrowy κB (nuclear factor κB); **NLRP3** – receptory NOD-podobne (NLR family, pyrin domain containing 3); **NOD1** – domena wiążąca nukleotydy (nucleotide oligomerization domain); **oxLDLs** – utlenowane lipoproteiny o małej gęstości (oxidized low-density lipoprotein); **PAF** – czynnik aktywujący płytki krwi (platelet-activating factor); **PAMP** – wzorce molekularne związane z patogenami (pathogen associated molecular patterns); **PG** – peptydoglikan (peptidoglycan); **PKC** – kinaza białkowa C (protein kinase C); **PPAR** – receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (peroxisome proliferator-activated receptor); **RBP4** – białko wiążące retinol 4 (retinol-binding protein 4); **ROS** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species)

tive oxygen species); **SCFA** – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (short chain fatty acids); **SFAs** – nasycone kwasy tłuszczowe (saturated fatty acids); **SFRP5** – rozpuszczalne białko hamujące drogę przekazu sygnału Wnt (soluble Frizzled-related protein-5); **SOCS3** – supresor sygnalizacji cytokin 3 (suppressor of cytokine signalling 3); **STAT** – czynnik transkrypcyjny, transduktor sygnału i aktywator transkrypcji (signal transducer and activator of transcription); **T2D** – cukrzyca typu 2 (type 2 diabetes); **Th1** – limfocyty T pomocnicze typ1 (type 1 T helper cells); **Th2** – limfocyty T pomocnicze typ2 (type 2 T helper cells); **Th17** – limfocyty T pomocnicze wydzielające IL-17 (T helper cells producing IL-17); **TLR** – receptory Toll podobne (Toll-like receptors); **Treg** – limfocyty T regulatorowe (regulatory T cells); **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworów alfa (tumor necrosis factor-alpha); **USFAs** – nienasycone kwasy tłuszczowe (unsaturated fatty acids); **UPR** – odpowiedź na nieprawidłowo złożone białka (unfolded protein response); **WNT5a** – białko sekrecyjne typu wingless (wingless-type protein); **VCAM1** – naczyniowa cząsteczka adhezji komórkowej 1 (vascular cell adhesion molecule 1); **XBP-1** – czynnik transkrypcyjny, białko wiążące kasetę X (X-box binding protein 1).

WSTĘP

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat drastycznie wzrosła liczba osób otyłych oraz z nadwagą, co negatywnie wpływa na ich stan zdrowia i często uniemożliwia prawidłowe funkcjonowanie. Według danych z 2005 r. w populacji Ameryki Północnej i Środkowej, Kuby oraz Europy nawet ponad 30% kobiet i 20% mężczyzn w wieku 60 lat wykazuje otyłość, natomiast w populacjach Japonii, Chin, Afryki i południowo-wschodniej Azji otyłość nie przekracza 10%, niezależnie od wieku i płci. Do największych zagrożeń związanych z otyłością należą: rozwój insulinooporności, cukrzyca typu 2 (type 2 diabetes, T2D), miażdżyca, choroba niedokrwienna serca oraz nadciśnienie [70].

W opisywaniu stopnia otyłości u ludzi stosuje się indeks masy ciała (BMI – Body Mass Index), który jest współczynnikiem obliczonym przez podzielenie masy ciała podanej w kilogramach przez kwadrat wysokości podanej w metrach (tab. 1).

Osoby z otyłością można podzielić na dwie kategorie pod względem stopnia zaburzeń metabolicznych. W pierwszej grupie obserwuje się zaburzenia metabolizmu w stopniu łagodnym z niską ekspresją czynników prozapalnych i stosunkowo niskim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. W drugiej grupie obserwuje się znaczny wzrost poziomu czynników prozapalnych oraz w pełni rozwinięte

zaburzenia metaboliczne, które są związane z dysfunkcją procesów kontrolujących przemianę materii.

Tak duży związek otyłości z zaburzeniami metabolicznymi wiąże się z tym, że tkanka tłuszczowa nie tylko uczestniczy w magazynowaniu energii, ale również pełni funkcję organu endokrynnego wydzielającego wiele substancji bioaktywnych, zwanych adipokinami. Najnowsze badania wskazują, że zaburzenia w wytwarzaniu tych czynników powodują liczne nieprawidłowości metaboliczne oraz modulują odpowiedź immunologiczną [28]. Należy zaznaczyć, że czynność sekrecyjna tkanki tłuszczowej zmienia się w zależności od jej składu komórkowego, na co ma wpływ zmiana liczby, fenotypu i lokalizacji komórek układu immunologicznego oraz komórek strukturalnych [65]. Wydzielanie adipokin zależy także od umiejscowienia tkanki tłuszczowej. Wyróżnia się dwa typy tkanki tłuszczowej: tkankę wewnętrzną (trzewną) oraz podskórną, które charakteryzuje wytwarzanie unikalnych, typowych dla siebie adipokin. Adipokiny wpływają na funkcję sąsiadujących tkanek i organów, np. serca, nerek, szpiku kostnego, płuc oraz naczyń krwionośnych. Większość adipokin działa prozapalnie, a ponieważ ich ilość jest zwiększona u osób otyłych, stanowią istotny czynnik promujący rozwój chorób metabolicznych.

RODZAJE KOMÓREK UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO WYSTĘPUJĄCYCH W TKANCE TŁUSZCZOWEJ I ICH ROLA W OTYŁOŚCI

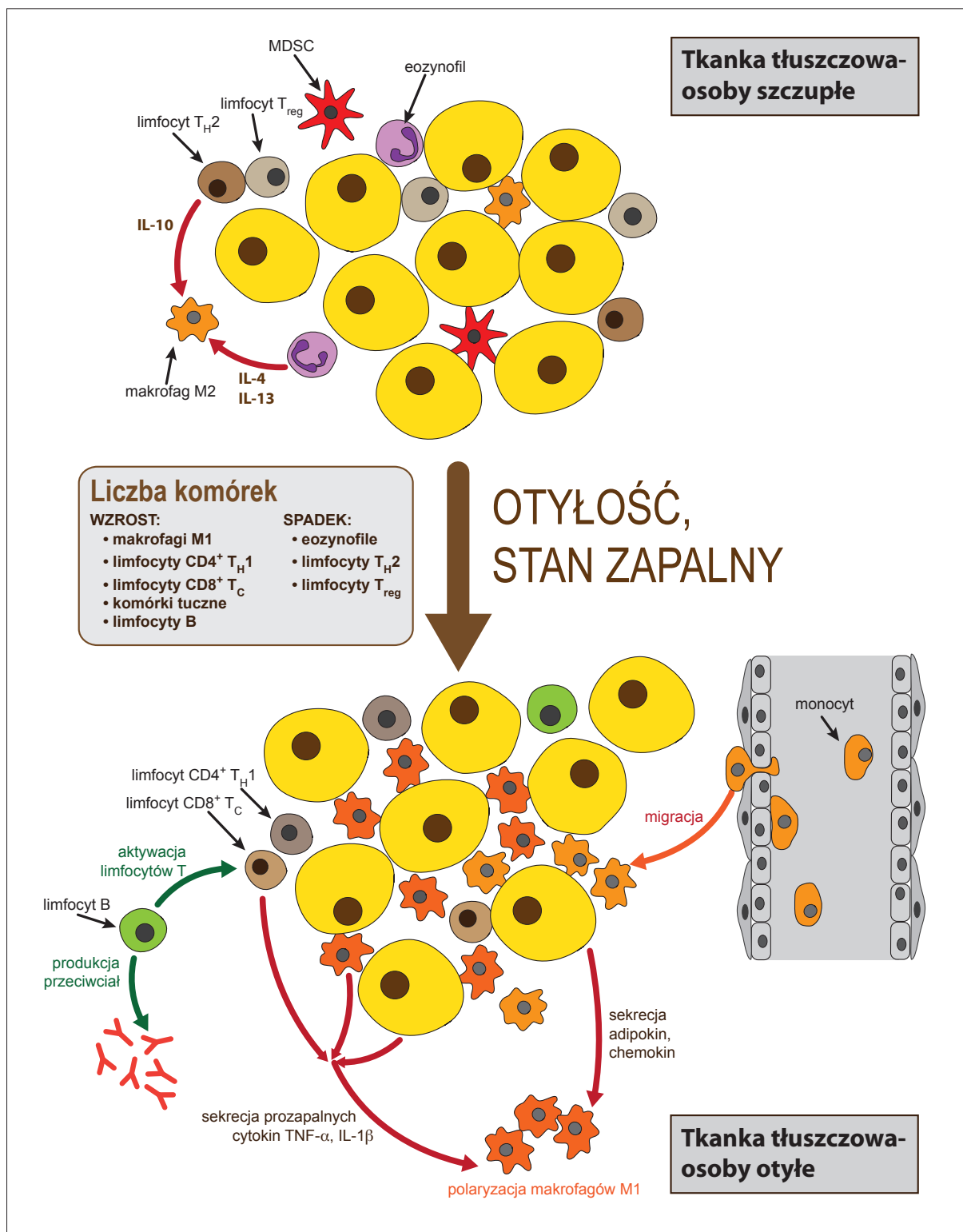
Jak wspomniano we wstępie, czynność sekrecyjna tkanki tłuszczowej zmienia się i zależy od jej składu komórkowego. Oprócz adipocytów w tkance tłuszczowej znajdują się m.in. preadipocyty, limfocyty, makrofagi, mastocyty, eozynofile, fibroblasty oraz komórki ściany naczyń krwionośnych. Liczebność poszczególnych rodzajów komórek, ich fenotyp oraz rozmieszczenie w tkance tłuszczowej zależy od jej rodzaju oraz od nasilenia otyłości (ryc. 1).

MAKROFAGI

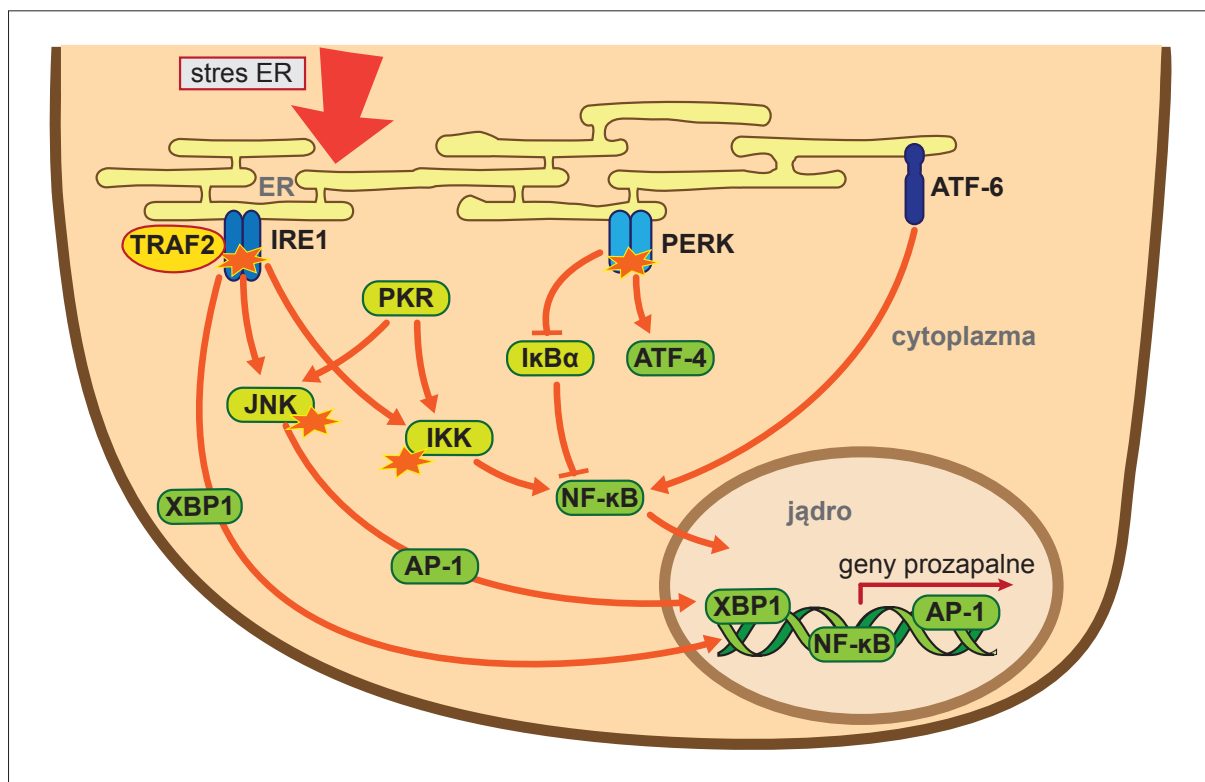
W otyłości obserwuje się znaczny napływ makrofagów do tkanki tłuszczowej, co koreluje z rozwojem stanu zapalnego oraz oporności na insulinę. Napływ makrofagów jest proporcjonalny do otyłości, zarówno u ludzi, jak i u my-

Tabela 1. Poszerzona skala wartości BMI

Wartość BMI	Stan organizmu
< 16,0	wygodzenie
16,0–16,99	wychudzenie
17,0–18,49	niedowaga
18,5–24,99	wartość prawidłowa
25,0–29,99	nadwaga
30,0–34,99	I stopień otyłości
35,0–39,99	II stopień otyłości (otyłość kliniczna)
≥ 40,0	III stopień otyłości (otyłość skrajna)



Ryc. 1. Wpływ komórek układu immunologicznego na rozwój stanu zapalnego w tkance tłuszczowej. U osób szczupłych w tkance tłuszczowej dominują limfocyty Th2, limfocyty Treg, eozynofile i makrofagi typu M2. Komórki Treg wydzielają IL-10 i stymulują makrofagi M2 do uwalniania IL-10. Eozynofile wydzielają IL-4 i IL-13 o działaniu przeciwzapalnym. U osób otyłych obserwuje się napływ komórek układu immunologicznego, co sprzyja rozwojowi stanu zapalnego. Monocyty migrują do tkanki tłuszczowej i ulegają przekształceniu w makrofagi typu M1 o charakterze prozapalnym. Obserwowany jest spadek liczby eozynofili w tkance tłuszczowej oraz zmiany w populacjach limfocytów T, spada liczba limfocytów Treg, a rośnie liczba komórek CD4+Th1 oraz CD8+Tc, które wydzielają cytokiny prozapalne. Wzrasta liczba limfocytów B, które prezentują antygen limfocytom T, co w konsekwencji wpływa na polaryzację makrofagów w kierunku typu M1



Ryc. 2. Wpływ stresu ER na rozwój stanu zapalnego. W odpowiedzi na źle sfałdowane białka zgromadzone w ER dochodzi do reakcji UPR. W tym procesie główną rolę odgrywają trzy transbłonowe białka znajdujące się w błonie ER, są to; IRE-1, PERK i ATF-6. Białko IRE-1 wraz z TRAF2 uczestniczy w aktywacji kinaz JNK i IKK, które uruchamiają czynniki transkrypcyjne odpowiednio AP-1 i NF-κB. Białko IRE-1 uczestniczy w obróbce mRNA dla czynnika transkrypcyjnego XBP1, który aktywuje geny cytokin prozapalnych w różnych typach komórek, zwłaszcza w makrofagach. PERK zmniejsza translację inhibitora czynnika NF-κB (IκBα), co sprzyja aktywacji NF-κB. Dodatkowo PERK nasila translację ATF-4, indukując cytokiny prozapalne. Ponadto kinaza PKR jest aktywowana przez stres ER i wpływa na wzrost aktywności JNK i IKK. Na podniesienie stężenia NF-κB wpływa również ATF-6; UPR – odpowiedź na nieprawidłowo złożone białka, IRE-1 – enzym zależny od inozytoli 1, PERK – kinaza białkowa umiejscowiona w retikulum endoplazmatycznym, ATF-4 – czynnik transkrypcyjny 4, TRAF2 – czynnik 2 związany z receptorem TNF, JNK – kinaza białkowa c-Jun, IKK – kinaza inhibitora czynnika transkrypcyjnego κB czynnik transkrypcyjny AP1, NF-κB – czynnik jądrowy κB, XBP1 – czynnik transkrypcyjny, białko wiążące kasetę X, IκBα – inhibitor czynnika transkrypcyjnego κB, PKR – kinaza białkowa R

szy, natomiast spadek masy ciała powoduje redukcję liczby tych komórek w tkance tłuszczowej. U osób ze znaczną otyłością w tkance tłuszczowej wyodrębnia się charakterystyczne zgrupowania makrofagów wokół martwych adipocytów, które nazwano „crown-like structures” (CLSs). Jedną z funkcji makrofagów jest pochłanianie ciał apoptotycznych, a obecność CLSs w tkance tłuszczowej osób otyłych może być związana z osłabieniem procesów fagocytozy, w których są zaangażowane makrofagi [56].

Makrofagi w tkance tłuszczowej mają różny fenotyp i odmienne działanie. W tkance tłuszczowej osób szczupłych występują makrofagi alternatywnie zaktywowane typu II (macrophages type II, M2), u osób otyłych natomiast przeważają makrofagi klasycznie zaktywowane typu I (macrophages type I, M1) [50]. Makrofagi typu M1 odpowiadają za rozwój stanu zapalnego. Są aktywowane przez cytokiny wytwarzane przez limfocyty pomocnicze typu 1 (type 1 T helper cells, Th1), które uwalniają interferon gamma (IFN-γ). Pobudzone makrofagi M1 wytwarzają cytokiny prozapalne, takie jak czynnik martwicy nowotworów-alfa (tumor necrosis factor-α, TNF-α)

i IL-6, wynikiem czego jest aktywacja indukowalnej syntazy tlenu azotu (inducible nitric oxide synthase, iNOS) i wydzielanie tlenu azotu (NO). Poza tym makrofagi M1 wytwarzają cytokiny prozapalne IL-12 i IL-23 przy jednocześnie obniżonej syntezie cytokiny przeciwzapalnej IL-10 [22].

Makrofagi M2 biorą udział w procesach naprawy uszkodzonych tkanek oraz zapobiegają rozwojowi stanu zapalnego. Komórki te są stymulowane przez limfocyty pomocnicze typu 2 (type 2 T helper cells, Th2), które wytwarzają cytokiny, takie jak IL-4, IL-10 i IL-13. Wykazano, że makrofagi o fenotypie M2 wydzielają znaczne ilości IL-10 przy jednoczesnym spadku syntezy IL-12 i IL-23 [91]. W komórkach tych dochodzi również do transkrypcji genów białek, takich jak arginaza 1, makrofagowy receptor mannozy 1 (macrophage mannose receptor 1, MMR) i antagonist receptor IL-1. Wymienione geny są regulowane przez receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR), których aktywacja powoduje hamowanie stanu zapalnego. PPAR wpływa na polaryzację makrofagów w kierunku

M2 oraz hamuje ekspresję genów cytokin prozapalnych [60,92]. Oba typy makrofagów w różny sposób wpływają na rozwój insulinooporności. O ile komórki typu M1 promują jej rozwój, to makrofagi M2 działają hamująco na ten proces [59].

GRANULOCYTY KWASOCHŁONNE

Granulocyty kwasochłonne znajdujące się w tkance tłuszczowej są komórkami, które korzystnie wpływają na metabolizm glukozy. Badania doświadczalne wykazały, że liczba eozynofili w tkance tłuszczowej negatywnie koreluje z otyłością u myszy. Wykazano, że eozynofile wytwarzając IL-4 i IL-13, sprzyjają polaryzacji makrofagów w kierunku M2. Wzrost liczby eozynofili w tkance tłuszczowej może więc hamować przewlekły stan zapalny towarzyszący otyłości. Wykazano, że infekowanie myszy karmionych dietą wysokotłuszczową (high fat diet, HFD) nicieniem *Nippostrongylus brasiliensis* powoduje wzrost liczby eozynofili w tkance tłuszczowej przy jednoczesnym spadku liczby makrofagów M1, co w konsekwencji prowadzi do poprawy tolerancji glukozy i wrażliwości na insulinę [108].

KOMÓRKI TUCZNE

Badania przeprowadzone na myszach wykazały, że jedną z konsekwencji otyłości jest wzrost liczby komórek tucznych w tkance tłuszczowej. Mastocyty są m.in. odpowiedzialne za wytwarzanie cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 i IFN- γ . Komórki tuczne wpływają także na stężenie Katepsyny, która indukuje proteolizę substancji międzykomórkowej oraz angiogenezę, powodując tym samym przebudowę tkanki tłuszczowej u osób otyłych. W badaniach eksperymentalnych zaobserwowano, że myszy genetycznie pozbawione mastocytów karmione HFD słabiej przybierają na wadze oraz wykazują lepszy metabolizm glukozy w porównaniu do myszy kontrolnych karmionych HDF. Podobny efekt uzyskano po zastosowaniu leku hamującego działanie komórek tucznych. W obu przypadkach upośledzenie funkcji mastocytów było skorelowane ze spadkiem liczby makrofagów w tkance tłuszczowej [46].

KOMÓRKI SUPRESYJNE POCHODZENIA SZPIKOWEGO

U osób otyłych tkanka tłuszczowa dodatkowo jest zasiedlana przez komórki supresyjne pochodzące z linii mieloidalnej (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs), które napływają do tkanki tłuszczowej i są odpowiedzialne za osłabienie reakcji zapalnej poprzez hamowanie funkcji limfocytów T CD8⁺ oraz nasilenie polaryzacji makrofagów w kierunku fenotypu M2. Wykazano, że otyłe zwierzęta doświadczalnie pozbawione komórek MDSCs mają obniżoną wrażliwość na insulinę i zmniejszoną tolerancję glukozy, natomiast rekonstrukcja tych komórek prowadzi do odwrotnego efektu. MDSCs gromadzą się głównie w obszarach, gdzie rozwija się przewlekły stan zapalny, a ich napływ do tkanki tłuszczowej ogranicza dalszy rozwój stanu zapalnego towarzyszącego otyłości [109].

LIMFOCYTY T

W tkance tłuszczowej poza komórkami odporności wrodzonej są obecne także różne populacje limfocytów T, które wpływają na przebieg stanu zapalnego. Limfocyty T CD4⁺ można podzielić na trzy grupy komórek pomocniczych: Th1, Th2 oraz Th17. U myszy karmionych HFD zaobserwowano wzrost stosunku limfocytów Th1 do Th2 w wyniku stopniowego zastępowania komórek Th2 przez limfocyty Th1 wydzielające IFN- γ . Uwalniany przez komórki Th1 IFN- γ aktywuje makrofagi i promuje tym samym reakcję zapalną, co z kolei wpływa na rozwój oporności na insulinę.

Rozwój stanu zapalnego w otyłości jest kontrolowany przez limfocyty T CD4⁺ i odbywa się za pośrednictwem uwalnianych cytokin. Wykazano, że w otyłości dochodzi do zwiększenia liczby komórek CD4⁺, które w obecności IL-6 różnicują się w kierunku limfocytów Th17 [20,72]. Ponadto u osób otyłych obserwuje się także zwiększone uwalnianie IL-23, która promuje różnicowanie komórek Th17 [2]. Należy zaznaczyć, że reakcja zapalna towarzysząca otyłości jest hamowana przez pewne populacje limfocytów T CD4⁺. Zaobserwowano, że podanie myszom Rag1 (myszy genetycznie pozbawione limfocytów T i B) limfocytów T CD4⁺ powoduje obniżenie masy ciała, zmniejszenie rozmiarów adipocytów oraz korzystnie wpływa na metabolizm glukozy i działanie insuliny. Dalsze badania wykazały brak poprawy metabolizmu glukozy u myszy, którym podano komórki T od dawców z zablokowanym genem czynnika transkrypcyjnego STAT6 (signal transducer and activator of transcription 6) niezbędnego do powstania limfocytów Th2, wskazując tym samym na udział tej populacji komórek w hamowaniu reakcji zapalnej [107].

W otyłości zaobserwowano również zmiany dotyczące limfocytów T regulatorowych o fenotypie CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ (regulatory T cells, Treg). Zarówno w różnych mysich modelach otyłości, jak i u otyłych pacjentów, stwierdzono spadek liczby limfocytów Treg w tkance tłuszczowej trzewnej. Zaobserwowano, że obniżenie liczby komórek Treg u myszy powoduje wzrost stężenia insuliny i cytokin prozapalnych. Natomiast zwiększenie liczby komórek Treg podnosi stężenie IL-10 i poprawia działanie insuliny [17,107]. Ponadto komórki Treg hamują odpowiedź zapalną poprzez promowanie polaryzacji makrofagów w kierunku komórek M2. Badania *in vitro* wykazały, że wspólna hodowla ludzkich komórek Treg i monocytów/makrofagów promuje powstawanie makrofagów M2, które charakteryzowały się obniżoną ekspresją HLA-DR (human leukocyte antigens, klasyczne cząsteczki MHC klasy II), spadkiem aktywacji czynnika jądrowego κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) i zmniejszonym wytwarzaniem IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , MIP-1 α (macrophage inflammatory protein 1 alpha) [97].

Kolejną populację limfocytów T zaangażowanych w modulację odpowiedzi immunologicznej w otyłości są limfocyty T CD8⁺. W obrębie tej grupy komórek wyróżnia

się dwie subpopulacje komórek cytotoksycznych, Tc1 oraz Tc2. Badania z wykorzystaniem modeli mysich oraz obserwacje kliniczne wykazały wzrost liczby komórek T CD8⁺ w tkance tłuszczowej myszy karmionych dietą HFD oraz osób otyłych. U myszy karmionych dietą HFD wzrost liczby komórek T CD8⁺ w tkance tłuszczowej stwierdzono już po dwóch tygodniach stosowania diety i proces ten poprzedzał napływ makrofagów do tkanki tłuszczowej [58]. Jak wykazano, limfocyty T CD8⁺ promują napływ makrofagów do tkanki tłuszczowej oraz ich różnicowanie w kierunku komórek M1, w wyniku czego dochodzi do nietolerancji glukozy. U myszy, u których usunięto limfocyty T CD8⁺ obserwowano zmniejszenie liczby makrofagów M1 w tkance tłuszczowej oraz obniżone wydzielanie IL-6 i TNF- α [77].

Posumowując, w tkance tłuszczowej myszy kontrolnych dominują limfocyty regulatorowe T CD4⁺ oraz komórki Th2 hamujące funkcje prozapalnych makrofagów. Natomiast u myszy otyłych obecność limfocytów T CD8⁺ oraz komórek Th1 prowadzi do aktywacji makrofagów M1, co z kolei wpływa na rozwój oporności na insulinę [25,58].

LIMFOCYTY B

Limfocyty B kumulują się w tkance tłuszczowej myszy już po 4 tygodniach stosowania diety HFD, czemu towarzyszy wzrost przeciwciał o izotypie IgG2c i IgM [106]. Zgrupowanie limfocytów B wytwarzających przeciwciała oraz wysokie stężenie przeciwciał w tkance tłuszczowej stwierdza się w pobliżu CLSs, gdzie limfocyty B oddziałują na makrofagi oraz obumierające adipocyty. Ponadto limfocyty B wpływają na polaryzację makrofagów w kierunku M1, prowadząc do rozwoju insulinooporności. Wykazano, że myszy pozbawione limfocytów B (B^{null} mice) rozwijają otyłość, ale stan zapalny toczący się w ich tkance tłuszczowej jest znacznie słabszy w porównaniu do myszy kontrolnych. U myszy B^{null} stwierdzono obniżone stężenie IFN- γ oraz spadek liczby zaktywowanych limfocytów T CD8⁺. Zaobserwowano też spadek liczby makrofagów oraz zmniejszone wytwarzanie TNF- α . Z powyższych danych wynika, że limfocyty B odgrywają ważną rolę w rozwoju stanu zapalnego w tkance tłuszczowej [91,106].

Wiadomo, że limfocyty B mogą aktywować limfocyty T CD8⁺ i T CD4⁺, prezentując im antygen w kontekście odpowiednio cząsteczek MHC I lub MHC II (major histocompatibility complex, MHC). Badania polegające na transferze limfocytów B pozbawionych cząsteczek MHC I lub MHC II do myszy B^{null} wykazały spadek liczby odpowiednio limfocytów T CD8⁺ lub T CD4⁺ w tkance tłuszczowej biorców. Powyższe obserwacje dowodzą, że limfocyty B regulują działanie limfocytów T w tkance tłuszczowej w mechanizmie zależnym od MHC. Inne badania wykazały wzrost stężenia przeciwciał IgG u myszy karmionych HFD, który powodował zwiększenie liczby makrofagów typu M1 w tkance tłuszczowej oraz niekorzystnie wpływał na metabolizm glukozy [106]. Badania oceniające swoistość przeciwciał pojawiających się u myszy otyłych wykazały wzrost liczby przeciwciał przeciwko między innymi

kwaśnemu białku włóknienkowemu (glial fibrillary acidic protein, GFAP) oraz receptorom GOSR1 (Golgi SNAP receptor complex member 1). Obserwowany wzrost miana przeciwciał anti-GOSR1 u myszy karmionych HFD koreluje ze zwiększoną ekspresją receptora GOSR1, co jest następstwem stresu toczącego się w siateczce śródplazmatycznej (stres ER) [21]. Wykazano również, że eliminacja limfocytów B z użyciem przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 we wczesnych etapach T2D znacznie poprawia metabolizm glukozy. Obserwowany efekt wynika ze zmniejszonej aktywacji limfocytów T, czemu towarzyszy spadek stężenia IFN- γ i TNF- α w tkance tłuszczowej. Warto dodać, że u pacjentów z T2D obserwuje się zwiększoną aktywację limfocytów B, a u 10% osobników stwierdzono występowanie autoprzeciwciał IgG przeciwko antygenom komórek wysp trzustkowych [106].

FIBROBLASTY

Fibroblasty są najliczniejszymi komórkami tkanki łącznej właściwej odpowiedzialnymi za wytwarzanie kolagenu, składników substancji międzykomórkowej, proteoglikanów i enzymu stromelizyny. Badania ostatnich lat wykazały, że fibroblasty pełnią również istotną rolę w funkcjonowaniu tkanki tłuszczowej. Zaobserwowano, że nieprawidłowa tkanka tłuszczowa wytwarza zwiększoną ilość substancji międzykomórkowej, co zaburza komunikację między komórkami tkanki tłuszczowej, powodując rozregulowanie metabolizmu. Przykładem substancji uczestniczących w komunikacji między komórkami w tkance tłuszczowej są czynniki przeciwzapalne uwalniane przez adipocyty: adiponektyna i rozpuszczalne białko hamujące drogę przekazu sygnału WNT 5 (soluble Frizzled-related protein-5, SFRP5) oraz substancje prozapalne, takie jak TNF- α i białko sekrecyjne typu wingless (wingless-type MMTV integration site family, member 5a, WNT5a) wytwarzane przez makrofagi. Nadmiar substancji międzykomórkowej osłabia hamowanie prozapalnego WNT5a przez SFRP5 oraz zmniejsza korzystne działanie adiponektyny. W otyłości obserwuje się podwyższenie TNF- α i WNT5a oraz spadek wydzielania SFRP5 [68].

ADIPOKINY

Jak wspomniano, substancje wytwarzane przez tkankę tłuszczową nazywa się adipokinami. Większość z nich ma charakter prozapalny, promuje rozwój chorób metabolicznych, a ich wytwarzanie jest zwiększone u osób otyłych. Do rodziny adipokin należą: leptyna, rezystyna, białko wiążące retinol (retinol-binding protein 4, RBP4), lipokaina 2, białko podobne do angiopoetyny 2 (angiopoetin like protein 2, ANGPTL2) i wisfatyna (fosforybotransferaza nikotynamidu, NAMPT – nicotinamide phosphoribosyltransferase). Tkanka tłuszczowa wytwarza również cytokiny prozapalne, takie jak: TNF- α , IL-6, IL-18, białko chemotaktyczne dla monocytów CCL2 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) oraz CXCL5 (CXC-chemokine ligand 5). Tkanka tłuszczowa uwalnia także niewielką grupę adipokin o działaniu przeciwzapalnym, np. adiponektynę oraz SFRP5 [70].

PROZAPALNE ADIPOKINY

U osób otyłych stwierdza się zwiększone wytwarzanie adipokin promujących rozwój chorób metabolicznych towarzyszących otyłości. Należą do nich leptyna, rezystyna, RBP4, lipokalina 2, ANGPTL2, CCL2, NAMPT oraz cytokiny, takie jak: TNF- α , IL-6 i IL-18. W artykule szczególnie omówiono najważniejsze, natomiast charakterystyka pozostałych adipokin jest przedstawiona w tabeli 2.

Leptyna – jest produktem genu *ob* (*Lep*) i jedną z ważniejszych adipokin, ponieważ reguluje pobieranie pokarmu, oddziałując na centralny układ nerwowy. Wytwarzana jest głównie przez adipocyty, ale również przez komórki dna żołądka, wątrobę, mięśnie szkieletowe i łożysko. Leptyna działa głównie na neurony podwzgórza, gdzie wpływa na ekspresję genów odpowiedzialnych za gospodarkę energetyczną organizmu. Leptyna wykazuje działanie anorekcyjne, czyli hamujące apetyt przy jej wysokim stężeniu lub oreksyjne, czyli pobudzające apetyt przy niskim stężeniu. Wiele razy podejmowano próby wykorzystania leptyny w walce z otyłością, lecz okazała się nieskuteczna z powodu występowania leptynooporności, która prawdopodobnie wynikała z utrudnionego przechodzenia leptyny przez barierę krew-mózg i/lub z zahamowania wewnątrzkomórkowego szlaku sygnalizacyjnego leptyny [35]. Inną ważną funkcją leptyny jest działanie immunomodulujące na odpowiedź immunologiczną nabytą i wrodzoną. Dowiedzono, że leptyna zwiększa wydzielanie cytokin Th1-zależnych (IL-2, IFN- γ) przy jednoczesnym zahamowaniu uwalniania cytokin Th2-zależnych (IL-4), promując różnicowanie się naiwnych komórek T w kierunku limfocytów Th1 [48]. Badania Sánchez-Margalet i wsp. wykazały obecność receptorów leptynowych w błonie komórkowej ludzkich limfocytów T CD4⁺ i T CD8⁺, poprzez które leptyna wzmacnia ich proliferację i aktywność [54]. Przytoczone wyniki badań w pełni są zgodne z obserwacjami Macivera, który przedstawił ścisłą zależność pomiędzy stanem głodu, któremu towarzyszy niskie stężenie leptyny we krwi, a osłabioną funkcją zaktywowanych limfocytów T objawiającą się obniżoną syntezą cytokin prozapalnych [81]. Obserwowany defekt zaktywowanych limfocytów T był spowodowany zmniejszoną ekspresją transportera dla glukozy GLUT4 i jej obniżonym poborem. Leptyna uczestniczy w regulacji odpowiedzi immunologicznej wrodzonej, wpływając na liczbę oraz aktywność makrofagów i granulocytów [80]. Wykazano, że leptyna stymuluje monocyty do wytwarzania TNF- α i IL-6, natomiast makrofagi do syntezy chemokin CCL3, CCL4, CCL5. Poza tym leptyna stymuluje wydzielanie wolnych rodników (ROS) w monocytach oraz nasila proliferację i migrację tych komórek [37]. Warto zaznaczyć, że pojawiające się czynniki prozapalne, np. TNF- α zwiększają stężenie leptyny we krwi i tkance tłuszczowej, która jeszcze bardziej potęguje istniejący stan zapalny [24]. Dodatkowo zaobserwowano, że stężenie leptyny jest znamienne podwyższone u osób otyłych oraz w czasie reakcji zapalnej [19]. Leptyna, poza kontrolowaniem łaknienia oraz regulacją reakcji zapalnej, wpływa także na metabolizm insuliny. Obecność jej receptorów wykazano na komórkach β wysp

trzustkowych. Leptyna po przyłączeniu się do swoistych receptorów obniża wytwarzanie insuliny i powoduje spadek wydzielania insuliny stymulowanej przez glukagonopodobny peptyd 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) [36]. Zaobserwowano również, że leptyna powoduje znaczący spadek mRNA dla preproinsuliny, obniżając w ten sposób stężenie insuliny. W ludzkich hepatocytach leptyna osłabia działanie insuliny również przez hamowanie fosforylacji tyrozyny substratu 1 receptora insulinowego (insulin receptor substrate 1, IRS-1) [66]. Myszy, którym usunięto gen leptyny wykazują nadmierny apetyt, szybko rozwijają otyłość i oporność na insulinę. Doświadczalnie wykazano, że podanie leptyny myszom z niskim stężeniem tej adipokiny znosi oporność na insulinę i hiperlipidemię [18]. Leptyna okazała się skuteczna w terapii pacjentów z lipodystrofią i z wrodzonym niedoborem leptyny. Stężenie leptyny jest tym większe, im więcej występuje tkanki tłuszczowej, co może wskazywać na rozwój leptynooporności u osób otyłych [70].

Rezystyna – należy do rodziny białek bogatych w cysteinę (resistin-like molecules, RELMs), które są związane z aktywacją procesów zapalnych. Rezystyna występuje w dwóch formach, jako heksamer będący cząsteczką o dużej masie cząsteczkowej i rzadziej, jako trimer o bardzo wysokiej aktywności biologicznej, który silnie indukuje insulinooporność komórek wątroby [60,73]. U ludzi rezystyna jest wytwarzana głównie w monocytach i makrofagach, a transkrypcja genu rezystyny (*RETN*) jest indukowana przez cytokiny prozapalne IL-1, IL-6 i TNF- α [34]. Wykazano, że leki znoszące insulinooporność (np. rosiglitazone) hamują ekspresję rezystyny. Sugeruje to, że przeciwzapalny efekt tego leku jest powodowany w części przez osłabienie transkrypcji *RETN* [76]. Rezystyna wytwarzana przez ludzkie makrofagi stymuluje wytwarzanie TNF- α , IL-6, IL-12 [85]. Ponadto omawiana adipokina osłabia przeciwzapalny efekt adiponektyny w komórkach śródbłonna naczyń poprzez stymulację ekspresji cząsteczek adhezyjnych, naczyniowej cząsteczki adhezji komórkowej (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1), cząsteczek adhezji międzykomórkowej 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) i pentraksyny 3 (pentraxin 3), które uczestniczą w adhezji leukocytów [104]. Badania przeprowadzone na myszach wykazały, że rezystyna powoduje również oporność na insulinę, a zahamowanie działania rezystyny obniża stężenie glukozy i zwiększa wrażliwość na insulinę [87].

Lipokalina 2 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL i 24p3) należy do nadrodziny białek lipokalin, do której jest również zaliczany RBP4. Lipokaliny wiążą i transportują niskocząsteczkowe substancje lipofilne, takie jak retinoidy, kwas arachidonowy i steroidy. Lipokalina 2 może wiązać kilka różnych ligandów, w tym m.in. leukotrien B4 (LTB4), czynnik aktywujący płytki (PAF), jednak endogenne ligandy o wysokim powinowactwie nie zostały jeszcze określone. Lipokalina 2 jest wytwarzana przez tkankę tłuszczową, a w procesie inicjacji transkrypcji jest zaangażowany czynnik transkrypcyjny NF- κ B (nuclear factor - κ B). Podwyższone stężenie lipo-

Tabela 2. Funkcja wybranych adipokina

Adipokina	Miejsce syntezy	Funkcja
Leptyna	Adipocyty żołądek wątroba mięśnie	Reguluje pobieranie pokarmu, zwiększa liczbę makrofagów i granulocytów, stymuluje wydzielanie cytokin (IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α), chemokin (CCL3, CCL4, CCL5), hamuje uwalnianie acetylocholiny, stymuluje różnicowanie limfocytów w kierunku Th1 – działanie prozapalne, obniża stężenie insuliny [19,35,37,48]
Rezystyna	Monocyty makrofagi	Indukuje insulinooporność, działa prozapalnie, podnosi stężenie TNF- α , IL-6, IL-12. Osłabia przeciwzapalne działanie adiponektyny w naczyniach, stymuluje wytwarzanie VCAM-1, ICAM-1, pentraksyny 3, ułatwiających adhezję leukocytów, aktywuje receptory PPAR- γ , hamuje ekspresję rezystyny [34,73,85, 104]
RBP4	Wątroba adipocyty makrofagi	Indukuje insulinooporność, hamuje ekspresję transportera GLUT4, hamuje fosforylację IRS-1, jest markerem ilości tkanki tłuszczowej i rozwoju stanu zapalnego [39,67,112]
Lipokaina 2	Adipocyty makrofagi	Jej ekspresja jest stymulowana przez NF- κ B, jej stężenie jest skorelowane z otyłością, insulinoopornością, hiperglikemią i podwyższonym stężeniem białka CRP [42,105,113]
ANGPTL 2	Adipocyty	Działa prozapalnie, jej stężenie koreluje z otyłością, insulinoopornością i podwyższonym stężeniem białka CRP, stymuluje przyleganie leukocytów do ścian naczyń krwionośnych i zwiększa przepuszczalność naczyń, zwiększa ekspresję integrzyn w monocytach i makrofagach [93]
TNF- α	Adipocyty monocyty makrofagi	Cytokina prozapalna, nasila insulinooporność, wpływa na wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, obniża zużycie glukozy, hamuje transkrypcję preproinsuliny, obniża stężenie IRS-1 i ekspresję PPAR- γ , hamuje ekspresję przeciwzapalnej adipokiny, podnosi stężenie IL-6, powoduje wzrost stężenia iNOS i NO (stres oksydacyjny), aktywuje NF- κ B, podnosi stężenie rezystyny [32,66,70,86,90]
IL-6	Adipocyty monocyty makrofagi wątroba mięśnie	Nasila insulinooporność, wpływa na rozwój T2D, nasila ekspresję SOCS-3, hamując fosforylację IRS-1, osłabia działanie leptyny (leptynooporność), obniża wytwarzanie przeciwzapalnej adiponektyny [82]
IL-18	Makrofagi limfocyty adipocyty	Nasila rozwój miażdżycy tętnic, podnosi ekspresję endotelialnych białek adhezyjnych, nasila napływ makrofagów do ściany naczyń [57,96]
CCL2 (MCP-1)	Makrofagi adipocyty komórki śródbłonna	Nasila rozwój stanu zapalnego, stymuluje napływ makrofagów do tkanki tłuszczowej (wzrost wydzielania TNF- α i IL-6), podnosi insulinooporność, nasila adhezję monocytów w naczyniach i rozwój procesu miażdżycowego [33,70,95]
CXCL5	Eozynofile, makrofagi	Stymuluje chemotaksję neutrofilów uczestniczących w procesie angiogenezy, działa antagonistycznie w stosunku do insuliny poprzez aktywację szlaku JAK/STAT [10]
NAMPT	Adipocyty makrofagi limfocyty mięśnie wątroba	Stymuluje wytwarzanie cytokin prozapalnych IL-1 β , TNF- α , IL-6, zwiększa aktywność chemotaktyczną monocytów, indukuje stres oksydacyjny i stymuluje NF- κ B. Wpływa na aktywację receptorów insuliny, a jego deficyt powoduje spadek sekrecji insuliny, obniża stężenie glukozy we krwi [6,64,78]
Adiponektyna	Adipocyty	Działanie przeciwzapalne, redukuje hiperglikemię, wzmacnia działanie insuliny, uczestniczy w aktywacji receptora PPAR, bierze udział w aktywacji kinazy AMPK, co korzystnie wpływa na metabolizm glukozy i kwasów tłuszczowych, obniża stężenie TNF- α , obniża liczbę makrofagów w tkance tłuszczowej i osłabia ich różnicowanie w kierunku M1, hamuje działanie NF- κ B po aktywacji TLR, zwiększa wydzielanie IL-10 [31,61,110,111]
SFRP5	Adipocyty	Działa przeciwzapalnie, hamuje działanie prozapalnego WNT5a i wydzielanie cytokin prozapalnych TNF- α i IL-6, blokuje fosforylację JNK1, wpływa korzystnie na funkcję IRS-1 [41,61,68]

TNF- α – czynnik martwicy nowotworów- α ; **IFN- γ** – interferon- γ ; **Th1** – limfocyty T pomocnicze typu 1; **VCAM-1** – naczyniowa cząsteczka adhezji komórkowej 1; **ICAM-1** – cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1; **GLUT4** – transporter glukozy typ 4; **IRS-1** – substrat 1 receptora insulinowego; **PPAR- γ** – receptory aktywowane przez proliferatory peroksydomów; **NF- κ B** – transkrypcyjny czynnik jądrowy κ B; **CRP** – białko C reaktywne; **iNOS** – indukowalna syntaza tlenu azotu; **SOCS-3** – transduktor sygnału i aktywator transkrypcji; **AMPK** – aktywowana AMP kinaza białkowa; **TLR** – receptory Toll podobne; **JNK1** – kinaza białka c-Jun.

kaliny 2 jest obserwowany w tkance tłuszczowej myszy, u których otyłość jest indukowana dietą, jak również u myszy genetycznie otyłych [112]. Stężenie tego białka jest dodatnio skorelowane z otyłością, hiperglikemią, opornością na insulinę i stężeniem białka C reaktywnego (CRP – C) [105]. Myszy z deficytem lipokaliny 2 wykazują większą wrażliwość na insulinę w porównaniu z myszami kontrolnymi, co wynika z zahamowania 12-lipoksygenazy arachidonowej, enzymu związanego z zapaleniem i opornością na insulinę [42].

Białko angiopoietynopodobne (angiopoietin like protein 2, ANGPTL2) promuje rozwój stanu zapalnego i oporność na insulinę. Jego stężenie w tkance tłuszczowej i surowicy jest wysokie u myszy, u których otyłość jest indukowana dietą, a stężenie krążącego białka koreluje z otyłością, markerami oporności na insulinę oraz stężeniem CRP u ludzi. Wykazano, że obniżenie stężenia ANGPTL2 redukuje stan zapalny i powoduje zmniejszenie wydzielania cytokin prozapalnych [70]. Nadekspresja ANGPTL2 w tkance tłuszczowej powoduje zaostrzenie stanu zapalnego i nasilenie oporności na insulinę. Zaobserwowano również, że ANGPTL2 stymuluje przyleganie leukocytów do ścian naczyń krwionośnych w skórze oraz zwiększa przepuszczalność naczyń, przyczyniając się w ten sposób do rozwoju zapalenia [63]. Poza tym ANGPTL2 stymuluje odpowiedź zapalną poprzez zwiększenie ekspresji integrin w komórkach śródbłonkowych, monocytach i makrofagach [93].

Wisfatyna (fosforybotransferaza nikotynamidu, NAMPT) początkowo była zidentyfikowana jako modulator różnicowania limfocytów B, który ulega ekspresji w limfocytach, szpiku kostnym, mięśniach i wątrobie. Dalsze badania wykazały, że NAMPT jest głównie wytwarzany w obrębie tkanki tłuszczowej. Wykazano, że ekspresja NAMPT koreluje z otyłością brzuszną u ludzi, a w mysich modelach otyłości reguluje stężenie glukozy [6]. NAMPT moduluje biosyntezę dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD⁺ nicotinamide adenine dinucleotide) i pełni ważną rolę w wydzielaniu insuliny przez komórki β trzustki [78]. Heterozygoty z defektem NAMPT wykazują redukcję syntezy NAD⁺ i zmniejszenie stymulowanej przez glukozę sekrecji insuliny przez trzustkę, czego skutkiem jest nietolerancja glukozy. Wysokie stężenie krążącego NAMPT obserwowano u pacjentów z otyłością i T2D, a jego ekspresja koreluje ze stężeniem IL-6 i CRP w surowicy. NAMPT zwiększa ekspresję czynnika transkrypcyjnego NF- κ B oraz stymuluje wytwarzanie cytokin prozapalnych IL-1 β , TNF- α i IL-6, które zwiększają aktywność chemotaktyczną monocytów ludzkich. Wykazano również, że NAMPT jest odpowiedzialny za indukcję stresu oksydacyjnego w komórkach [64].

Czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α) jest cytokiną prozapalną wytwarzaną między innymi przez monocyty i makrofagi. Cytokina ta pełni znaczącą rolę w rozwoju stanu zapalnego o różnym podłożu. Wiele danych świadczy o tym, że TNF- α stanowi również ważne ogniwo łączące otyłość z insuli-

noopornością. Jego ekspresja wzrasta w tkance tłuszczowej w eksperymentalnych modelach otyłości i T2D [29]. Hamowanie działania TNF- α u myszy otyłych powoduje poprawę wrażliwości na insulinę. Wykazano, że TNF- α zmniejsza zdolność tkanki tłuszczowej do przyjmowania krążących lipoprotein poprzez obniżenie aktywności enzymów uczestniczących w tym procesie, m.in. lipazy lipoproteinowej, dehydrogenazy aldehydu 3 fosfoglicerynowego (GAPDH). Zaobserwowano również, że TNF- α stymuluje lipolizę przez zwiększenie aktywności hormonozależnej lipazy. Efektem tych dwóch procesów jest wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i obniżenie zużycia glukozy [66]. Ponadto TNF- α bezpośrednio wpływa na komórki β wysp trzustkowych, hamując transkrypcję preproinsuliny oraz sekrecję insuliny [47]. Wykazano również, że cytokina ta hamuje ekspresję przeciwzapalnej adiponektyny i stymuluje wytwarzanie prozapalnej IL-6 [86]. TNF- α wpływa na rozwój insulinooporności również poprzez zwiększenie aktywności iNOS i wzrost stężenia NO, co powoduje rozwój stresu oksydacyjnego. Wykazano, że wzrost stężenia NO i iNOS prowadzi do spadku ilości IRS-1, co w konsekwencji hamuje działanie insuliny. Pod wpływem działania iNOS powstają także ROS, które aktywują czynnik jądrowy NF- κ B [90]. TNF- α nasila insulinooporność również poprzez obniżenie ekspresji receptorów PPAR- γ oraz podwyższenie stężenia rezystyny [32]. Z obserwacji klinicznych wynika, że TNF- α pełni ważną rolę w powstawaniu oporności na insulinę u osób otyłych. U tych osób stężenie TNF- α jest podniesione w tkance tłuszczowej i surowicy, a redukcja masy ciała powoduje spadek stężenia TNF- α . Stężenie TNF- α we krwi koreluje z markerami oporności na insulinę. Natomiast podanie antagonistów TNF- α nie znosi oporności na insulinę [70].

Czynnik chemotaktyczny dla monocytów (CCL2, MCP-1 – monocyte chemoattractant protein1). Ekspresja CCL2 występuje głównie w makrofagach i komórkach śródbłonka, a pewna jego ilość jest także wytwarzana przez adipocyty. Jego stężenie w osoczu krwi i w tkance tłuszczowej zależy od stopnia otyłości. W różnych modelach otyłości u myszy obserwuje się wysoki poziom ekspresji CCL2 w tkance tłuszczowej, co więcej podobne tendencje zaobserwowano również u ludzi. U myszy wysokie stężenie CCL2 jest odpowiedzialne za napływ makrofagów do tkanki tłuszczowej, gdzie komórki te wydzielają TNF- α i IL-6, co nasila rozwój stanu zapalnego i przyczynia się do powstania nietolerancji glukozy oraz obniżenia wrażliwości na insulinę. Jedne z badań wykazały, że delecja somatyczna genu *Ccl2* chroni myszy przed rozwojem stanu zapalnego w tkance tłuszczowej [33]. Inne badania nad rolą CCL2 w otyłości nie wykazały różnic w zapaleniu tkanki tłuszczowej i akumulacji makrofagów u myszy z defektem CCL2 [70]. Badania na myszach z delecją receptora dla CCL2 (CCR2) wykazały wzrost masy u tych myszy, a nie obserwowano stanu zapalnego w obrębie tkanki tłuszczowej ani insulinooporności [95]. Ponadto wykazano, że CCL2 nasila adhezję monocytów w miejscu uszkodzenia śródbłonka i przyczynia się do rozwoju procesu miażdżycowego.

PRZECIWPALNE ADIPOKINY

Tkanka tłuszczowa wytwarza niewielką grupę adipokin o działaniu przeciwzapalnym, spośród których najważniejsza jest adiponektyna oraz białko SFRP5.

Adiponektyna jest wydzielana przez adipocyty. Jej stężenie we krwi waha się w granicach 3-30 µg/ml. Podstawową podjednostką adiponektyny jest białko globularne, które tworzy trimery lub oligomery (heksamery i cząsteczki o większej masie). U ludzi szczupłych prawidłowo funkcjonujące adipocyty uwalniają duże ilości adiponektyny, podczas gdy u osób otyłych obserwuje się jej obniżoną ekspresję w zmienionych adipocytach. Otyłości towarzyszy ponadto wyraźnie niższe stężenie adiponektyny we krwi i tkance tłuszczowej, ponieważ jej wytwarzanie jest zahamowane przez uwalnianie cytokin prozapalnych (TNF-α i IL-6), jak również przez rozwijający się stres oksydacyjny oraz stan niedotlenienia. Z kolei agoniści receptorów PPAR-γ przyczyniają się do różnicowania adipocytów oraz stymulują wydzielanie adiponektyny w tych komórkach. Zaobserwowano, że stężenie adiponektyny we krwi spada u pacjentów z otyłością brzuszną i z T2D, podczas gdy wysokie stężenie adiponektyny jest związane z mniejszym ryzykiem rozwoju cukrzycy [70]. Dane eksperymentalne wykazują, że adiponektyna chroni przed zaburzeniami związanymi z otyłością. Podanie adiponektyny myszom z podwyższonym stężeniem glukozy powodowało redukcję hiperglikemii przez wzmocnienie aktywności insuliny, a podana otyłym myszom, powoduje zwiększone spalanie kwasów tłuszczowych w mięśniach oraz redukcję stężenia glukozy, wolnych kwasów tłuszczowych i trójglicerydów [66]. Myszy z defektem adiponektyny rozwijają oporność na insulinę, podczas gdy nadekspresja adiponektyny u myszy ob/ob polepsza metabolizm glukozy.

Korzystny wpływ adiponektyny na działanie insuliny jest związany z aktywacją kinazy aktywowanej AMP (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) w mięśniach i wątrobie. Wykazano, że działanie AMPK powoduje wzrost oksydacji kwasów tłuszczowych i wychwytywanie glukozy w mięśniach oraz zahamowanie glukoneogenezy w wątrobie. Adiponektyna uczestniczy w aktywacji AMPK przez interakcję z receptorami na powierzchni komórek, a ich deficyt skutkuje wzrostem glukozy i insulinoopornością oraz powoduje spadek aktywności PPARα [111]. W mięśniach szkieletowych adiponektyna wpływa na podniesienie ekspresji i aktywację koaktywatora PPARγC1α (PPARγ coactivator C1α lub PGC-1α). Jak wspomniano wcześniej aktywacja receptora PPAR ma korzystny wpływ na przebieg procesów metabolicznych [31].

Wiele badań wskazuje na powiązanie między stężeniem adiponektyny i markerami zapalenia w różnych chorobach. Stężenie adiponektyny we krwi jest odwrotnie proporcjonalne do stężenia białka CRP u osób otyłych i pacjentów z cukrzycą [69]. Myszy pozbawione adiponektyny mają podwyższone stężenie TNF-α, a po podaniu adiponektyny jego stężenie wraca do normy [51]. Nadekspresja adiponektyny u myszy transgenicznych ob/ob prowadzi

do znacznej otyłości, lecz wyraźnie polepsza się metabolizm glukozy, czemu towarzyszy redukcja liczby makrofagów w tkance tłuszczowej i spadek ekspresji TNF-α [38]. Z wielu badań wynika, że zdolność adiponektyny do hamowania wytwarzania cytokin prozapalnych może w przyszłości być wykorzystywana do ograniczania rozwoju zaburzeń metabolicznych i chorób układu sercowo-naczyniowego [16].

Wydaje się, że adiponektyna bierze udział w kontrolowaniu procesów zapalnych, modulując funkcje makrofagów i ich fenotyp. Adiponektyna hamuje przejście makrofagów w specyficzną formę komórek – komórki piankowate (foam cells), które wytwarzają substancje sprzyjające rozwojowi płytki miażdżycowej. Adiponektyna hamuje poza tym ekspresję czynnika transkrypcyjnego NF-κB oraz wytwarzanie cytokin prozapalnych w makrofagach mysich stymulowanych ligandami receptorów Toll podobnych (Toll-like receptors, TLR) [110]. Dodatkowo, adiponektyna zwiększa wydzielanie IL-10 w ludzkich makrofagach. Otrzewnowe makrofagi i komórki zrębu naczyń w tkance tłuszczowej u myszy z niedoborem adiponektyny wykazują wzrost ekspresji prozapalnych czynników charakterystycznych dla makrofagów typu M1 i spadek ekspresji przeciwzapalnych czynników typowych dla makrofagów typu M2. Wykazano również, że podanie myszom adiponektyny stymuluje ekspresję arginazy-1 w makrofagach otrzewnowych i komórkach zrębu naczyń, natomiast stymulacja makrofagów adiponektyną w warunkach *in vitro* powoduje wzrost ekspresji markerów charakterystycznych dla makrofagów typu M2 [62]. Dodatkowo wykazano, że adiponektyna może wiązać się do komórek apoptotycznych i w ten sposób ułatwiać ich fagocytozę przez makrofagi. Fagocytoza wczesnych ciał apoptotycznych usprawniana przez adiponektynę przyczynia się do różnicowania makrofagów w kierunku M2, które chronią organizm przed rozwojem stanu zapalnego. Zaobserwowano, że makrofagi otrzewnowe wyizolowane od myszy z defektem adiponektyny wykazują obniżoną zdolność usuwania komórek we wczesnych fazach apoptozy [94].

Rozpuszczalne białko hamujące drogę przekazu sygnału Wnt (soluble frizzled-related protein 5, SFRP5) jest niedawno odkrytą adipokiną o działaniu przeciwzapalnym, która korzystnie wpływa na funkcje metaboliczne organizmu. SFRP5 działa jako modulator, wiążąc białko sekrecyjne typu wntless 5a (wntless-type protein – member 5a, WNT5a), przez co zapobiega wiązaniu prozapalnego WNT5a do jego receptora i przeciwdziała odpowiedzi zapalnej przez nie wywołanej. Białko SFRP5 jest wytwarzane w dużej ilości w białej tkance tłuszczowej myszy. Po eksperymentalnym wywołaniu otyłości u zwierząt obserwowano spadek stężenia tej adipokiny. Podobny wynik obserwowano w tkance tłuszczowej trzewnej u osób otyłych z istniejącym stanem zapalnym i insulinoopornością. Stężenie WNT5a, który jest antagonizowany przez SFRP5, jest podwyższone u otyłych gryzoni, wykazano także, że stosunek WNT5a/SFRP5 również wzrasta w otyłości u ludzi. Myszy z deficytem SFRP5 prawidłowo metabolizują glukozę, gdy są na diecie standardowej,

jednak wykazują insulinooporność i stłuszczenie wątroby w porównaniu z grupą kontrolną. Nieprawidłowości metabolizmu indukowane deficytem SFRP5 są powiązane ze wzrostem napływu makrofagów i nasileniem wydzielania prozapalnych cytokin (np. TNF- α i IL-6) w tkance tłuszczowej [68]. Wykazano również, że kinaza JNK1 (N-terminal kinase 1, c-JUN, kinaza białka c-Jun), która zazwyczaj jest aktywowana przez WNT5a jest stymulowana także w tkance tłuszczowej myszy pozbawionych SFRP5 znajdujących się na diecie wysokokalorycznej. W licznych eksperymentach wykazano, że podwyższona ekspresja SFRP5 blokuje fosforylację JNK1 stymulowaną przez WNT5a w adipocytach i makrofagach oraz blokuje stymulowane przez WNT5a i JNK1 wydzielanie prozapalnych cytokin w makrofagach. Wykazano również, że aktywacja JNK1 wpływa negatywnie na IRS-1, co powoduje osłabienie odpowiedzi na insulinę i przyczynia się do rozwoju insulinooporności. Powyższe informacje wskazują na to, że równowaga między SFRP5 a WNT5a w tkance tłuszczowej jest bardzo ważna w regulacji aktywności JNK1 w adipocytach i makrofagach, a zaburzenie tej równowagi wpływa na rozwój stanu zapalnego i insulinooporności [41,61].

Podsumowując, do adipokin zalicza się grupę substancji, które oddziałują na cały organizm. Wiele z nich jest dopiero badanych i ich funkcja nie jest do końca poznana. W prezentowanej tabeli przedstawiono funkcje wybranych substancji wytwarzanych przez tkankę tłuszczową (tab. 2).

MECHANIZMY ROZWOJU STANU ZAPALNEGO W OTYŁOŚCI

Tkanka tłuszczowa dopiero od niedawna jest uznana za organ wydzielniczy, a wiele substancji przez nią wydzielanych, takich jak np. TNF- α , IL-6 oraz leptyna, powoduje nasilenie stanu zapalnego. Uwalniane adipokiny, cytokiny, kwasy tłuszczowe wpływają na aktywność immunologiczną sąsiednich tkanek i komórek, a zagadnienie to zostało omówione we wcześniejszej części pracy [66]. Na rozwój stanu zapalnego w otyłości wpływają różne mechanizmy, do których zalicza się niedotlenienie adipocytów, stres oksydacyjny powodowany nadmiarem wolnych kwasów tłuszczowych i glukozy, stres ER, osłabienie działania receptorów PPAR, aktywacja inflamazomów, nasilone obumieranie adipocytów, aktywacja receptorów TLR oraz zaburzenia dotyczące flory bakteryjnej jelit.

NIEDOTLENIE ADIPOCYTÓW

Na rozwój stanu zapalnego w tkance tłuszczowej może wpływać niedotlenienie powiększonych adipocytów, które znajdują się w zwiększonej odległości od naczyń. Badania przeprowadzone na hodowlach ludzkich i mysich adipocytów potwierdziły, że hipoksja stymuluje wydzielanie IL-6, leptyny i czynnika hamującego migrację makrofagów. Stan niedotlenienia powoduje również zahamowanie różnicowania preadipocytów w adipocyty oraz stymuluje odpowiedź zapalną w makrofagach tkanki tłuszczowej [99].

STRES OKSYDACYJNY

Chroniczny stan zapalny występujący w otyłości powoduje wzrost stresu oksydacyjnego, który wpływa na rozwój nadciśnienia tętniczego, miażdżycy i T2D. Powodem wzrostu stresu oksydacyjnego jest również podwyższenie poziomu wolnych kwasów tłuszczowych i glukozy w tkance tłuszczowej, co zwiększa wytwarzanie ROS i prowadzi do uszkodzenia śródbłonki i aktywacji kaskady prozapalnej. W wyniku powyższych procesów dochodzi do zwiększonego napływu makrofagów do tkanki tłuszczowej, co jeszcze bardziej nasila rozwój procesu zapalnego [45]. Ponadto adipokiny wydzielane przez tkankę tłuszczową aktywują czynnik transkrypcyjny NF- κ B, co przyczynia się również do wytwarzania NO oraz ROS. ROS zakłócają sekrecję insuliny i sprzyjają insulinooporności oraz uczestniczą w tworzeniu utlenianych lipoprotein o małej gęstości (ox LDLs), które są jednym z elementów powodujących zmiany miażdżycowe. Wykazano również, że podwyższone stężenie glukozy powoduje zwiększone wytwarzanie ROS oraz cytokin prozapalnych przez adipocyty, potęgując proces zapalny [11,66].

STRES SIATECZKI ŚRÓDPLAZMATYCZNEJ W OTYŁOŚCI

Stres siateczki śródplazmatycznej (endoplasmic reticulum stress, ER stress) w komórkach tłuszczowych może być kolejnym mechanizmem indukującym reakcję zapalną (ryc. 2). Stan ten występuje w zmodyfikowanej tkance tłuszczowej, gdzie dochodzi do nasilenia syntezy lipidów i białek, co powoduje zachwianie równowagi między składnikami odżywczymi wewnątrz komórki. Zakłócenia pojawiające się podczas stresu ER polegają na obniżeniu sprawności w modyfikacji potranslacyjnej białek i nieprawidłowościach w przebiegu ich fałdowania. Nagromadzenie źle sfałdowanych białek w świetle siateczki prowadzi do indukcji stresu siateczki śródplazmatycznej i aktywacji szlaku adaptacyjnej odpowiedzi na stres zwanej odpowiedzią na nieprawidłowo złożone białko (unfolded protein response, UPR), której celem jest przywrócenie homeostazy w ER. Ważną rolę w aktywacji szlaku UPR odgrywają trzy transbłonowe białka znajdujące się w błonie ER, tj. kinaza serynowo-treoninowa IRE1 (inositol – requiring enzyme 1), kinaza PERK (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase) i czynnik transkrypcyjny ATF6 (activating transcription factor 6) [13]. W sytuacji, gdy w obrębie ER nie występuje stres białka IRE1, PERK i ATF6 są inaktywowane przez przyłączenie białek opiekuńczych ER (BiP-heavy-chain binding protein), natomiast w momencie nagromadzenia źle sfałdowanych białek dochodzi do odłączenia białek BiP i aktywacji trzech szlaków UPR.

Po aktywacji białka ATF6 jego podjednostka ATF6 (f) przechodzi do jądra komórkowego i wpływa na ekspresję genów, np. białka BiP. Dodatkowo ATF6 (α) może indukować ekspresję czynnika transkrypcyjnego XBP-1 (X-box binding protein1) i białka degradującego związanego z ER (ER-associated protein degradation, ERAD) oraz aktywuje czynnik transkrypcyjny NF- κ B [79].

Aktywacja PERK powoduje zahamowanie eIF2 α , osłabiając proces translacji w komórce i jednocześnie uruchamia czynnik transkrypcyjny ATF4. Czynnik ATF4 wpływa między innymi na ekspresję genów CHOP (C/EBP homologous protein), które uczestniczą w aktywacji apoptozy indukowanej stresem w ER. Należy zaznaczyć, że osłabienie translacji powoduje również obniżenie ilości I κ B, co skutkuje aktywacją prozapalnego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B.

Aktywacja IRE-1 wpływa na obróbkę mRNA dla XBP-1, umożliwia to powstanie białka XBP-1 i jego przejście do jądra komórkowego, gdzie reguluje ekspresję białek opiekuńczych (chaperonów) ER i ERAD. Białko IRE-1 aktywuje apoptozę przez oddziaływanie z innymi czynnikami proapoptotycznymi, np. białkami z rodziny Bcl-2 (B-cell leukemia/lymphoma-2). Ponadto IRE-1 nasila stan zapalny, oddziałując z czynnikiem 2 związanym z receptorem TNF (TNF-receptor-associated factor 2, TRAF2), co wpływa na aktywację kinazy JNK, która osłabia aktywność IRS-1, czego efektem jest zahamowanie działania insuliny [15].

Czynniki związane z otyłością, takie jak stres oksydacyjny oraz nadmiar lipidów i białek, stymulują stres ER, aktywację czynnika transkrypcyjnego NF- κ B oraz kinazy JNK, co wpływa na rozwój stanu zapalnego i insulinooporności [30]. Ważnym efektem reakcji UPR jest nasilenie procesów apoptozy, która wpływa na rozwój procesów zapalnych. Wiadomo, że obumieranie adipocytów jest proporcjonalne do napływu makrofagów i innych komórek związanych ze stanem zapalnym do tkanki tłuszczowej. Stres ER modyfikuje ponadto wydzielanie adipokiny. W podwzgórze stres ER powoduje rozwój stanu zapalnego oraz powstawanie insulinooporności i leptynooporności, w wątrobie przyczynia się do jej stłuszczenia, insulinooporności i wpływa na regulację metabolizmu lipidów. Bardzo ważnym efektem wynikającym z przedłużającego się stresu ER jest osłabienie syntezy insuliny oraz nasilenie procesów apoptozy komórek β -trzustki [13]. Dodatkowo aktywacja receptorów odporności wrodzonej TLR2 i TLR4 wpływa na szlak IRE1 α -XBP1 uruchamiany w odpowiedzi na nieprawidłowo złożone białko UPR w makrofagach, co wpływa na podniesienie ekspresji prozapalnych cytokin, takich jak IL-6 i TNF- α [53].

RECEPTORY PPAR

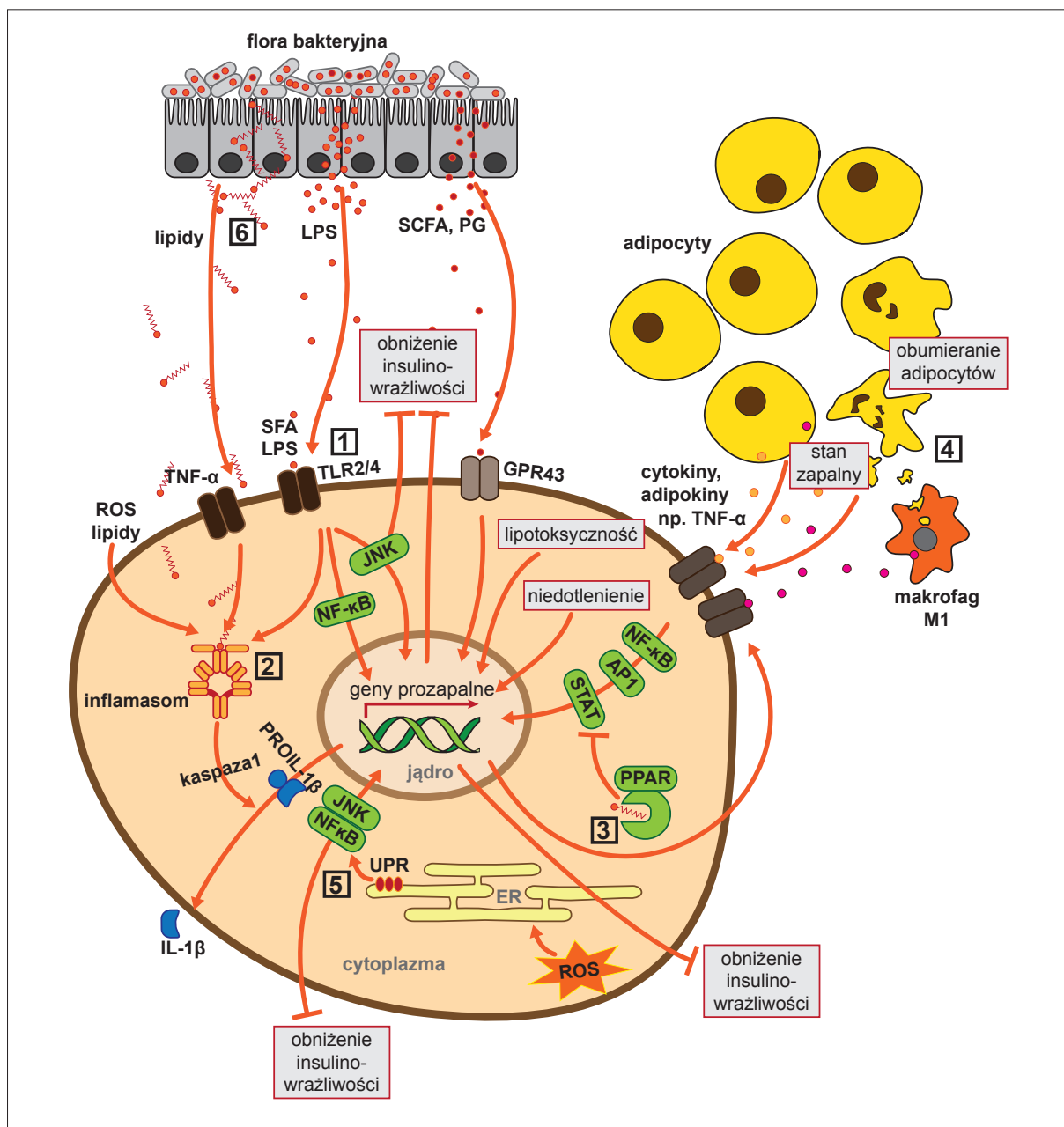
W rozwoju insulinooporności oraz stanu zapalnego znaczącą rolę odgrywiają PPAR (ryc.3) [3]. Receptory PPAR biorą udział w regulacji ekspresji genów białek związanych z rozwojem stanu zapalnego oraz z metabolizmem kwasów tłuszczowych i glukozy, a naturalnymi ligandami PPAR są wolne kwasy tłuszczowe i eikonoizaidy. Rozróżnia się trzy typy receptorów PPAR – PPAR α , PPAR β / δ i PPAR γ . Receptory PPAR α występują w mięśniach szkieletowych, hepatocytach, kardiomiocytach i nerkach, gdzie wpływają na proces β -oksydacji kwasów tłuszczowych. PPAR- α ma działanie przeciwzapalne, a ich usunięcie powoduje wzmożone wytwarzanie chemokin i cytokin prozapalnych

w makrofagach tkanki tłuszczowej u myszy karmionych dietą HFD [89].

Największe znaczenie w regulacji metabolizmu mają receptory typu PPAR γ występujące przede wszystkim w adipocytach oraz komórkach układu immunologicznego monocytach i makrofagach. PPAR γ biorą udział w regulacji różnicowania się adipocytów budujących tkankę tłuszczową, a zakłócenia tego procesu mogą doprowadzić do insulinooporności [71]. Wykazano, że agonści PPAR γ zwiększają wrażliwość adipocytów i włókien mięśniowych na insulinę oraz wychwyt i syntezę glukozy w tych komórkach. Ligandy PPAR γ powodują także spadek stężenia wolnych kwasów tłuszczowych poprzez zwiększenie ich wychwytu i zwiększenie szybkości β -oksydacji kwasów tłuszczowych. PPAR γ występują także w wielu komórkach układu immunologicznego: monocytach, makrofagach, limfocytach B i T, komórkach NK oraz komórkach dendrytycznych. Omawiane receptory biorą udział w regulacji procesów zapalnych, hamując ekspresję genów dla czynnika jądrowego κ B (NF- κ B) oraz cytokin prozapalnych TNF- α , IL-6, IL-8, i MPC-1. Ponadto PPAR γ regulują takie procesy, jak: proliferacja, różnicowanie i śmierć komórek oraz angiogeneza [1,98]. PPAR γ wraz z PPAR β / δ redukują stan zapalny w tkance tłuszczowej, wpływając na polaryzację makrofagów w kierunku podtypu M2 i zwiększając insulinooporność. Dowodem na to, że receptory PPAR γ odgrywają ważną rolę w metabolizmie jest skuteczność leków regulujących stężenie glukozy, z których część tzw. tiazolidinediony działają właśnie poprzez PPAR γ [71]. Ponadto wykazano, że lek tiazolidinedion, agonista PPAR γ , powoduje redukcję liczby limfocytów T i zmniejsza napływ makrofagów do tkanki tłuszczowej, jak również sprzyja ich polaryzacji w kierunku makrofagów M2. Aktywacja receptorów PPAR hamuje stan zapalny poprzez regulację wielu genów. Zarówno PPAR α , jak i PPAR γ hamują ekspresję genów cytokin prozapalnych w różnych typach komórek, w tym także w makrofagach, wpływając na aktywność czynników transkrypcyjnych NF- κ B, AP-1 (activating protein-1), STAT [60,92]. Zaobserwowano, że mutacje genetyczne genu PPAR γ powodują ciężką insulinooporność, wczesny rozwój nadciśnienia tętniczego, stłuszczenie wątroby i dyslipidemię [71].

WPLYW INFLAMASOMÓW NA ROZWÓJ STANU ZAPALNEGO

Najnowsze badania wykazały, że w otyłości istotną rolę odgrywiają również inflamasomy (ryc.3) [2]. Są to molekularne platformy znajdujące się w cytosolu, które są odpowiedzialne za proces aktywacji prozapalnych cytokin IL-1 β i IL-18. Najlepiej poznanym inflamasomem jest NLRP3, złożony z receptora NLR (NOD-like receptor, NOD-podobne receptory), białka adaptorowego ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a carboxy-terminal CARD) oraz kaspazy-1 (caspase-1). Wiele wzorców molekularnych związanych z patogenami (patogen-associated molecular patterns, PAMPs) oraz wzorców molekularnych związanych z uszkodzeniami (damage-associated molecular patterns, DAMPs) aktywuje inflamasom NLRP3. Spośród tych czynników



Ryc. 3. Hipotetyczne modele pokazujące jakie mechanizmy wpływają na rozwój stanu zapalnego towarzyszącego otyłości. Czynniki stresowe, takie jak np. nadmiar lipidów, mogą aktywować receptory TLR [1] lub inflamasomy [2], co wpływa na aktywację szlaku zapalnego i skutkuje obniżeniem insulino-wrażliwości. Pewne lipidy mogą hamować rozwój stanu zapalnego przez aktywację receptora PPAR [3]. W otyłości obserwuje się nasilone obumieranie adipocytów, a substancje uwolnione podczas rozpadu komórek nasilają rozwój stanu zapalnego. Dochodzi do nacieku komórek układu immunologicznego, m.in. makrofagów, o charakterze prozapalnym oraz wydzielania adipokin i cytokin [4]. Nadmiar lipidów wpływa na rozwój stresu w ER i reakcji UPR, co uruchamia wiele enzymów i czynników transkrypcyjnych związanych z indukcją stanu zapalnego, np. JNK i NF-κB [5]. Flora bakteryjna jelit może wpływać na odpowiedź zapalną poprzez uwalnianie LPS, SCFA i PG, powodując aktywację TLR2, TLR4 oraz GPR43 [6]; TLR – receptory Toll-podobne, PPAR – receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów, UPR – odpowiedź na nieprawidłowo złożone białka, JNK – kinaza białkowa c-Jun, NF-κB – czynnik jądrowy κB, LPS – lipopolisacharyd, PG – peptydoglikan, SCFA – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, SFA – nasycone kwasy tłuszczowe, ROS – reaktywne formy tlenu, GPR43 – receptor 43 sprzężony z białkiem G

znajdują się m.in. wirusy, bakterie wywołujące zakażenie wewnątrzkomórkowe, toksyny tworzące pory oraz zewnątrzkomórkowy ATP. Aktywacja inflamasomu NLRP3 prowadzi do przekształcenia nieaktywnych form proIL-1β i proIL-18 w formy aktywne, co odbywa się za pośred-

nictwem kaspazy-1. Aktywacja receptorów NLR zachodzi w wielu schorzeniach, między innymi w chorobach autoimmunizacyjnych, nowotworach, infekcjach i chorobach metabolicznych [14,100]. Wykazano, że u myszy otyłych wzrasta ekspresja składników inflamasomów

NLRP3 i kaspazy-1 zarówno w makrofagach, jak i w adipocytach. Ograniczenie ilości dostarczanych kalorii powoduje redukcję NLRP3, ASC i IL-1 β . Interesujące jest również, że myszy pozbawione NLRP3, ASC i kaspazy-1 nie wykazują otyłości ani insulinooporności, mimo że przez długi czas są karmione dietą HFD [88]. U tych myszy obserwowano także spadek stężenia IL-1 β i IL-18. Dotychczasowe badania wykazały, że do powstania dojrzałych form IL-1 β i IL-18 są potrzebne dwa niezależne bodźce. Pierwszy z nich jest wynikiem aktywacji TLR4, co stymuluje powstanie proIL-1 β i proIL-18 [49]. Drugi sygnał aktywuje inflamasomy i może nim być np. ATP. W otyłości inflamasomy mogą być aktywowane między innymi przez glukozę, palmitynian, ceramidy, kryształ cholesterolu, IAPP (islet amyloid polipeptide) oraz reaktywne formy tlenu [88,103].

NASILONE OBUMIERANIE ADIPOCYTÓW W OTYŁOŚCI

Otyłości towarzyszy obumieranie adipocytów zarówno w wyniku apoptozy, jak również poprzez nekrozę (ryc. 3) [4]. U zwierząt karmionych dietą HFD obserwowano wzrost liczby obumierających adipocytów, co korelowało ze wzrostem ekspresji cytokin prozapalnych. Liczne badania wykazały, że obumieranie adipocytów powoduje masowy napływ komórek układu immunologicznego do tkanki tłuszczowej oraz uwalnianie DAMPs, które z kolei aktywują inflamasomy [56]. DAMPs aktywują komórki układu immunologicznego, przyczyniając się tym samym do powstania i rozwoju stanu zapalnego, co ułatwia rozwój chorób autoimmunizacyjnych [79].

RECEPTORY TLR I ICH ROLA W OTYŁOŚCI

Jak wspomniano wcześniej, poza inflamasomami, w rozwoju otyłości istotną rolę odgrywają również inne receptory odporności wrodzonej, do których zalicza się receptory TLR. TLR są białkami uczestniczącymi w rozpoznaniu charakterystycznych struktur molekularnych drobnoustrojów znanych jako PAMPs. Droga aktywacji wszystkich receptorów TLR, z wyjątkiem TLR3, przebiega z udziałem białka adaptorowego (myeloid differentiation factor 88, MyD88) i prowadzi do uruchomienia różnych szlaków prozapalnych. Proces aktywacji obejmuje kinazy MAPK, JNK oraz IKK i powoduje uwolnienie czynnika NF- κ B, wynikiem czego jest ekspresja genów dla cytokin prozapalnych. Dotychczasowe badania wykazały, że spośród białek TLR receptory TLR4 i TLR2 mają największe znaczenie w regulacji stanu zapalnego w tkance tłuszczowej i powstawaniu insulinooporności [40] (ryc. 3) [1]. TLR4 rozpoznaje LPS bakterii Gram-ujemnych, co indukuje odpowiedź Th1-zależną, podczas gdy TLR2 rozpoznaje lipoproteiny i inne składniki bakterii Gram-dodatnich i jego aktywacja indukuje odpowiedź Th2-zależną [52,75]. O znaczeniu receptorów TLR w schorzeniach metabolicznych świadczą liczne badania przeprowadzone na myszach z deficytem TLR4 i TLR2 wykazujące, że brak tych receptorów znacznie poprawia wrażliwość na insulinę i osłabia stan zapalny związany z otyłością zarówno w tkance tłuszczowej,

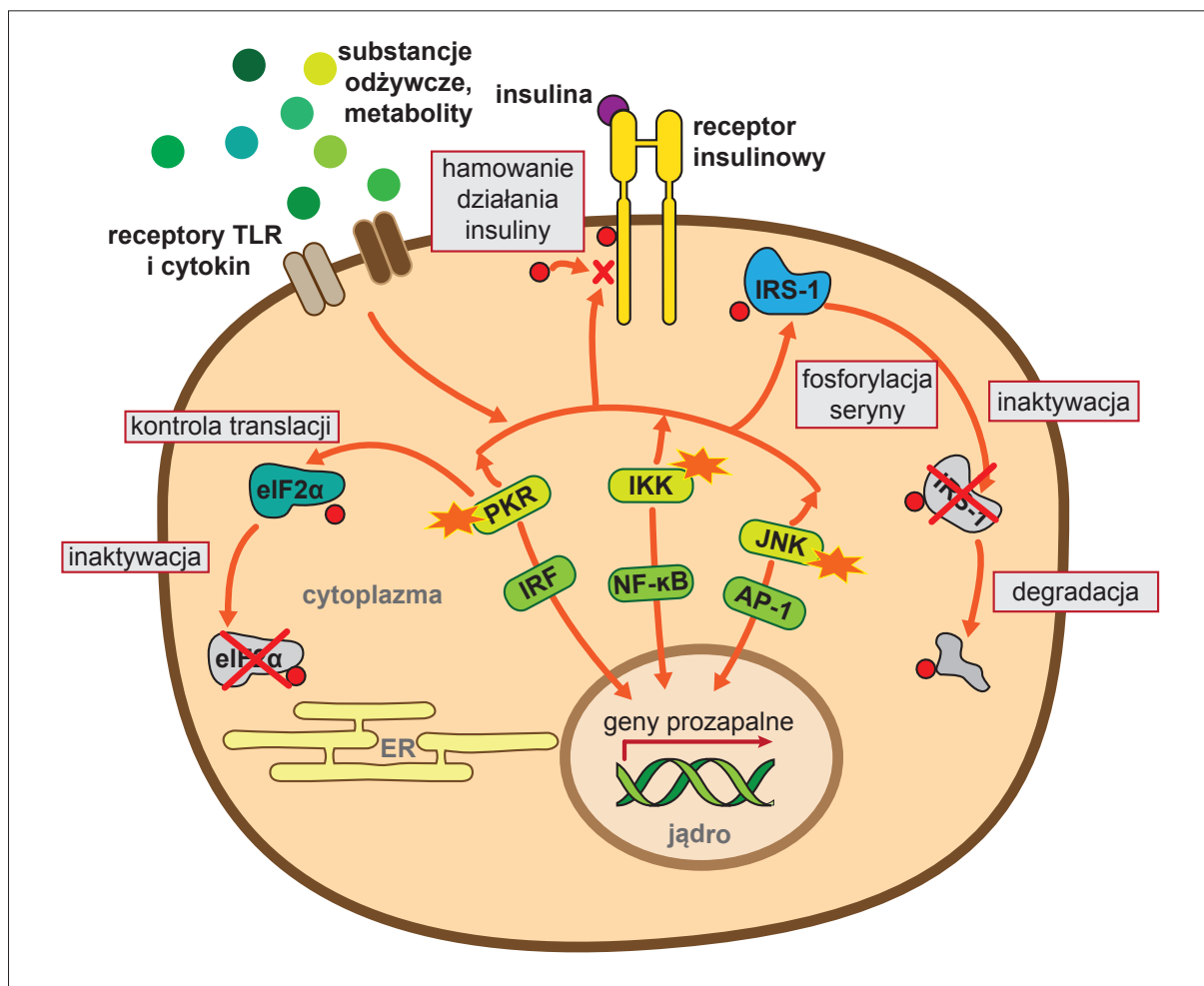
jak i w innych tkankach [83]. W otyłości wzrasta stężenie nasyconych kwasów tłuszczowych (saturated fatty acids, SFAs), co powoduje rozwój leptynooporności i insulinooporności. Wykazano, że podniesienie stężenia SFAs wpływa na aktywację TLR4 w adipocytach i makrofagach poprzez działanie kinaz c-Src oraz JNK. Z kolei nienasycone kwasy tłuszczowe (unsaturated fatty acids, USFAs) nie wykazują takiego efektu, a nawet osłabiają aktywację kinazy JNK [40]. Istnieją dowody, że aktywacja TLR4 nie zależy tylko od stężenia SFAs, lecz również od stężenia ceramidów będących pochodnymi kwasów tłuszczowych [27]. Wykazano, że zahamowanie biosyntezy ceramidów poprawia tolerancję glukozy w mysich modelach otyłości.

WPLYW FLORY BAKTERYJNEJ JELIT NA ROZWÓJ OTYŁOŚCI

Na rozwój otyłości ma również wpływ skład flory bakteryjnej jelit (ryc. 3) [6]. Badania nad jej funkcją w organizmie wykazały, że jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego i pokarmowego oraz do efektywnego trawienia pożywienia. Bakterie jelitowe biorą udział w dojrzewaniu i wymianie enterocytów, immunomodulacji, w regulacji motoryki układu pokarmowego oraz metabolizmie leków. Drobnoustroje uczestniczą także w rozkładaniu toksyn i karcynogenów oraz w fermentowaniu niestrawionych składników pożywienia. Prawidłowa flora jelita grubego także skutecznie zapobiega namnażaniu się bakterii patogennych. Wykazano, że skład naturalnej flory bakteryjnej wpływa na rozwój otyłości. U ludzi i zwierząt szczupłych stwierdza się inny profil flory bakteryjnej jelit niż u osobników otyłych, którzy wykazują dominację bakterii *Firmicutes* nad bakteriami *Bacteroides* [43,44].

Skład flory jelitowej w znacznym stopniu zależy od przyjmowanej diety. Wykazano, że ograniczenie tłuszczów i węglowodanów w diecie przez dłuższy czas powoduje stopniowe zmniejszenie ilości bakterii podtypu *Firmicutes*. Wpływ flory jelitowej na rozwój otyłości udowodniono poprzez transfer bakterii z jelit myszy *ob/ob* i myszy szczupłych do szczupłych myszy *germ free* pozbawionych naturalnej flory bakteryjnej. Doświadczenie wykazało, że myszy, którym podano bakterie od myszy *ob/ob*, uzyskiwały większą ilość energii z pożywienia i szybciej przybierały na wadze niż zwierzęta, którym podawano bakterie od myszy szczupłych. Uzyskane wyniki potwierdzają, że różnice w pozyskiwaniu energii z trawionego pożywienia mogą być uzależnione od składu flory jelitowej, co potwierdza udział flory bakteryjnej jelit w patogenezie otyłości [101].

Wiele dotychczasowych badań naukowych próbuje wyjaśnić mechanizm, za pomocą którego flora bakteryjna reguluje procesy metaboliczne i zapalne towarzyszące otyłości. Zaobserwowano, że mikroorganizmy flory bakteryjnej uczestniczą w hamowaniu czynnika tkankowego indukowanego głodem (fasting-induced adipocyte factor, Fiaf), powodując wzrost aktywności lipazy lipoproteinowej (LPL) w adipocytach, a przez to nasilenie



Ryc. 4. Wpływ stanu zapalnego na działanie insuliny. W otyłości dochodzi do indukcji stanu zapalnego, co wpływa na rozwój insulinooporności. W wyniku zaburzeń metabolicznych następuje aktywacja kinaz JNK, IKK i PKR, które hamują sygnał insulinowy poprzez fosforylację seryny w IRS-1. Proces ten powoduje unieczynnienie kompleksu IRS-1-insulina i przyspiesza degradację IRS-1, blokując w ten sposób działanie insuliny. Dodatkowo kinaza PKR hamuje czynnik eIF2 α inicjujący translację białka, w wyniku czego dochodzi do nagromadzenia źle pofaldujących białek, które indukują stres w ER. Ponadto kinazy te uczestniczą w aktywacji czynników transkrypcyjnych AP-1, NF- κ B i IRF, które inicjują ekspresję genów dla białek prozapalnych. Wzrasta stężenie cytokin prozapalnych, co dodatkowo nasila rozwój stanu zapalnego; AP-1 – czynnik transkrypcyjny AP1, eIF2 α – eukariotyczny czynnik inicjacji translacji 2, ER – siateczka śródplazmatyczna, IKK kinaza inhibitora czynnika transkrypcyjnego κ B, IRF czynnik regulatorowy interferonu, IRS-1 – substrat 1 receptora insulinowego, JNK – kinaza białkowa c-Jun, PKR – R kinaza białkowa R

magazynowania energii w postaci tłuszczu. Zauważono, że myszy germ free są chronione przed otyłością między innymi poprzez podwyższone stężenie Fiaf oraz zwiększoną aktywność kinazy proteinowej AMPK, która nasila utlenianie kwasów tłuszczowych [3]. Udział flory jelitowej w otyłości, poza wpływem na zwiększony odzysk energii z pożywienia, jest również wynikiem działania niektórych produktów bakteryjnych. Jedną z nich jest LPS bakterii Gram-ujemnych. Zaobserwowano, że u osobników otyłych zwiększa się stosunek bakterii Gram-ujemnych do Gram-dodatnich. Badania z wykorzystaniem myszy ze zmutowanym genem CD14, które karmiono dietą HFD wykazały, że endotoksemia nasila wydzielanie cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1, IL-6) w sposób zależny od białka CD14, które tworzy kompleks z LPS, a następnie, przyłączając się do TLR4

umożliwia jego aktywację [8]. Ponadto wykazano, że krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) oraz peptydoglikan (PG) uwalniane z bakterii mogą modulować odpowiedź zapalną. SCFA wpływają na aktywację receptora 43 sprzężonego z białkiem G (G-protein coupled receptor 43, GPR43), a PG na domenę wiążącą nukleotydy (nucleotide oligomerization domain, NOD1) [12,55]. NOD1 jest białkiem cytosolowym, które rozpoznaje m DAP (kwas mezo-diaminopimelinowy) z peptydoglikanu ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych i niektórych bakterii Gram-dodatnich. Stymulacja receptora NOD1 aktywuje kaspazy oraz czynnik transkrypcyjny NF- κ B, co w konsekwencji prowadzi do indukcji cytokin prozapalnych IL-6 i TNF- α . Wiele danych świadczy o tym, że w przyszłości modyfikowanie flory bakteryjnej jelit może być jednym ze sposobów leczenia nadwagi i otyłości [7,23,91].

MECHANIZM POWSTAWANIA INSULINOOPORNOŚCI

Wzrost oksydacji kwasów tłuszczowych w przebiegu otyłości może powodować rozwój insulinooporności. Insulinooporność jest to stan zmniejszonej wrażliwości tkanek na fizjologiczne stężenie insuliny krążącej we krwi, prowadząc do zaburzenia metabolizmu węglowodanów, białek i lipidów. U zdrowych osób głównym miejscem wychwytu glukozy są mięśnie szkieletowe, gdzie jest magazynowana w postaci glikogenu. Zaobserwowano, że osoby chorujące na T2D wykazują zmniejszony wychwyt glukozy przez mięśnie, a synteza glikogenu ulega znacznemu obniżeniu. Mechanizm rozwoju insulinooporności można tłumaczyć lipotoksyczną teorią rozwoju insulinooporności. Zakłada ona, że nieprawidłowości w metabolizmie kwasów tłuszczowych przyczyniają się do gromadzenia lipidów w mięśniach, wątrobie i komórkach β trzustki [4].

Wiadomo, że kwasy tłuszczowe są związkami konkurującymi z glukozą w cyklu oksydacyjnym. Zwiększona oksydacja wolnych kwasów tłuszczowych powoduje w mitochondriach wzrost stosunku acetylokoenzymu A (acetylo-CoA) do koenzymu A (CoA) i NADH (zredukowany dinukleotyd nikotynoaminoadeninowy) do NAD⁺ (forma utleniona dinukleotydu). Opisane zmiany prowadzą do zaburzeń w cyklu oksydacyjnym, powodując wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia glukozy oraz osłabienie jej wychwytu. Zwiększone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych i glukozy w komórkach podwyższa stężenie acetylo-CoA i NADH, co prowadzi do wzrostu syntezy reaktywnych form tlenu ROS. Komórki, broniąc się przed działaniem ROS usuwają wolne rodniki oraz zmniejszają dopływ substancji odżywczych, między innymi hamując sygnał pochodzący z receptorów insuliny. Wewnątrzkomórkowe zakłócenia w przenoszeniu sygnału z receptorów insuliny powodują rozwój insulinooporności, co obniża wychwyt glukozy. Powstała oporność na insulinę powoduje hiperinsulinemię, co jest reakcją przystosowawczą komórek β trzustki, w celu utrzymania właściwej glikemii. Długotrwałe utrzymywanie się podwyższonego stężenia wolnych kwasów tłuszczowych powoduje uszkodzenia komórek β trzustki, które są szczególnie wrażliwe na działanie ROS, ze względu na niską zawartość enzymów usuwających ROS. Komórki te nie wykazują adaptacyjnej insulinooporności, a przy współistniejącej hiperglikemii lipotoksyczność ulega nasileniu [9,71]. Wpływ stanu zapalnego na działanie receptorów dla insuliny przedstawia ryc. 4.

Insulina działa na komórki poprzez specyficzne receptory. Po związaniu się insuliny z receptorem dochodzi do jego fosforylacji i jest uruchamiana kaskada aktywacji. Ważnym ogniwem tej kaskady jest tzw. rodzina substratów receptora insulinowego (IRS). Wykazano, że zwiększone stężenie TNF- α lub wolnych kwasów tłuszczowych obserwowanych w otyłości powoduje wzrost fosforylacji seryny IRS-1, co z kolei hamuje fosforylację tyrozyny IRS-1, zmniejszając zdolność IRS-1 do łączenia się z receptorem insulinowym. W konsekwen-

cji prowadzi to do zaburzenia odpowiedzi komórek na insulinę. Wyróżnia się kilka kinaz serynowo-tyrozynowych, które są aktywowane przez czynniki zapalne, np.: JNK, kinaza inhibitora czynnika transkrypcyjnego κ B (inhibitor of nuclear factor κ B kinase, IKK β), kinaza białkowa C (protein kinase C, PKC Θ). Do grupy kinaz JNK są zaliczane trzy enzymy: JNK1, JNK2, JNK3, które należą do rodziny kinaz aktywowanych mitogenami (mitogen-activated protein kinases, MAPK). Wykazano, że cytokiny i kwasy tłuszczowe aktywują JNK, co powoduje fosforylację Ser 307 w IRS-1 i hamuje działanie insuliny. W mysich modelach otyłości zaobserwowano podwyższoną aktywność kinazy JNK w wątrobie, tkance tłuszczowej i mięśniach. Poza tym wykazano, że brak kinazy JNK lub zablokowanie jej aktywności zapobiega insulinooporności i T2D [26]. Kinaza IKK β jest enzymem, który powoduje również fosforylację seryny receptora insulinowego oraz IRS-1, ale jej główne działanie polega na hamowaniu fosforylacji inhibitora NF- κ B, co doprowadza do aktywacji NF- κ B i nasilenia wytwarzania cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α i IL-6. Wiele adipokin prozapalnych, np. TNF- α powoduje aktywację czynnika NF- κ B, który przechodzi do jądra komórkowego i powoduje inicjację transkrypcji cytokin i białek adhezyjnych. Z kolei adiponektyna o charakterze przeciwwzapalnym hamuje aktywację NF- κ B indukowaną przez TNF- α [84]. Kinaza PKC Θ działa na trzech poziomach: podnosi stężenie metabolitów kwasów tłuszczowych, zwiększa fosforylację seryny w IRS-1 i dodatkowo nasila aktywność JNK i IKK β .

Należy zaznaczyć, że inne kinazy również mogą powodować fosforylację seryny IRS-1, np. kinaza białkowa R (protein kinase R, PKR), kinaza regulowana zewnątrzkomórkowo (extracellular signal-regulated protein kinase, ERK). Kinaza PKR ponadto aktywuje czynnik regulatorowy interferonu (interferon regulatory factor, IRF), wpływając na aktywację ekspresji genów prozapalnych oraz hamuje eukariotyczny czynnik inicjujący translację (eukaryotic translation initiation factor 2 α , eIF2 α). Zakłócenia w procesie translacji nasilają rozwój stresu ER, co dodatkowo negatywnie wpływa na metabolizm komórki [5].

Insulinooporność może również wynikać z działania enzymów należących do rodziny supresorów sygnału cytotokinowego (SOCS-1, SOCS-2, SOCS-3). Cytokiny prozapalne aktywują enzymy SOCS, wpływając na osłabienie fosforylacji tyrozyny w IRS i przyspieszając ich degradację [102]. Rozwój stanu zapalnego wpływa również na wzrost aktywności iNOS (indukowanej syntazy tlenu azotu). W przeprowadzonych badaniach wykazano, że TNF- α i IL-6 zwiększają aktywność tego enzymu. Wzrost stężenia NO wpływa na rozwój insulinooporności w mięśniach i zakłóca działanie komórek trzustki [74]. Kolejnym czynnikiem związanym z powstawaniem insulinooporności jest transporter glukozy GLUT4. W komórkach mięśniowych jego ekspresja nie jest obniżona, zaobserwowane natomiast zakłócenia dotyczą procesu translokacji białka GLUT4 do błony komórkowej [32].

PIŚMIENICTWO

- [1] Adamiec R., Gacka M., Dobosz T., Szymaniec S., Bednarska-Chabowska D., Sadakierska-Chudy A.: Stimulation of the peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) and the expression of selected blood monocyte cytokine genes in diabetic macroangiopathy. *Atherosclerosis*, 2007; 194: e108-e115
- [2] Ahmed M., Gaffen S.L.: IL-17 in obesity and adipogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2010; 21: 449-453
- [3] Bäckhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A., Semenkovich C.F., Gordon J.L.: The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 15718-15723
- [4] Boden G.: Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2011; 18: 139-143
- [5] Boura-Halfon S., Zick Y.: Phosphorylation of IRS proteins, insulin action, and insulin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2009; 296: E581-E591
- [6] Bułdak R.J., Bułdak Ł., Polaniak R., Kukla M., Birkner E., Kubina R., Kabała-Dzik A., Duława-Bułdak A., Żwirska-Korczała K.: Visfatin affects redox adaptative responses and proliferation in Me45 human malignant melanoma cells: an *in vitro* study. *Oncol. Rep.*, 2013; 29: 771-778
- [7] Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., Neyrinck A.M., Fava F., Tuohy K.M., Chabo C., Waget A., Delmée E., Cousin B., Sulpice T., Chamontin B. i wsp.: Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 2007; 56: 1761-1772
- [8] Caricilli A.M., Saad M.J.: The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients*, 2013; 5: 829-851
- [9] Ceriello A., Motz E.: Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004; 24: 816-823
- [10] Chavey C., Lazenec G., Lagarrigue S., Clapé C., Iankova I., Teysier J., Annicotte J.S., Schmidt J., Matakí C., Yamamoto H., Sanches R., Guma A., Stich V., Vitkova M., Jardin-Watelet B. i wsp.: CXCL5 is an adipose-tissue derived factor that links obesity to insulin resistance. *Cell Metab.*, 2009; 9: 339-349
- [11] Chen N.G., Azhar S., Abbasi F., Carantoni M., Reaven G.M.: The relationship between plasma glucose and insulin responses to oral glucose, LDL oxidation, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in healthy volunteers. *Atherosclerosis*, 2000; 152: 203-208
- [12] Clarke T.B., Davis K.M., Lysenko E.S., Zhou A.Y., Yu Y., Weiser J.N.: Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat. Med.*, 2010; 16: 228-231
- [13] Cnop M., Foufelle F., Velloso L.A.: Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes. *Trends Mol. Med.*, 2012; 18: 59-68
- [14] Davis B.K., Wen H., Ting J.P.: The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Annu. Rev. Immunol.*, 2011; 29: 707-735
- [15] Eizirik D.L., Miani M., Cardozo A.K.: Signalling danger: endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in pancreatic islet inflammation. *Diabetologia*, 2013; 56: 234-241
- [16] Fantuzzi G.: Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008; 121: 326-330
- [17] Feuerer M., Herrero L., Cipolletta D., Naaz A., Wong J., Nayer A., Lee J., Goldfine A.B., Benoist C., Shoelson S., Mathis D.: Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat. Med.*, 2009; 15: 930-939
- [18] Friedman J.M., Halaas J.L.: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 1998; 395: 763-770
- [19] Frühbeck G., Aguado M., Martínez J.A.: *In vitro* lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: evidence for a possible autocrine/paracrine role of leptin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1997; 240: 590-594
- [20] Galgani M., Matarese G.: Acute inflammation in obesity: IL-17A in the middle of the battle. *J. Leukoc. Biol.*, 2010; 87: 17-18
- [21] Gómez-Touriño I., Camiña-Darriba F., Otero-Romero I., Rodríguez M.A., Hernández-Fernández A., González-Fernández Á., Pena-González E., Rodríguez J., Rodríguez-Segade S., Varela-Calvino R.: Autoantibodies to glial fibrillary acid protein and S100 β in diabetic patients. *Diabet. Med.*, 2010; 27: 246-248
- [22] Gordon S., Martinez F.O.: Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity*, 2010; 32: 593-604
- [23] Greiner T., Bäckhed F.: Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2011; 22: 117-123
- [24] Grunfeld C., Zhao C., Fuller J., Pollack A., Moser A., Friedman J., Feingold K.R.: Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the *ob* gene product, in hamsters. *J. Clin. Invest.*, 1996; 97: 2152-2157
- [25] Harford K.A., Reynolds C.M., McGillicuddy F.C., Roche H.M.: Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *Proc. Nutr. Soc.*, 2011; 70: 408-417
- [26] Hirosumi J., Tuncman G., Chang L., Görgün C.Z., Uysal K.T., Maeda K., Karin M., Hotamisligil G.S.: A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*, 2002; 420: 333-336
- [27] Holland W.L., Bikman B.T., Wang L.P., Yuguang G., Sargent K.M., Bulchand S., Knotts T.A., Shui G., Clegg D.J., Wenk M.R., Pagliassotti M.J., Scherer P.E., Summers S.A.: Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *J. Clin. Invest.*, 2011; 121: 1858-1870
- [28] Hotamisligil G.S.: Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006; 444: 860-867
- [29] Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M.: Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993; 259: 87-91
- [30] Hummasti S., Hotamisligil G.S.: Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and diabetes. *Circ. Res.*, 2010; 107: 579-591
- [31] Iwabu M., Yamauchi T., Okada-Iwabu M., Sato K., Nakagawa T., Funata M., Yamaguchi M., Namiki S., Nakayama R., Tabata M., Ogata H., Kubota N., Takamoto I., Hayashi Y.K., Yamauchi N. i wsp.: Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca²⁺ and AMPK/SIRT1. *Nature*, 2010; 464: 1313-1319
- [32] Kahn B.B., Flier J.S.: Obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2000; 106: 473-481
- [33] Kanda H., Tateya S., Tamori Y., Kotani K., Hiasa K., Kitazawa R., Kitazawa S., Miyachi H., Maeda S., Egashira K., Kasuga M.: MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 1494-1505
- [34] Kaser S., Kaser A., Sandhofer A., Ebenbichler C.F., Tilg H., Patsch J.R.: Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines *in vitro*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 309: 286-290
- [35] Kershaw E.E., Flier J.S.: Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 2548-2556
- [36] Kieffer T.J., Heller R.S., Habener J.F.: Leptin receptors expressed on pancreatic β -cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1996; 224: 522-527
- [37] Kiguchi N., Maeda T., Kobayashi Y., Fukazawa Y., Kishioka S.: Leptin enhances CC-chemokine ligand expression in cultured murine macrophage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009; 384: 311-315

- [38] Kim J.Y., van de Wall E., Laplante M., Azzara A., Trujillo M.E., Hofmann S.M., Schraw T., Durand J.L., Li H., Li G., Jelicks L.A., Mehler M.F., Hui D.Y., Deshaies Y., Shulman G.I., Schwartz G.J., Scherer P.E.: Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 2621-2637
- [39] Klöting N., Graham T.E., Berndt J., Kralisch S., Kovacs P., Wason C.J., Fasshauer M., Schön M.R., Stumvoll M., Blüher M., Kahn B.B.: Serum retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is a marker of intra-abdominal fat mass. *Cell Metab.*, 2007; 6: 79-87
- [40] Könner A.C., Brüning J.C.: Toll-like receptors: linking inflammation to metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2011; 22: 16-23
- [41] Laudes M.: Role of WNT signalling in the determination of human mesenchymal stem cells into preadipocytes. *J. Mol. Endocrinol.*, 2011; 46: R65-R72
- [42] Law I.K., Xu A., Lam K.S., Berger T., Mak T.W., Vanhoutte P.M., Liu J.T., Sweeney G., Zhou M., Yang B., Wang Y.: Lipocalin-2 deficiency attenuates insulin resistance associated with aging and obesity. *Diabetes*, 2010; 59: 872-882
- [43] Ley R.E., Bäckhed F., Turnbaugh P., Lozupone C.A., Knight R.D., Gordon J.I.: Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 11070-11075
- [44] Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I.: Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006; 444: 1022-1023
- [45] Lin Y., Berg A.H., Iyengar P., Lam T.K., Giacca A., Combs T.P., Rajala M.W., Du X., Rollman B., Li W., Hawkins M., Barzilai N., Rhodes C.J., Fantus I.G., Brownlee M., Scherer P.E.: The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 4617-4626
- [46] Liu J., Divoux A., Sun J., Zhang J., Clément K., Glickman J.N., Sukhova G.K., Wolters P.J., Du J., Gorgun C.Z., Doria A., Libby P., Blumberg R.S., Kahn B.B., Hotamisligil G.S., Shi G.P.: Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nat. Med.*, 2009; 15: 940-945
- [47] Liu L.S., Spelleken M., Röhrig K., Hauner H., Eckel J.: Tumor necrosis factor- α acutely inhibits insulin signaling in human adipocytes: implication of the p80 tumor necrosis factor receptor. *Diabetes*, 1998; 47: 515-522
- [48] Lord G.M., Matarese G., Howard J.K., Baker R.J., Bloom S.R., Lechler R.I.: Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*, 1998; 394: 897-901
- [49] Lukens J., Dixit V.D., Kanneganti T.D.: Inflammasome activation in obesity-related inflammatory diseases and autoimmunity. *Discov. Med.*, 2011; 12: 65-74
- [50] Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R.: Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 175-184
- [51] Maeda N., Shimomura I., Kishida K., Nishizawa H., Matsuda M., Nagaretani H., Furuyama N., Kondo H., Takahashi M., Arita Y., Komuro R., Ouchi N., Kihara S., Tochino Y., Okutomi K. i wsp.: Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat. Med.*, 2002; 8: 731-737
- [52] Majewska M., Szczepanik M.: The role of Toll-like receptors (TLR) in innate and adaptive immune responses and their function in immune response regulation. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 52-63
- [53] Martinon F., Chen X., Lee A.H., Glimcher L.H.: TLR activation of the transcription factor XBP1 regulates innate immune responses in macrophages. *Nat. Immunol.*, 2010; 11: 411-418
- [54] Martín-Romero C., Santos-Alvarez J., Goberna R., Sánchez-Margalec V.: Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. *Cell. Immunol.*, 2000; 199: 15-24
- [55] Maslowski K.M., Vieira A.T., Ng A., Kranich J., Sierro F., Yu D., Schilter H.C., Rolph M.S., Mackay F., Artis D., Xavier R.J., Teixeira M.M., Mackay C.R.: Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*, 2009; 461: 1282-1286
- [56] Murano I., Barbatelli G., Parisani V., Latini C., Muzzonigro G., Castellucci M., Cinti S.: Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J. Lipid Res.*, 2008; 49: 1562-1568
- [57] Netea M.G., Joosten L.A., Lewis E., Jensen D.R., Voshol P.J., Kullberg B.J., Tack C.J., van Krieken H., Kim S.H., Stalenhoef A.F., van de Loo F.A., Verschueren I., Pulawa L., Akira S., Eckel R.H. i wsp.: Deficiency of interleukin-18 in mice leads to hyperphagia, obesity and insulin resistance. *Nat. Med.*, 2006; 12: 650-656
- [58] Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M., Eto K., Yamashita H., Ohsugi M., Otsu M., Hara K., Ueki K., Sugiura S., Yoshimura K., Kadowaki T., Nagai R.: CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med.*, 2009; 15: 914-920
- [59] Odegaard J.I., Chawla A.: Alternative macrophage activation and metabolism. *Annu. Rev. Pathol.*, 2011; 6: 275-297
- [60] Odegaard J.I., Ricardo-Gonzalez R.R., Goforth M.H., Morel C.R., Subramanian V., Mukundan L., Red Eagle A., Vats D., Brombacher F., Ferrante A.W., Chawla A.: Macrophage-specific PPAR γ controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature*, 2007; 447: 1116-1120
- [61] Oh D.Y., Olefsky J.M.: Wnt fans the flames in obesity. *Science*, 2010; 329: 397-398
- [62] Ohashi K., Parker J.L., Ouchi N., Higuchi A., Vita J.A., Gokce N., Pedersen A.A., Kalthoff C., Tullin S., Sams A., Summer R., Walsh K.: Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 6153-6160
- [63] Oike Y., Tabata M.: Angiopoietin-like proteins – potential therapeutic targets for metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Circ. J.*, 2009; 73: 2192-2197
- [64] Oita R.C., Ferdinando D., Wilson S., Bunce C., Mazzatti D.J.: Visfatin induces oxidative stress in differentiated C2C12 myotubes in an Akt – and MAPK-independent, NF κ B-dependent manner. *Pflugers Arch.*, 2010; 459: 619-630
- [65] Olefsky J.M., Glass C.K.: Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu. Rev. Physiol.*, 2010; 72: 219-246
- [66] Olszanecka-Glinianowicz M., Zahorska-Markiewicz B.: Obesity as inflammatory disease. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 249-257
- [67] Ost A., Danielsson A., Lidén M., Eriksson U., Nystrom F.H., Strålfors P.: Retinol-binding protein-4 attenuates insulin-induced phosphorylation of IRS1 and ERK1/2 in primary human adipocytes. *FASEB J.*, 2007; 21: 3696-3704
- [68] Ouchi N., Higuchi A., Ohashi K., Oshima Y., Gokce N., Shibata R., Akasaki Y., Shimono A., Walsh K.: Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity. *Science*, 2010; 329: 454-457
- [69] Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Nakamura T., Nishida M., Kumada M., Okamoto Y., Ohashi K., Nagaretani H., Kishida K., Nishizawa H., Maeda N., Kobayashi H., Hiraoka H., Matsuzawa Y.: Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*, 2003; 107: 671-674
- [70] Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K.: Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011; 11: 85-97
- [71] Pacholczyk M., Ferenc T., Kowalski J.: The metabolic syndrome. Part II: its mechanisms of development and its complications. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 543-558
- [72] Park H., Li Z., Yang X.O., Chang S.H., Nurieva R., Wang Y.H., Wang Y., Hood L., Zhu Z., Tian Q., Dong C.: A distinct lineage of CD4 T cells

regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat. Immunol.*, 2005; 6: 1133-1141

- [73] Patel S.D., Rajala M.W., Rossetti L., Scherer P.E., Shapiro L.: Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science*, 2004; 304: 1154-1158
- [74] Perseghin G., Petersen K., Shulman G.I.: Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with inflammation. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2003; 27 (Suppl. 3): S6-S11
- [75] Pulendran B., Kumar P., Cutler C.W., Mohamadzadeh M., Van Dyke T., Banchereau J.: Lipopolysaccharides from distinct pathogens induce different classes of immune responses *in vivo*. *J. Immunol.*, 2001; 167: 5067-5076
- [76] Qatanani M., Szwegold N.R., Greaves D.R., Ahima R.S., Lazar M.A.: Macrophage-derived human resistin exacerbates adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *J. Clin. Invest.*, 2009; 119: 531-539
- [77] Rausch M.E., Weisberg S., Vardhana P., Tortoriello D.V.: Obesity in C57BL/6j mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *Int. J. Obes.*, 2008; 32: 451-463
- [78] Revollo J.R., Körner A., Mills K.F., Satoh A., Wang T., Garten A., Dasgupta B., Sasaki Y., Wolberger C., Townsend R.R., Milbrandt J., Kiess W., Imai S.I.: Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in β cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab.*, 2007; 6: 363-375
- [79] Rock K.L., Kono H.: The inflammatory response to cell death. *Annu. Rev. Pathol.*, 2008; 3: 99-126
- [80] Santos-Alvarez J., Goberna R., Sánchez-Margalet V.: Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell. Immunol.*, 1999; 194: 6-11
- [81] Saucillo D.C., Gerriets V.A., Sheng J., Rathmell J.C., Maciver N.J.: Leptin metabolically licenses T cells for activation to link nutrition and immunity. *J. Immunol.*, 2014; 192: 136-144
- [82] Senn J.J., Klover P.J., Nowak I.A., Zimmers T.A., Koniaris L.G., Furlanetto R.W., Mooney R.A.: Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 13740-13746
- [83] Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K., Tzameli I., Yin H., Flier J.S.: TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 3015-3025
- [84] Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B.: Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 1793-1801
- [85] Silswal N., Singh A.K., Aruna B., Mukhopadhyay S., Ghosh S., Ehtesham N.Z.: Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-12 in macrophages by NF- κ B-dependent pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 334: 1092-1101
- [86] Stephens J.M., Lee J., Pilch P.F.: Tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 971-976
- [87] Stepan C.M., Bailey S.T., Bhat S., Brown E.J., Banerjee R.R., Wright C.M., Patel H.R., Ahima R.S., Lazar M.A.: The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001; 409: 307-312
- [88] Stienstra R., Joosten L.A., Koenen T., van Tits B., van Diepen J.A., van den Berg S.A., Rensen P.C., Voshol P.J., Fantuzzi G., Hijmans A., Kersten S., Müller M., van den Berg W.B., van Rooijen N., Wabitsch M. i wsp.: The inflammasome-mediated caspase-1 activation controls adipocyte differentiation and insulin sensitivity. *Cell Metab.*, 2010; 12: 593-605
- [89] Stienstra R., Mandar S., Patsouris D., Maass C., Kersten S., Müller M.: Peroxisome proliferator-activated receptor α protects against obesity-induced hepatic inflammation. *Endocrinology*, 2007; 148: 2753-2763
- [90] Sugita H., Fujimoto M., Yasukawa T., Shimizu N., Sugita M., Yasuhara S., Martyn J.A., Kaneki M.: Inducible nitric-oxide synthase and NO donor induce insulin receptor substrate-1 degradation in skeletal muscle cells. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 14203-14211
- [91] Sun S., Ji Y., Kersten S., Qi L.: Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu. Rev. Nutr.*, 2012; 32: 261-286
- [92] Szanto A., Balint B.L., Nagy Z.S., Barta E., Dezso B., Pap A., Szeles L., Poliska S., Oros M., Evans R.M., Barak Y., Schwabe J., Nagy L.: STAT6 transcription factor is a facilitator of the nuclear receptor PPAR γ -regulated gene expression in macrophages and dendritic cells. *Immunology*, 2010; 33: 699-712
- [93] Tabata M., Kadamatsu T., Fukuhara S., Miyata K., Ito Y., Endo M., Urano T., Zhu H.J., Tsukano H., Tazume H., Kaikita K., Miyashita K., Iwakaki T., Shimabukuro M., Sakaguchi K. i wsp.: Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance. *Cell Metab.*, 2009; 10: 178-188
- [94] Takemura Y., Ouchi N., Shibata R., Aprahamian T., Kirber M.T., Summer R.S., Kihara S., Walsh K.: Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 375-386
- [95] Tamura Y., Sugimoto M., Murayama T., Ueda Y., Kanamori H., Ono K., Ariyasu H., Akamizu T., Kita T., Yokode M., Arai H.: Inhibition of CCR2 ameliorates insulin resistance and hepatic steatosis in db/db mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008; 28: 2195-2201
- [96] Tan H.W., Liu X., Bi X.P., Xing S.S., Li L., Gong H.P., Zhong M., Wang Z.H., Zhang Y., Zhang W.: IL-18 overexpression promotes vascular inflammation and remodeling in a rat model of metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, 2010; 208: 350-357
- [97] Tiemessen M.M., Jagger A.L., Evans H.G., van Herwijnen M.J., John S., Taams L.S.: CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 19446-19451
- [98] Tontonoz P., Spiegelman B.M.: Fat and beyond: the diverse biology of PPAR γ . *Annu. Rev. Biochem.*, 2008; 77: 289-312
- [99] Trayhurn P., Wang B., Wood I.S.: Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br. J. Nutr.*, 2008; 100: 227-235
- [100] Tschopp J., Schroder K.: NLRP3 inflammasome activation: the convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat. Rev. Immunol.*, 2010; 10: 210-215
- [101] Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I.: An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006; 444: 1027-1031
- [102] Ueki K., Kondo T., Kahn C.R.: Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Mol. Cell. Biol.*, 2004; 24: 5434-5446
- [103] Vandanmagsar B., Youm Y.H., Ravussin A., Galgani J.E., Stadler K., Mynatt R.L., Ravussin E., Stephens J.M., Dixit V.D.: The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat. Med.*, 2011; 17: 179-188
- [104] Verma S., Li S.H., Wang C.H., Fedak P.W., Li R.K., Weisel R.D., Mickle D.A.: Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*, 2003; 108: 736-740
- [105] Wang Y., Lam K.S., Kraegen E.W., Sweeney G., Zhang J., Tso A.W., Chow W.S., Wat N.M., Xu J.Y., Hoo R.L., Xu A.: Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clin. Chem.*, 2007; 53: 34-41
- [106] Winer D.A., Winer S., Shen L., Wadia P.P., Yantha J., Paltser G., Tsui H., Wu P., Davidson M.G., Alonso M.N., Leong H.X., Glassford A., Caimol M., Kenkel J.A., Tedder T.F. i wsp.: B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat. Med.*, 2011; 17: 610-617

[107] Winer S, Chan Y, Paltser G, Truong D, Tsui H, Bahrami J, Dorfman R, Wang Y, Zielenski J, Mastronardi F, Maezawa Y, Drucker D.J., Engleman E., Winer D., Dosch H.M.: Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat. Med.*, 2009; 15: 921-929

[108] Wu D., Molofsky A.B., Liang H.E., Ricardo-Gonzalez R.R., Jouihan H.A., Bando J.K., Chawla A., Locksley R.M.: Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*, 2011; 332: 243-247

[109] Xia S., Sha H., Yang L., Ji Y., Ostrand-Rosenberg S., Qi L.: Gr-1⁺ CD11b⁺ myeloid-derived suppressor cells suppress inflammation and promote insulin sensitivity in obesity. *J. Biol. Chem.*, 2011; 286: 23591-23599

[110] Yamaguchi N., Argueta J.G., Masuhiro Y., Kagishita M., Nonaka K., Saito T., Hanazawa S., Yamashita Y.: Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling. *FEBS Lett.*, 2005; 579: 6821-6826

[111] Yamauchi T., Nio Y., Maki T., Kobayashi M., Takazawa T., Iwabu M., Okada-Iwabu M., Kawamoto S., Kubota N., Kubota T., Ito Y., Kamon J., Tsuchida A., Kumagai K., Kozono H. i wsp.: Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat. Med.*, 2007; 13: 332-33

[112] Yan Q.W., Yang Q., Mody N., Graham T.E., Hsu C.H., Xu Z., Ho-ustis N.E., Kahn B.B., Rosen E.D.: The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance. *Diabetes*, 2007; 56: 2533-2540

[113] Yang Q., Graham T.E., Mody N., Preitner F., Peroni O.D., Zabolotny J.M., Kotani K., Quadro L., Kahn B.B.: Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, 2005; 436: 356-362

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.