

Monika Koziółek¹, Barbara Krzyżanowska-Świniarska², Tomasz Miazgowski², Krystyna Pilarska²

¹Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony w Szczecinie

²Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych PAM w Szczecinie

Czy przebyte zakażenie *Chlamydia pneumoniae* może odpowiadać za rozwój przewlekłego zapalenia w otyłości?

May prior *Chlamydia pneumoniae* infection may determine the development of chronic inflammation in obesity?

Endokrynologia, Otyłość, Zaburzenia Przemiany Materii 2006, tom 2, nr 4, s. 129-133

STRESZCZENIE

Otyłości towarzyszy łagodny, przewlekły stan zapalny o charakterze ogólnoustrojowym. Wiele dowodów wskazuje na to, że w otyłości same adipocyty wydzielają wiele bioaktywnych związków, w tym: białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), interleukina 6 (IL-6, *interleukin-6*), czynnik martwicy nowotworów (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), leptynę oraz adiponektynę, w związku z czym tkanka tłuszczowa bierze czynny udział w rozwoju odpowiedzi zapalnej. Spośród wielu hipotez próbujących wyjaśnić obecność przewlekłego, subklinicznego zapalenia w otyłości, mało uwagi poświęcono roli infekcji bakteryjnej w zapoczątkowaniu reakcji zapalnej i modulowaniu jej przebiegu. Czy wewnątrzkomórkowa bakteria *Chlamydia pneumoniae*, z którą wiąże się rozwój miażdżycy uważanej obecnie za chorobę zapalną naczyń, może być czynnikiem uruchamiającym kaskadę cytokinową w otyłości? Bakteria ta może zainfekować i przebywać w wielu typach komórek gospodarza (m.in. krążących monocytach, tkankowych makro-

fagach, komórkach śródbłonka). Jeśli układ odpornościowy człowieka nie jest w stanie wyeliminować *chlamydii*, zapalenie przechodzi w samopodtrzymujący się proces przewlekły. Istotną rolę odgrywają tu makrofagi naciekające tkankę tłuszczową i zwiększona synteza prozapalnych cytokin oraz CRP w komórkach tłuszczowych jako reakcja organizmu na przewlekłą stymulację antygenową.

Słowa kluczowe: otyłość, *Chlamydia pneumoniae*, wskaźniki zapalenia, makrofagi

ABSTRACT

Obesity is associated with a mild and chronic inflammatory process. There is increasing evidence that in obesity the adipocytes secrete numerous bioactive substances, such as CRP, IL-6, TNF- α , leptin and adiponectin. Thus, adipose tissue actively contributes in the development of inflammatory response. Among many theories elucidating subclinical, chronic inflammatory process in obesity, relatively less is known about possible bacterial infection in the initiation of this process and in modulation of its course. Does intracellular bacteria *Chlamydia pneumoniae*, associated with the progression of atherosclerosis which has been considered recently as a vascular inflammatory disease, might be a factor initiating the cytokine cascade in obesity? This bacterium may infect and live in number of the host cells (including circulating monocytes, tissue macrophages, or endothelial cells). If human immune system is unable to elimi-

Adres do korespondencji: dr med. Monika Koziółek
Katedra Endokrynologii, Chorób Metabolicznych,
Hypertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Klinika Endokrynologii,
Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych PAM
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
tel.: (0 91) 431 62 41; faks: (0 91) 431 62 43
Copyright © 2006 Via Medica
Nadesłano: 29.11.2006 Przyjęto do druku: 2.01.2007

nate *Chlamydia pneumoniae*, the inflammation progresses to a self-supporting chronic process, in which are essentially involved macrophages infiltrating fat tissue, increased synthesis of the pro-inflammatory cytokines, and C-reactive protein in

Otyłość coraz częściej uważa się za chorobę, w przebiegu której rozwija się łagodny, przewlekły stan zapalny o charakterze zarówno ogólnoustrojowym, jak i lokalnym — toczący się w tkance tłuszczowej. Przemawia za tym obecność zwiększonych stężeń wskaźników zapalenia, między innymi białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), oraz cytokin prozapalnych, takich jak: interleukina-6 (IL-6, *interleukin-6*), interleukina-1 (IL-1), interleukina-2 (IL-2), czynnik martwicy nowotworu typu alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) i interferon gamma (INF- γ , *interferon γ*) w surowicy osób otyłych [1–6]. Wymienione cząsteczki są ważnymi składnikami układu immunologicznego człowieka, a zwiększone ich stężenia w surowicy wskazują na aktywację tego układu w otyłości [7].

Podobne opinie dotyczą miażdżycy, którą obecnie uważa się za przewlekłą chorobę zapalną naczyń. Wśród wielu patogenów mogących wpływać na wystąpienie choroby niedokrwiennej serca, w strukturach blaszki miażdżycowej wykryto tylko *Chlamydia pneumoniae* i wirusa cytomegalii [8]. Ich rola w aktywacji reakcji immunologiczno-zapalnych oraz w przejściu zapalenia w samopodtrzymujący się proces przewlekły, wpływający na rozwój miażdżycy i powikłań z nią związanych, była przedmiotem licznych badań [8–11].

Wiele dowodów wskazuje na to, że w otyłości same adipocyty wydzielają szereg bioaktywnych związków (w tym działające prozapalnie cytokiny IL-6 i TNF- α), leptynę oraz mającą właściwości przeciwzapalne — adiponektynę [12–15]. Ponadto tkanka tłuszczowa jest źródłem białka C-reaktywnego, w związku z czym bierze ona czynny udział w rozwoju odpowiedzi zapalnej [16].

Nadal jednak nie ma jednoznacznej opinii, jakie czynniki inicjują proces zapalny. Czy podwyższone stężenia wskaźników zapalenia w surowicy osób otyłych zależą od zwiększonej liczby lub objętości adipocytów, czy też istnieją czynniki aktywujące komórki tłuszczowe do zwiększonego wydzielania cytokin?

Spośród wielu hipotez próbujących wyjaśnić obecność przewlekłego, łagodnego zapalenia w otyłości, stosunkowo mało uwagi poświęcono roli infekcji w zapoczątkowaniu reakcji zapalnej i modulowaniu jej przebiegu [7, 17, 18]. Wykazano już związki wirusów z patogenezą otyłości zarówno u zwierząt doświadczalnych, jak i u ludzi [19]. Nadal jednak w piśmiennictwie brakuje badań nad rolą infekcji bakteryjnej w rozwoju prze-

adipose cells as a reaction of the body for prolonged antigen stimulation.

Key words: obesity, *Chlamydia pneumoniae*, inflammatory markers, macrophages

wlekłych procesów immunologicznych u osób otyłych. Tylko dwie prace o wzajemnych zależnościach między infekcją bakteryjną a wskaźnikami stanu zapalnego u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego uwzględniają osoby z nadwagą i otyłością [4, 20]. Dotyczą one przede wszystkim zakażenia *Chlamydia pneumoniae*, które może być wstępnym ogniwem łańcucha reakcji prowadzących do rozwoju przewlekłej odpowiedzi immunologiczno-zapalnej i ewentualnych dalszych konsekwencji metabolicznych przewlekłego zapalenia, łącznie z rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego.

***Chlamydia pneumoniae* w rozwoju przewlekłego stanu zapalnego w otyłości**

Chlamydie to gram-ujemne bakterie wewnątrzkomórkowe. W przyrodzie występują dość powszechnie. Rodzaj *Chlamydiae* składa się z trzech gatunków patogennych dla ludzi: *C. psitaci*, *C. trachomatis* i *C. pneumoniae*. Ważną biologiczną cechą zakażenia *chlamydiami* jest równowaga, jaka często ustala się między organizmem gospodarza i pasożyta, a której wynikiem jest długotrwałe zakażenie, nieraz utrzymujące się przez całe życie gospodarza [21].

Chlamydia pneumoniae antygenowo dość wyraźnie różni się od pozostałych gatunków. Jest ściśle ludzkim czynnikiem patogennym przenoszonym z człowieka na człowieka [20]. Oprócz zapalenia płuc, zakażenie tą bakterią może przebiegać pod postacią zapalenia krtani, oskrzeli, ucha czy zatok obocznych nosa [22, 23]. Większość infekcji ma przebieg asymptotyczny bądź też pod postacią łagodnych objawów [24]. Zakażenia mogą przebiegać w postaci fal epidemicznych [22]. Rozpowszechnienie przeciwciał przeciw *C. pneumoniae* w surowicy rośnie wraz z wiekiem, a jej występowanie u osób starszych sięga 80% [20]. Obecność krążących przeciwciał przeciw *C. pneumoniae* u dorosłych jest zwykle wskaźnikiem reinfekcji bądź przewlekłej infekcji [25].

Chlamydia pneumoniae może zainfekować i przebywać w wielu typach komórek gospodarza, między innymi w makrofagach płucnych, krążących monocytach, komórkach mięśni gładkich naczyń i komórkach śródbłonka. Bakterie te wnikały do płuc, namnażają

się w leukocytach jednojądrzastych i drogą krwi z płuc przedostają się do różnych miejsc organizmu [23]. Obrona przed *chlamydiami* wymaga odmiennych mechanizmów niż odpowiedź humoralna, gdyż wewnątrzkomórkowo są one nie tylko niedostępne dla przeciwciał, ale również nie ulegają trawieniu. Zatem głównym typem odporności w zakażeniach wywołanych przez bytujące wewnątrzkomórkowo *chlamydie* jest odporność typu komórkowego, w której biorą udział zarówno limfocyty T CD4+ (antygeny różnicowania komórkowego [CD, *cluster of differentiation*]), jak i CD8+ [26]. Obladowane bakteriami makrofagi wytwarzają znaczne ilości IL-12, która jest główną cytokiną stymulującą limfocyty Th do różnicowania w Th1. Interleukina-12 jest także silnym bodźcem do syntezy INF- γ przez komórki NK (*natural killers*) i limfocyty T. Wzrost wytwarzania interferonu γ powoduje dalszą aktywację makrofagów, pozwalając na osiągnięcie optymalnego poziomu wydzielania IL-12. Obie te cytokiny (IL-12 i INF- γ) hamują generację limfocytów Th2, a stwarzają warunki do preferencyjnej stymulacji limfocytów Th1 w trakcie odpowiedzi antygenowo swoistej [26, 27]. Sfagocytowane antygeny bakteryjne są prezentowane w połączeniu z cząsteczkami głównego układu zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*) klasy II pomocniczym limfocytom T CD4+. Prowadzi to do dalszego wzrostu wytwarzania IL-12 i INF- γ , aktywacji makrofagów oraz komórek cytotoksycznych, a także zwiększenia wydzielania przeciwciał o izotopach ułatwiających immunofagocytozę. Jeśli białka wewnątrzkomórkowego drobnoustroju przedostaną się do cytoplazmy komórki gospodarza, mogą być prezentowane na jej powierzchni w połączeniu z cząsteczkami MHC klasy I limfocytom T cytotoksycznym CD8+ (LTc CD8+). Swoiste, zaktywowane LTc CD8+ spełniają dwojaką funkcję: zabijają zakażone komórki oraz wytwarzają INF- γ , aktywujący makrofagi w miejscu zakażenia [27].

Rozwój coraz bardziej wyrafinowanych metod niszczenia drobnoustrojów przez organizm gospodarza spowodował powstanie nie mniej złożonych mechanizmów ucieczki patogenów spod kontroli immunologicznej i możliwość wywoływania zakażeń przewlekłych. Jednym z takich mechanizmów jest zdolność przetrwania wewnątrz komórek żernych, co w przypadku *chlamydii* wiąże się ze zdolnością ciała siatkowatego (jedna z form w cyklu rozwojowym *C. pneumoniae*) do hamowania fuzji lizosomów z pęcherzykami fagocytarnymi, w których ono przebywa. Kolejnym prawdopodobnym mechanizmem obrony drobnoustroju wewnątrzkomórkowego przed układem odpornościowym jest inaktywacja składników dopełniacza. Lipopolisa-

charydy (LPS, *lipopolisaccharide*) bakterii Gram-ujemnych mogą wiązać składową C3b dopełniacza i zmieniać jej strukturę przestrzenną, przez co maleje powinowactwo C3b dopełniacza do czynnika B, a wynikiem tego jest zahamowanie aktywacji dopełniacza drogą alternatywną. Aktywacja układu dopełniacza drogą alternatywną ma znaczenie dla szybkiej odpowiedzi przeciw inwazji mikroorganizmów, zanim rozwinię się bardziej precyzyjna i skuteczna, lecz powolniejsza, swoista odpowiedź immunologiczna [28].

Jeśli układ odpornościowy człowieka nie jest w stanie wyeliminować *chlamydii*, zapalenie przechodzi w proces przewlekły. Dochodzi wówczas do przewlekłej stymulacji antygenowej, która pociąga za sobą aktywację i proliferację makrofagów, limfocytów, komórek śródbłonna i produkcję przez te komórki cytokin oraz czynników prozakrzepowych, wzrost ekspresji molekuł adhezyjnych na komórkach śródbłonna, a także wzrost ekspresji receptora CD14 na powierzchni makrofagów (receptor wiążący LPS) [26, 27, 29, 30].

W przeprowadzonym *in vitro* badaniu stwierdzono, że w ludzkich zainfekowanych *C. pneumoniae* monocytach bakteria ta jest aktywna metabolicznie [31]. Wskazuje to, że *C. pneumoniae* może brać udział w podtrzymywaniu lokalnej odpowiedzi zapalnej i immunologicznej przez zainfekowane monocyty. Co więcej, do krwi mogą przedostawać się lipopolisacharydy, które są głównym immunologicznie czynnym elementem strukturalnym ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych. Lipopolisacharydy działają nieswoiście aktywująco za pośrednictwem receptora CD14 na makrofagi, pobudzając je do syntezy cytokin prozapalnych, czynników wzrostowych oraz niektórych składników dopełniacza [30]. Lin i wsp. [32] w badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych zauważyli, że także adipocyty wykazują obecność receptorów dla lipopolisacharydów, co wskazywałoby, że infekcja *Chlamydia* może stymulować wydzielanie cytokin również z tkanki tłuszczowej.

Wobec powyższych doniesień nie można wykluczyć, że infekcja *Chlamydia pneumoniae* mogłaby być czynnikiem inicjującym powstanie odczynu zapalnego w otyłości, a jego przejście w samopodtrzymujący się przewlekły proces zapalny, wiąże się ze wzrostem stężenia syntetyzowanych, między innymi przez tkankę tłuszczową, prozapalnych cytokin i białek ostrej fazy jako reakcji organizmu na przewlekłą stymulację antygenową.

Jeżeli przewlekłe zakażenie *C. pneumoniae* może być czynnikiem wyzwalającym kaskadę cytokinową w otyłości, to cytokiny wydzielane przez aktywowane infekcją adipocyty i inne składowe tkanki tłuszczowej

(komórki śródbłonka, tkanki łącznej i nerwowej) mogłyby odpowiadać za napływ makrofagów do tej tkanki. Następnie makrofagi poprzez syntezę bioaktywnych związków wpływałyby na podtrzymanie reakcji zapalnej w tkance tłuszczowej osób otyłych [34–36].

Makrofagi i adipocyty w otyłości

Na ważną rolę makrofagów w tym procesie wskazują badania Weisberga i wsp. oraz Xu i wsp. [33, 34]. Cytowani autorzy w badaniach przeprowadzonych na myszach wykazali, że akumulacja makrofagów w tkance tłuszczowej jest wprost proporcjonalna do stopnia otyłości. Ponadto Weisberg i wsp., wykonując badania immunohistochemiczne ludzkiej podskórnej tkanki tłuszczowej, udowodnili, że nacieczenie przez makrofagi tkanki tłuszczowej jest charakterystyczne także dla otyłości u ludzi, a wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) i średnia wielkość adipocytów są znaczącymi wskaźnikami akumulacji makrofagów w tej tkance [33]. Zmiany wielkości adipocytów i ilości tkanki tłuszczowej przyczyniają się do modyfikacji parakrynej czynności adipocytów. Dojrzałe komórki tłuszczowe wydzielają TNF- α , który może stymulować preadipocyty do wytwarzania czynnika chemotaktycznego (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*), aktywującego i przyciągającego monocyty do miejsca zapalenia. Także komórki endotelialne wydzielają MCP-1

w odpowiedzi na cytokiny, dlatego też albo preadipocyty, albo komórki śródbłonka, poprzez syntezę MCP-1, mogą być odpowiedzialne za napływ makrofagów do tkanki tłuszczowej [34, 35]. Ponadto adipocyty, przez produkcję czynnika stymulującego powstawanie kolonii typu 1 (CSF-1), stwarzają dogodne mikrośrodowisko dla różnicowania monocytów i ich przeżycia jako dojrzałe makrofagi w tkance tłuszczowej [36]. Obecne w tkance tłuszczowej makrofagi wraz z adipocytami i innymi typami komórek mogą utrwalać błędny cykl napływu kolejnych makrofagów, wytwarzania prozapalnych cytokin, co może prowadzić do utrzymywania się procesu zapalnego w tej tkance. Te lokalnie rozgrywane się odczyny znajdują odzwierciedlenie w aktywacji wskaźników zapalnych w krążeniu systemowym.

Czy przedstawiony mechanizm rozwoju przewlekłego zapalenia dotyczy wszystkich otyłych zakażonych *C. pneumoniae*? Dotychczas w literaturze medycznej brakuje badań przeprowadzonych wśród osób otyłych, które pozwoliłyby odpowiedzieć na to pytanie. Być może rozwój przewlekłego zapalenia wiąże się ze szczególnym typem antygenu HLA, który wpływałby na modulację odpowiedzi immunologiczno-zapalnej na infekcję *C. pneumoniae*, jak to zaobserwowano u osób z homogennej populacji na Majorce z obecnością HLA-DRB3* 0202. U tych osób stwierdzono związek infekcji *Chlamydia pneumoniae* z rozwojem samoistnego nadciśnienia tętniczego [37].

P i ś m i e n n i c t w o

- Dielen F.M.H., van't Veer C., Schols A.M. i wsp.: Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. *Int. J. Obes.* 2001; 25: 1759–1766.
- Kern P.A., Saghizadeh M., Ong J.M. i wsp.: The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 2111–2119.
- Zahorska-Markiewicz B., Janowska J., Olszanecka-Glinianowicz M., Żurkowski A.: Serum concentrations of TNF- α and soluble TNF- α receptors in obesity. *Int. J. Obes.* 2000; 24: 1329–1335.
- Roytblat L., Rachinsky M., Fisher A. i wsp.: Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obes. Res.* 2000; 8 (9): 673–675.
- Yudkin J.S., Stehouwer C.D., Emeis J.J., Coppock S.W.: C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 972–978.
- Park H.S., Park J.Y., Yu R. i wsp.: Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005; 69 (1): 29–35.
- Marti A., Marcos A., Martnez J.A.: Obesity and immune function relationships. *Obes. Rev.* 2001; 2: 131–140.
- Filipiak K.J., Opolski G.: Patofizjologia ostrych zespołów wieńcowych. Odczyn zapalny jako przyczyna wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych. W: *Ostre zespoły wieńcowe*. Urban & Partner, Wrocław 2002; 14–21.
- Jastrzębski M., Czarnecka D., Rajzer M. i wsp.: Infekcja *Chlamydia pneumoniae* oraz wirusem cytomegalii a przebudowa naczyń i serca w samoistnym nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2005; 4: 266–275.
- Buja L.M.: Does atherosclerosis have an infectious etiology? *Circ.* 1996; 94: 872–873.
- Kazar J., Kovacova E., Koncova K. i wsp.: *Chlamydia pneumoniae* antibodies and markers of inflammation in patients with cardiovascular diseases. *Bratisl. Lek. Listy* 2005; 106 (11): 341–344.
- Fain J.N., Madan A.K., Hiler M.L.: Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145 (5): 2273–2282.
- Wajchenberg B.L.: Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr. Rev.* 2000; 21: 697–738.
- Maeda K., Okubo K., Shimomura I. i wsp.: cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 221: 286–289.
- Chandran M., Phillips S.A., Ciaraldi T., Henry R.R.: Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442–2450.
- Ouchi N., Kihara S., Funahashi T. i wsp.: Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circ.* 2003; 107: 671–674.
- Calder P.C., Grimble R.F.: Polyunsaturated fatty acids, inflammation and

- immunity. Eur. J. Clin. Nutr. 2002; 56 (3): 14–19.
18. Black P.H.: The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. Brain Behav. Immun. 2003; 5: 350–364.
 19. Krzyżanowska-Swiniarska B., Koziółek M., Gordziejczyk-Łabuda J., Kulig G.: Czynniki infekcyjne w patogenezie otyłości. Pol. Arch. Med. Wew. 2005; 3 (3): 296–301.
 20. Blanc P., Corsi A.M., Gabbuti A.: Chlamydia pneumoniae seropositivity and cardiovascular risk factors: The INCHIANTI Study. JAGS 2004; 52: 1626–1631.
 21. Jawetz J.L., Melnik J.L., Adelberg E.A.: Chlamydie. W: Przegląd mikrobiologii lekarskiej. wyd. II popr., PZWL, Warszawa 1991; 442–453.
 22. Dziubek Z.: Inne choroby bakteryjne. Chlamydiozy. W: Choroby zakaźne i pasożytnicze. wyd. II, PZWL, Warszawa 2000; 171–175.
 23. Zaremba M.L., Borowski J.: Bakteriologia lekarska. W: Mikrobiologia lekarska. wyd. III, PZWL, Warszawa 2001; 342–348.
 24. Manos J., Bence V., Sanders J.: Bakterie wewnątrzkomórkowe: Chlamydiae, Rickettsiaceae i Bartonellaceae. W: Heczko P.B. (red.). Mikrobiologia i choroby zakaźne. wyd. I pol., Urban & Partner, Wrocław 2000; 221–227.
 25. Grayston J.T.: Background and current knowledge of Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. J. Infect. Dis. 2000; 181: S402–S410.
 26. Ptak W., Ptak M.: Odporność swoista w zakażeniach bakteryjnych. W: Podstawy immunologii. wyd. I, Wyd. Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 1999; 273–287.
 27. Gaciong Z.: Odporność przeciwzakaźna. Odporność przeciwzakaźna w zakażeniach bakteryjnych. W: Jakóbiśiak M. (red.). Immunologia. PWN, Warszawa 1998; 400–403.
 28. Gaciong Z.: Odporność przeciwzakaźna. Mechanizmy obrony drobnoustrojów przed układem odpornościowym. W: Jakóbiśiak M. (red.). Immunologia. PWN, Warszawa 1998; 413–418.
 29. Fryer R.H., Schwobe E.P., Woods M.L. i wsp.: Chlamydia species infect human vascular endothelial cells and induce procoagulant activity. J. Investig. Med. 1997; 45: 168–174.
 30. Lasek W., Gaciong Z., Górecki D.: Immunomodulacja. Immunostymulatory bakteryjne i izolowane z grzybów. Lipopolisacharydy. W: Jakóbiśiak M. (red.). Immunologia. PWN, Warszawa 1998; 566–567.
 31. Airene S., Surcel H.M., Alakarppa H. i wsp.: Chlamydia pneumoniae infection in human monocytes. Infect. Immun. 1999; 67 (3): 1445–1449.
 32. Lin Y., Lee H., Berg A.H. i wsp.: The lipopolysaccharide-activated toll-like receptor (TLR)-4 induces synthesis of the closely related receptor TLR-2 in adipocytes. J. Biol. Chem. 2000; 275: 24 255–24 263.
 33. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. i wsp.: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J. Clin. Invest. 2003; 112: 1796–1808.
 34. Xu H., Barnes G.T., Yang Q. i wsp.: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. J. Clin. Invest. 2003; 112 (12): 1821–1830.
 35. Fain J.N. and Madan A.K.: Regulation of monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) release by explants of human visceral adipose tissue. Int. J. Obes. 2005; 29 (11): 1299–1307.
 36. Levine J.A., Jensen M.D., Eberhardt N.L., O'Brien T.: Adipocyte macrophage colony-stimulating factor is a mediator of adipose tissue growth. J. Clin. Invest. 1998; 101: 1557–1564.
 37. Zabay J.M., Marco J., Soler J. i wsp.: Association of HLA-DRB3*0202 and serum IgG antibodies to Chlamydia pneumoniae with essential hypertension in a highly homogeneous population from Majorca (Balearic Islands, Spain). J. Hum. Hyper. 2005; 19: 615–622.