

Ida Kinalska, Anna Popławska-Kita, Beata Telejko, Maciej Kinalski, Anna Zonenberg

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku

Otyłość a zaburzenia przemiany węglowodanowej

Obesity and carbohydrate metabolism

Endokrynologia, Otyłość, Zaburzenia Przemiany Materii 2006, tom 2, nr 3, s. 94–101

STRESZCZENIE

Autorzy artykułu przedstawili problem narastającej otyłości i zachorowań na cukrzycę typu 2 w końcu XX i na początku XXI wieku. W niniejszej pracy omówiono przyczyny otyłości, wpływ czynników genetycznych i środowiskowych oraz podkreślono rolę centralnej otyłości w rozwoju cukrzycy i choroby niedokrwiennej serca.

Słowa kluczowe: cukrzyca, otyłość, insulina

ABSTRACT

We evaluate the global epidemic of obesity and type 2 diabetes mellitus in the 20th and the early 21 century. We take into the consideration the genetic and environmental factors and their role in the developing of obesity. We underline the role of central obesity in the pathogenesis of type 2 diabetes and coronary heart disease.

Key words: diabetes mellitus, obesity, insulin

Definicja i klasyfikacja otyłości

Nadwaga i otyłość są powszechnie rozpoznawane na podstawie wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*). Wskaźnik ten jest ilorazem masy ciała wyrażonej

w kilogramach przez wzrost wyrażony w metrach do kwadratu. Omawiany wskaźnik koreluje z całkowitą zawartością tłuszczu w organizmie u osób dorosłych, nie określa jednak dystrybucji tkanki tłuszczowej. Uważa się, że prawidłowy BMI nie powinien przekraczać 25 kg/m². On nadwadze świadczy BMI w granicach 25–30 kg/m², a o otyłości, gdy jest wyższy niż 30 kg/m² (tab. 1).

Według klinicysty bardzo istotne jest również rozmieszczenie tkanki tłuszczowej. Na otyłość centralną zwrócono uwagę już we wczesnych latach 50., kiedy Morris i wsp. [1] opisali wzrost śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca u kierowców autobusów w Londynie, którzy odznaczali się większym obwodem talii w porównaniu z konduktorami, którzy byli bardziej ruchliwi i mieli szczuplejszą talię. W 1956 roku zasugerowano, że androidalny (męski) typ otyłości ściśle wiąże się z cukrzycą typu 2 oraz miażdżycą [2]. Od tego czasu pojawiło się wiele badań sugerujących, że brzuszna tkanka tłuszczowa jest najbardziej wiarygodnym czynnikiem zwiastującym wystąpienie zespołu metabolicznego ze wszystkimi jego składowymi. W tej sytuacji stwierdzono, że samo BMI nie wystarcza by określić rodzaj otyłości. Wprowadzono więc wskaźnik talia-biodra (WHR, *waist to hip ratio*). Wzrost wskaźnika WHR ściśle wiąże się z występowaniem choroby niedokrwiennej serca u mężczyzn [3], a także stanowi silny predyktor choroby wieńcowej u kobiet [4].

Adres do korespondencji: prof dr hab. med. Ida Kinalska
Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej w Białymstoku
ul. M. Curie-Skłodowskiej 24a, 15–276 Białystok
tel. 085 746 82 39
e-mail: idakinal@op.pl
Copyright © 2006 Via Medica
Nadesłano: 17.11.2006 Przyjęto do druku: 22.12.2006

Tabela 1. Klasyfikacja otyłości w zależności od wskaźnika masy ciała i obwodu talii

Stopień otyłości	BMI [kg/m ²]	Ryzyko powikłań metabolicznych
Norma	18,5–24,9	Niewielkie
Nadwaga	25,0–29,9	Nieznacznie podwyższone
Otyłość I°	30,0–34,9	Podwyższone
Otyłość II°	35,0–39,9	Poważne
Otyłość III°	> 40	Bardzo poważne

Stopień otyłości	Talia [cm] kobiety	Talia [cm] mężczyźni	Ryzyko powikłań metabolicznych
Norma	< 80	< 94	Niewielkie
Nadwaga	80–88	94–102	Nieznacznie podwyższone
Otyłość	> 89	> 102	Podwyższone

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

Obecnie diagnostykę otyłości centralnej jeszcze bardziej uproszczono. Wprowadzono nowy wskaźnik, a mianowicie obwód talii. W badaniach epidemiologicznych wykazano, że obwód talii koreluje istotnie z odpowiednimi zakresami BMI i dlatego wykorzystuje się go do klasyfikacji otyłości i kontroli efektów odchudzania. Ryzyko metabolicznych powikłań otyłości jest minimalne, gdy obwód talii u kobiet wynosi poniżej 80 cm, a u mężczyzn poniżej 94 cm. Przy większych obwodach talii odpowiadających nadwadze (kobiety 80–88 cm, mężczyźni 94–102 cm) i otyłości (kobiety > 88 cm, mężczyźni > 102 cm) ryzyko powikłań metabolicznych wzrasta proporcjonalnie do obwodu talii.

Pomiar tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała można wykonać metodą bioimpedancji, zaś wydatek energetyczny można ocenić metodą kalorymetrii pośredniej. Jednak, o ile metoda bioimpedancji elektrycznej znalazła zastosowanie praktyczne w ośrodkach zajmujących się diagnostyką i leczeniem otyłości, o tyle inne metody stosuje się jedynie w badaniach naukowych.

Epidemiologia otyłości i cukrzycy typu 2

W ostatnich latach liczba osób z otyłością i nadwagą dramatycznie wzrosła i spowodowała wystąpienie w krajach rozwiniętych zjawiska, które można określić mianem epidemii [5]. W europejskim badaniu MONICA wykazano, że kryterium otyłości osiągnęło aż 22% kobiet i 15% mężczyzn, kryterium nadwagi spełniała zaś ponad połowa ludności Europy [6]. W opublikowanym niedawno polskim badaniu POL-MONICA BIS, przeprowadzonym wśród ludności zamieszkującej prawobrzeżną Warszawę i byłe województwo tarnobrzeskie, wykazano otyłość u porównywalnej dla całej Eu-

ropy liczby kobiet i mężczyzn, z tym, że w Warszawie otyłości i nadwagi było znacznie więcej niż w regionie tarnobrzeskim [7].

Gorsza sytuacja występuje w Ameryce Północnej. W przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych w latach 1988–1994 badaniach *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) udowodniono, że problem otyłości dotyczy znacznie większej liczby mieszkańców, kryterium otyłości spełniało bowiem 25% kobiet i 20% mężczyzn, z tym, że ogromnym problemem u około 5,1% populacji okazała się otyłość ołbrzymia (BMI > 40 kg/m²) [8]. Według najnowszych badań opublikowanych w 2004 roku w Stanach Zjednoczonych ponad 67% populacji ma nadwagę, a ponad 30% osób jest otyłych [8, 9]. Osoby te, oprócz otyłości, mają często również inne elementy zespołu metabolicznego. W związku z tym należy przyjąć, że u ponad 2/3 społeczeństwa wzrasta ryzyko przewlekłych chorób metabolicznych [9].

Najpoważniejszą konsekwencją otyłości jest cukrzyca typu 2. Liczba chorych na cukrzycę typu 2 na świecie także rośnie w alarmującym tempie. Przewidywana liczba pacjentów na świecie w 2010 roku według *International Diabetes Institute* w Melbourne wyniesie 215,6 mln. Prognozuje się, że w latach 1994–2010 zwiększenie liczby chorych na cukrzycę wyniesie ponad 200%. Oczywiście wiąże się to z otyłością i można już mówić o światowej epidemii cukrzycy, która dociera także do Polski [10].

Otyłość wśród dzieci i młodzieży

Stały wzrost liczby otyłych dzieci budzi największy niepokój na świecie. W Stanach Zjednoczonych około 15% dzieci w wieku 6–19 lat ma nadwagę, a wśród nastoletnich Afroamerykanów nawet 23,6%. Odsetek

ten jest wyższy o 4% niż w badaniu przeprowadzonym przed 6 laty. Podobny przyrost zanotowano także w krajach europejskich [11].

Dowiedziano, że na rozwój otyłości ogromny wpływ ma życie w łonie matki (życie płodowe), okres niemowlęcy i wczesne dzieciństwo [11]. Tylko w tym czasie występuje różnicowanie i rozwój komórek tłuszczowych. Ogromną rolę w przyszłym życiu człowieka odgrywa masa urodzeniowa dziecka. Wykazano, że noworodki z niską masą ciała są szczególnie podatne na gromadzenie nadmiaru tłuszczu w życiu dorosłym, a szczególnie na rozwój tak zwanej otyłości centralnej. Nawet gdy BMI jest kontrolowany, to urodzeniowa masa ciała jest odwrotnie proporcjonalna do insulinooporności, częstości występowania choroby niedokrwiennej serca, a także ryzyka udaru mózgu, nadciśnienia tętniczego, a przede wszystkim cukrzycy typu 2 [11].

Natomiast dziecko o dużej masie urodzeniowej charakteryzuje się lepszą proporcją tkanki tłuszczowej (tłuszczu całkowitego) do tkanki beztłuszczowej. To także wiąże się z wysokim BMI w życiu dorosłym, ale daje mniejsze zagrożenie chorobami metabolicznymi.

Bardzo istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób metabolicznych jest przyrost masy ciała u dziecka w 1. roku życia.

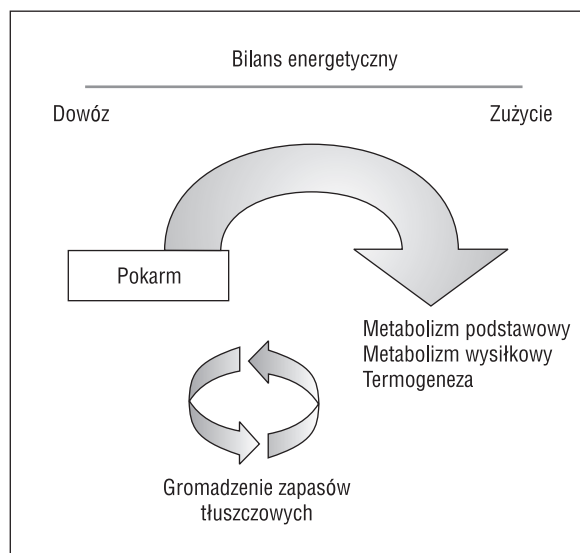
Przyczyny rozwoju otyłości i nadwagi

Otyłość jest uwarunkowana wieloma czynnikami metabolicznymi, endokrynologicznymi, genetycznymi, środowiskowymi, a także psychologicznymi i behawioralnymi.

Prawidłowa równowaga energetyczna człowieka zależy od właściwego zbilansowania poboru energii z jej wydatkowaniem. Jeśli pobór energii jest większy niż jej wydatek, to tłuszcz zaczyna się gromadzić w ustroju (ryc. 1). W piśmiennictwie zgromadzono dostateczną liczbę dowodów potwierdzających, że to właśnie czynniki środowiskowe i tak zwany „zachodni styl życia” odgrywają najważniejszą rolę w rozwoju otyłości.

W bilansie energetycznym dostarczenie energii w postaci spożywanego pokarmu jest zużytkowany na podstawową przemianę materii, aktywność fizyczną i proces termogenezy. W całkowitym dobowym wydatku energii wynoszącym około 1700–2000 kcal wydatek energii związany z codzienną aktywnością ruchową wynosi 15–30%; 10% wykorzystuje się na termogenezę poposiłkową, a około 60–74% przypada na spoczynkową przemianę materii. Udział aktywności ruchowej w bilansie energetycznym jest zatem niewielki.

Otyłość wtórna występuje natomiast w niektórych chorobach endokrynologicznych, chorobach organicz-



Rycina 1. Bilans energetyczny ustroju według prof. B. Zahorskiej-Markiewicz

nych podwzgórza, w zespołach uwarunkowanych genetycznie i wymaga odrębnej diagnostyki i specjalistycznego leczenia. Otyłość występuje też z powodów jatrogennych po stosowaniu leków, takich jak: neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne i przeciwpadaczkowe, uspakajające, hormony steroidowe, beta-adrenergiczne, a także leki przeciwcukrzycowe — insulina oraz niektóre pochodne sulfonilomocznika.

Rola tkanki tłuszczowej w ustroju

Dzięki postępowi wiedzy w ciągu ostatnich 20–30 lat wiadomo, że tkanka tłuszczowa jest nie tylko zwykłym magazynem energii. Przez wiele lat uważano, że tłuszcz zgromadzony w organizmie w postaci triglicerydów można mobilizować w okresie niedoboru pożywienia. U dorosłego człowieka procentowa zawartość tkanki tłuszczowej wynosi 17–23%. Zgromadzona w niej energia przy prawidłowym BMI oraz przy zapotrzebowaniu kalorycznym około 2000 kcal/dziennie powinna pozwolić przetrwać człowiekowi około 2 miesiące bez dostarczania energii. Niewątpliwie jest to potężny magazyn energii [12].

Obecnie wiadomo jednak, że tkanka tłuszczowa to nie tylko zwykły magazyn energii, ale też aktywny uczestnik i modulator nie tylko własnego metabolizmu, ale przede wszystkim kluczowy czynnik biorący udział w metabolizmie energetycznym ważnych dla życia narządów, takich jak mózg, mięśnie (mięsień sercowy) i wątroba [13].

Adipocyty (komórki tłuszczowe) wpływają regulując przez 2 interaktywne mechanizmy:

- tkanka tłuszczowa spełnia rolę gruczołu wydzielania wewnętrznego, syntezując i uwalniając wiele endopeptydów regulujących metabolizm [14];
- jądrowy receptor i czynnik transkrypcyjny (PPAR-gamma, *peroxisome proliferator activated receptor gamma*) — który aktywuje kaskadę molekularnych następstw, definiujących masę tkanki tłuszczowej i regulujących magazynowanie tłuszczów i węglowodanów [15].

Tkanka tłuszczowa jako gruczoł wydzielania wewnętrznego

Tkanka tłuszczowa odgrywa ogromną rolę w procesach metabolicznych. Wydziela wiele substancji o kluczowym znaczeniu dla prawidłowego funkcjonowania odległych narządów i tkanek. Jest niezbędna w procesie pokwitania i zachowania płodności.

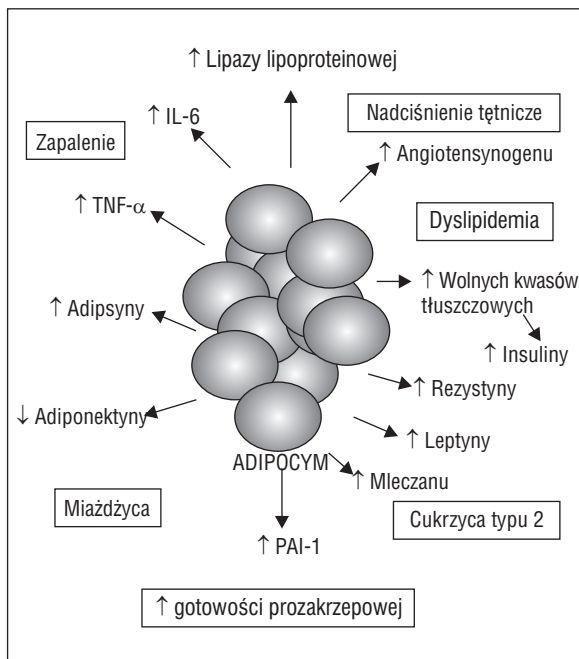
Substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową spełniają różne funkcje:

- leptyna, adiponektyna, angiotensynogen, rezystyna, estrogeny — endokrynną [16, 17];
- czynnik martwicy guzów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), PPAR-gamma, interleukina 6 (IL-6, *interleukin 6*), insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1, *insulin growth factor*), białka rozkojarzające proces oksydacyjnej fosforylacji (UCPs) — parakrynną;
- lipaza lipoproteinowa (LPL, *lipoprotein lipase*), białko pobudzające acylację (ASP, *acylation-stimulating protein*), adipsyna — regulują metabolizm triglicerydów;
- inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*) wpływa na procesy krzepnięcia;
- wolne kwasy tłuszczowe (FFA, *free fat acids*) [18] (ryc. 2).

Te liczne substancje biorące udział w utrzymaniu równowagi energetycznej u ludzi świadczą o kompleksowym powiązaniu wielu mechanizmów, od leptyny poczynając, a kończąc na działaniu cytokin i wolnych kwasów tłuszczowych.

Tkanka tłuszczowa wykazuje ekspresję wielu receptorów o podstawowym znaczeniu dla procesów wzrostu i różnicowania adipocytów i ich metabolizmu. Są to receptory dla hormonów i cytokin, receptory układu adrenergicznego umożliwiające kontrolę procesu lipolizy, receptory dla lipoprotein oraz receptory jądrowe: PPAR γ , estrogenowe, androgenowe oraz receptory dla glikokortykoidów i witaminy D₃ [19].

Procesy te są pod kontrolą licznych genów między innymi regulujących działanie lipazy lipoproteinowej, transport kwasów tłuszczowych i syntezę acetylo-CoA.



Rycina 2. Tkanka tłuszczowa jako gruczoł wydzielania wewnętrznego; IL-6 (*interleukine-6*) — interleukina 6; TNF α (*tumor necrosis factor α*) — czynnik martwicy guzów α ; PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*) — inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu-1

Kwasy tłuszczowe, prostaglandyny i ich pochodne wykazują naturalne powinowactwo do receptorów PPAR γ , zaś tiazolidinediony (leki) są ich syntetycznymi ligandami.

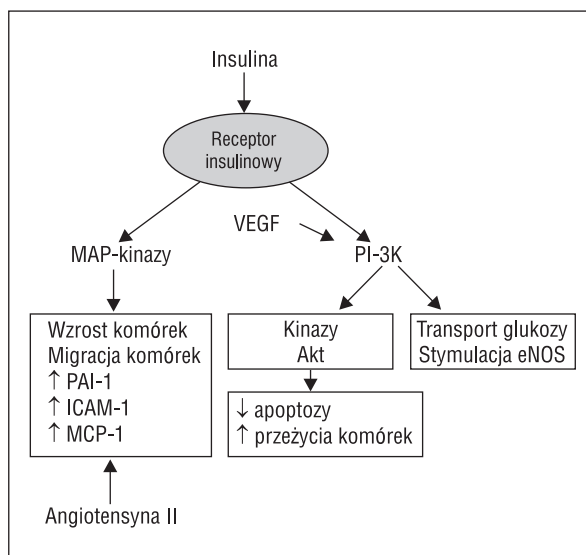
W cukrzycy typu 2 tiazolidinediony obniżają stężenie glukozy we krwi i zwiększają wrażliwość na insulinę poprzez różnicowanie adipocytów i wpływ na depozyty tłuszczowe. Duże, odporne na insulinę adipocyty zmieniają się w małe — bardziej wrażliwe na insulinę. Zmienia się też dystrybucja tkanki tłuszczowej z trzewnej do obwodowej [20].

Insulinooporność: mechanizm i mediatory

Otyłość wisceralna łączy się z ogromną liczbą czynników ryzyka miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca, które w sumie tworzą zespół metaboliczny, zaś u podstawy tych wszystkich zaburzeń wydaje się leżeć insulinooporność [21].

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się jednak endo- i parakrynną funkcji adipocytów. Ponadto metaboliczne zaburzenia związane z insulinoopornością nasilają w naczyniach krwionośnych proliferację, stan zapalny i promują tworzenie płytek miażdżycowych przez 2 podstawowe mechanizmy:

- fosfatydylinozytolo-3-kinazę (PI-3K) związaną z me-



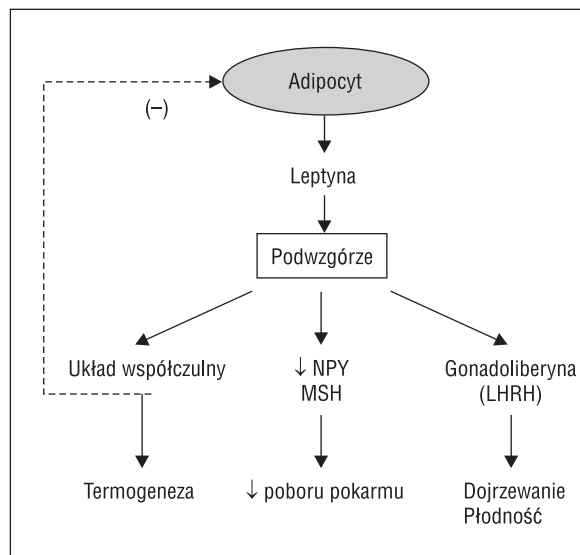
Rycina 3. Efekty stymulacji PI3-kinazy i kinaz MAP przez insulinę; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu; PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*) — inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu-1; ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*) — rozpuszczalna forma białka adhezyjnego; MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) — białko chemotaktyczne monocytów

tabolizmem zależnym od insuliny. Jej rola to transport glukozy, synteza glikogenu i metabolizm lipidów. Szlak ten odgrywa ważną rolę w procesach przeciwzapalnych i uwalnianiu tlenu azotu (NO, *nitric oxide*), prowadząc do rozszerzenia naczyń; — kinazy proteinowe aktywowane mitogenem (MAP-kinazy) związane ze wzrostem komórek i procesami proliferacji oraz uwalniania endoteliny-1, co w efekcie powoduje skurcz naczyń (ryc. 3).

W stanie insulinooporności szlak związany z PI-3K jest zahamowany, podczas gdy szlak MAP-kinaz działa normalnie, prowadząc do namnażania komórek, nasilając stan zapalny i promując tworzenie blaszek miażdżycowych [22].

W rozwoju insulinooporności dużą rolę odgrywają substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową. Do substancji tych należą: leptyna, TNF- α , IL-6, rezystyna, adiponektyna, a przede wszystkim produkt lipolizy — wolne kwasy tłuszczowe (FFA) i wiele innych [23].

Leptyna jest produktem genu ob wydzielanym przez adipocyty. Hormon ten działając ośrodkowo przez podwzgórze, hamuje apetyt, zmniejsza pobór energii i reguluje równowagę energetyczną. Leptyna zwiększa aktywność układu współczulnego, co powoduje także zwiększenie wydatkowania energii na termogenezę, prowadząc do zmniejszenia masy ciała. Głównym zadaniem leptyny to informowanie ośrodkowego układu nerwowego o ilości tłuszczu w ustroju, co umożliwia dostosowanie żywienia i metabolizmu do



Rycina 4. Efekty biologiczne leptyny; NPY (*neuropeptide Y*) — neuropeptyd Y; MSH (*melanocyte-stimulating hormone*) — hormon melanotropowy; LHRH (*lutinizing hormone-releasing hormone*) — hormon uwalniający hormon luteinizujący

potrzeb energetycznych organizmu (ryc. 4).

Bilans energetyczny i pobór pokarmu jest regulowany na poziomie podwzgórza przez liczne neuroprzekazniki, które powodują zmniejszenie lub zwiększenie poboru pokarmu. Neuropeptyd Y (NPY) zwiększa łaknienie na pokarmy słodkie, natomiast apetyt na pokarmy tłuste przypisuje się galaninie. Serotonina zwiększa poczucie sytości, co wykorzystuje się w leczeniu otyłości (leki anorektyczne). Z kolei grelina jest peptydem produkowanym w żołądku na czczo i zwiększającym łaknienie, natomiast w jelitach po przedostaniu się do nich pokarmu nasila sekrecję cholecystokininy i peptydu YY, które hamują apetyt.

Rola czynników genetycznych w patogenezie otyłości

Dotychczas nie znaleziono genu odpowiedzialnego za otyłość. Zidentyfikowano rzadkie zespoły genetyczne związane fenotypowo z otyłością, jednak najczęściej przyczyną otyłości nie jest defekt pojedynczego genu, lecz mutacja dotycząca prawdopodobnie zespołu różnych genów. Do genów predysponujących do otyłości należą między innymi geny receptora leptyny, receptora adrenergicznego beta-3, białek rozpręgujących, receptora insulinowego i wiele innych.

Istotną rolę w patogenezie otyłości przypisuje się ostatnio genowi PPAR γ . Gen kodujący ten receptor jest zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 3

(3p25). Receptor PPAR γ wydaje się odgrywać centralną rolę w procesach metabolizmu lipidów i równowagi energetycznej oraz wrażliwości na insulinę. Do tej pory znaleziono 4 mutacje tego genu, lecz tylko jedna występuje częściej (pro-12-ala), ma znaczenie praktyczne i prawdopodobnie wiąże się ze skłonnością do otyłości [24, 25].

W poszukiwaniu genów-kandydatów badano liczne inne defekty monogenowe. Wykazano związek insulinooporności, nadwagi i cukrzycy typu 2 z genem kalpainy 10, kodującym Ca-zależną proteazę. Na podstawie badań całego genomu opisano region wykazujący związek z cukrzycą typu 2 dla populacji amerykańskiej, niemieckiej i fińskiej. W ośrodku krakowskim zidentyfikowano też kombinację haplotypu mającą związek z predyspozycją do cukrzycy typu 2 dla populacji polskiej [26].

Defekty monogenowe wiążące się z otyłością odnoszą się najczęściej do funkcji receptora insulinowego, występują relatywnie rzadko i towarzyszą innym defektom fenotypowym dziedziczonym w sposób dominujący lub recesywny [27].

Nowe dane wskazują, że obecność polimorfizmu promotora genu TNF- α (G308A) i IL-6 (c-124G) u osób otyłych z upośledzoną tolerancją glukozy zwiększają 2-krotnie ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 w porównaniu z innymi genotypami. Mutacja promotora TNF- α AG 308A wiąże się ze zwiększonym stężeniem TNF- α w surowicy, zaś mutacja C 124G promotora IL-6 zwiększa ryzyko insulinooporności [28].

Najczęściej genetyczne predyspozycje wykazują efekt plejotropowy i warunkują jednocześnie rozwój otyłości, insulinooporności, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy. Jednak końcowy efekt działania genów zależy od ich współdziałania z czynnikami środowiskowymi.

Występowanie otyłości obejmuje cały świat, stając coraz większy problem medyczny, ekonomiczny i socjologiczny. Walka z tym problemem jest trudna, ponieważ przyczyny otyłości nie są jasno zdefiniowane i niedostatecznie zrozumiane. Zgromadzono jednak wiele dowodów świadczących o genetycznym uwarunkowaniu nawyków żywieniowych i tendencji do spożywania większej lub mniejszej porcji energii oraz o możliwych interakcjach między czynnikami genetycznymi a środowiskowymi, które mogą rzucać nowe światło na temat patogenezy otyłości i jej metabolicznych powikłań.

Genetyczne uwarunkowania sposobu odżywiania i ich relacja do otyłości mają ogromne znaczenie. Odpowiednio zbilansowana dieta warunkuje zdrowie i prawidłowy styl życia. Nawyki żywieniowe wśród popula-

cji na świecie wykazują duże zróżnicowanie. Fakt ten nie jest dostatecznie doceniany, choć ma ogromne znaczenie dla występowania otyłości i jej powikłań.

Tymczasem coraz więcej doniesień sugeruje, że genetyczne różnice wśród ludzi są przyczyną preferencji określonych pokarmów i sposobu odżywiania się [29]. Istnieje również korelacja między genami warunkującymi nawyki żywieniowe, a to z kolei wpływa na metabolizm ustroju i predyspozycje do gromadzenia tłuszczu. Liczne badania epidemiologiczne wskazują na istotny pozytywny związek między tłuszczem zawartym w diecie a masą ciała [30].

Powikłania otyłości

Cukrzyca i otyłość jako problem społeczny są w Polsce wciąż niedostatecznie zauważone. Długotrwały charakter tych chorób i związane z nimi powikłania wymagają od chorego, jego rodziny, a także lekarzy i innych osób zajmujących się edukacją oraz instytucji ochrony zdrowia odpowiednio ukierunkowanych działań. W większości krajów rozwiniętych zwalczanie otyłości i jej powikłań jest ważnym problemem ogólnospołecznym, regulowanym przez osobne akty prawne i wspomagany przez osobne budżety, organizacje i programy o ogólnonarodowym charakterze, popieranym przez całe społeczeństwo.

Wiadomo powszechnie, że otyłość stanowi zagrożenie dla zdrowia i życia. Najpoważniejsze zagrożenia dla osób otyłych to cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, a także miażdżyca i choroba niedokrwienności serca.

U osób z otyłością i nadwagą częściej niż w populacji ogólnej występują również różnego rodzaju nowotwory: rak sutka, endometrium, gruczołu krokowego oraz jelita grubego. Związek raka sutka i raka endometrium z otyłością potwierdzono w wielu badaniach klinicznych. Mechanizm rozwoju nowotworu wiąże się prawdopodobnie ze wzrostem stężenia estrogenów bez jednoczesnego wzrostu stężenia gestagenów. Przyczyną wzrostu stężenia estrogenów jest zaś zwiększona konwersja androgenów do estrogenów w tkance tłuszczowej, w wyniku działania aromatazy — enzymu odpowiedzialnego za tę konwersję, a także obniżenia stężenia białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*) w wyniku insulinooporności i hiperinsulinemii. U otyłych kobiet obserwuje się również często zespół policystycznych jajników (PCO, *polycystic ovarian syndrome*), charakteryzujący się zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, insulinoopornością, zaburzeniami miesiączkowania, nieplodnością i hirsutyzmem.

U osób otyłych nadmierne magazynowanie tłuszczu dotyczy nie tylko tkanki podskórnej i trzewnej, tłuszcz gromadzi się także w wątrobie. U około 70% otyłych osób występuje stłuszczenie wątroby. Kiedy tłuszcz stanowi 5–10% masy wątroby występuje niealkoholowe zapalenie wątroby (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*). Tłuszcz nagromadzony w obrębie tkanki wątrobowej działa toksycznie i powoduje zmiany podobne jak w przewlekłym alkoholizmie. U około 3% chorych z NAFLD rozwijają się objawy marskości wątroby.

Ponadto w otyłości częściej występują: kamica wątrobowa, choroby stawów (zmiany zwyrodnieniowe stawów, zaburzenia statyki kręgosłupa, rwa kulszowa) i choroby naczyń żylnych. Ostatnio coraz częściej obserwuje się także chorobę obturacyjną płuc związaną z nieprawidłowym stosunkiem wentylacji do perfuzji, hipoksemią i hiperkapnią oraz bezdech sennym [31].

Uważa się, że kobiety są bardziej podatne na rozwój otyłości. Problem ten wiąże się z okresem pokwitania u dziewcząt, a także z porodami i okresami karmienia. Każda kolejna ciąża przyczynia się do zwiększenia masy ciała matki o około 12%. Menopauza i zmiany czynności hormonalnej powodują, podobną jak u mężczyzn, tendencję do odkładania się tkanki tłuszczowej na brzuchu. Wynika to z obniżenia stężenia estrogenów i wzrostu stężenia testosteronu. W okresie menopauzy ogromną rolę odgrywają również czynniki psychospołeczne, często wiążące się z zakończeniem aktywności zawodowej. Nie bez znaczenia jest też estetyczny wygląd kobiety, która często nie akceptuje swej sylwetki i wpada w depresję, która z kolei nasila otyłość. Mężczyźni zwykle mniej zwracają uwagę na swój wygląd. Jednak brzuszny typ otyłości zwiększa zagrożenie chorobą niedokrwienną serca, zwłaszcza

u młodych mężczyzn.

Jak już wspomniano, oprócz zagrożeń zdrowotnych, otyłość wiąże się często z istotnymi problemami natury psychologicznej i społecznej, takimi jak: niska samoocena, izolacja społeczna, a nawet kłopoty z zatrudnieniem.

W otyłości obserwuje się ponadto zaburzenia hormonalne, takie jak:

- nieprawidłowe wydzielanie insuliny ze wzrostem insulinooporności;
- nadczynność osi podwzgórzowo–przysadkowo–nadnerczowej;
- niedobór testosteronu u mężczyzn i jego nadmiar u kobiet;
- niedobór hormonu wzrostu.

Ryzyko wystąpienia chorób związanych z otyłością w dużej mierze zależy nie tylko od stopnia otyłości, ale głównie od rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Ryzyko związane z typem brzuszny otyłości dotyczy głównie rozwoju cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i miażdżycy. Typ otyłości pośladkowo-udowy predysponuje natomiast do nowotworów hormonozależnych: macicy, jajnika, sutka oraz przewodu pokarmowego.

Zgodnie z wynikami badań prowadzonych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w otyłości 3-krotnie częściej występuje: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe i kamica wątrobowa, 2–3-krotnie częściej — choroba niedokrwienna serca, dna moczanowa i choroba zwyrodnieniowa stawów, 1–2 razy częściej — nowotwory, PCO, zaburzenia płodności i wady wrodzone płodu.

Nic więc dziwnego, że otyłość skraca oczekiwaną długość życia. Epidemia otyłości obserwowana szeroko na świecie stała się obecnie jednym z głównych wyzwań dla organizacji zajmujących się opracowaniem i realizacją prozdrowotnych standardów życia.

Piśmiennictwo

1. Morris J.N.: Occupation and coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 1959; 104: 903–907.
2. Vague J.: The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. 1956. *Nutrition* 1999; 15 (1): 89–90; dyskusja 91.
3. Lakka H.M., Lakka T.A., Tuomilehto J., Salonen J.T.: Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 705–713.
4. Prineas R.J., Folsom A.R., Kaye S.A.: Central adiposity and increased risk of coronary artery disease mortality in older women. *Ann. Epidemiol.* 1993; 3: 35–41.
5. Siedel J.C.: Time trends in obesity: an epidemiological prospective. *Horm. Metab. Res.* 1997; 29: 155–158.
6. WHO MONICA project: MONICA Manual. Revised edition, Genewa. World Health Organisation. Cardiovascular Disease Unit 1990.
7. Fiegalk M., Carroll M.D., Kuczmarski M.J., Johnson C.L.: Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends. *Int. J. Obes.* 1998; 22: 39–47.
8. Rywik S., Pająk A., Broda G., Szcześkowska D., Rywik T.: Częstość występowania nadwagi i otyłości w wybranych populacjach Polski POL MONICA BIS projekt. *Medycyna metaboliczna* 2003; VII: 8–15.
9. Lee Y.H., Pratley R.E.: The evolving role of inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Current Diabetes Reports* 2005; 5: 70–75.
10. Tatoń J.: Postępowanie w cukrzycy typu 2 oparte na dowodach PZWL 2002: 14–15.
11. Lederman S.A., Akabas S.R., Moore B.J.: Preventing Childhood obesity: A National Conference Focusing on Pregnancy, Infancy, and Early Childhood Factors. *Pediatrics* 2004; 114: 1139–1145.
12. Ramsay T.G.: Fat cells. *Endokrynol. Metab. Clin. North Am.* 1996; 25: 647–649.
13. Kowalska I. (red.): Tkanka tłuszczowa jako gruczoł wydzielania wewnętrzznego. *Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności.* 2005: 71–89.
14. Fruhbeck G., Gomez Ambrosi J., Muruzabal F.J., Burrell M.A.: The adipocyte: a model for interaction of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 280: E827–E847.
15. Celi F.C., Schuldiner A.R.: The role of Peroxisome Proliferator — activated Receptor gamma in Diabetes and Obesity. *Current Diabetes Reports* 2003; 2: 179–185.

16. Considine R.: Regulation of leptin production. *Rev. Endokrynol. Metab. Disord.* 2001; 2 (4): 357–363.
17. Shuldiner A.R., Yang R., Gong D.W.: Resistin, obesity and insulin resistance — the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N. Engl. J. Med.* 2001; 1, 345 (18): 1345–1346.
18. Boden G.: Role of free fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM Diabetes 1997; 46: 3–10.
19. Desfergne B., Wahli W.: Peroxisome-proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocrinol. Rev.* 1999; 20: 649–688.
20. Adams M., Montague C.T., Prins J.B. i wsp.: Activators of peroxisome proliferator-activated receptor gamma have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation. *J. Clin. Invest* 1997; 100: 3149–3153.
21. Ferroni P., Basili S., Falco A., Davi G.: Inflammation, Insulin resistance and Obesity. *Current Artherosclerosis Reports* 2004; 6: 424–431.
22. Hotamisligil G.S.: Inflammatory Pathways and insulin action. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27: S53–S55.
23. Di Marzo V., Matias I.: Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nature Neuroscience* 2005; 8: 585–589.
24. Keller K., Piortobelli A., Must S., Faith M.S.: Genetics of Eating and its Relation to obesity. *Current Arteriosclerosis Reports* 2002; 4: 176–182.
25. Ristow M., Muller Wieland D., Pfeifer A. i wsp.: Obesity associated with a mutation a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N. Eng. J. Med.* 1998; 339: 953–959.
26. Malecki M., Moczulski D.K., Klupa T., Wanic K., Cyganek K., Frey J., Sieradzki J.: Homozygous combination of calpain 10 gene haplotypes is associated with type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Eur. J. Endocrinol.* 2002; 146: 695–699.
27. Krętowski A., Myśliwiec J.: Rola czynników genetycznych w patogenezie otyłości. *Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności.* Kinalska I. (red.). 2005: 1–15.
28. Dandona P., Aljada A., Bondyopadhyay A.: Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol.* 2004; 25: 4–7.
29. Faith M.S., Johnson S.L., Allison D.B.: Putting the „behavior” into the behavior genetics of obesity research. *Behav. Genet.* 1997; 27: 423–439.
30. Lissner L., Heitmann B.L., Bengtson C.: Population studies of diet and obesity. *Br. J. Nutr.* 2000; 83: S21–S24.
31. Pi-Sunyer F.X.: The obesity epidemic pathophysiology and consequences of obesity *Obesity Res.* 2002; 10 (supl. 2): 97S–104S.