

Tomasz Trojanowski
Przychodnia Wassowskiego w Gdańsku

Infekcje układu oddechowego — czy mają związek z otyłością?

Respiratory tract infections and obesity: is there a link?

STRESZCZENIE

Otyłość z każdym rokiem staje się coraz większym globalnym problemem. Podczas pandemii grypy A H1N1 w 2009 roku otyłość została uznana za niezależny czynnik cięższego przebiegu choroby, co skłoniło do badań w kierunku jej wpływu na częstość i przebieg infekcji dróg oddechowych. Otyłość może zaburzać fizjologię oddychania, predysponując do częstszych infekcji. Poprzez zaburzenia ilościowe adipocytokin zaburza również funkcję układu odpornościowego. Przewlekły stan zapalny spowodowany nadmiarem prozapalnych adipocytokin (leptyny, rezystyny, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-18, MCP-1) i niedoborem przeciwzapalnej adiponektyny może osłabiać odpowiedź immunologiczną w przypadku infekcji. Wpływ leptyny na liczne mechanizmy odpornościowe może powodować zaburzenia odporności w przypadku przewlekłej hiperleptynemii występującej w otyłości. Niedobór adiponektyny oprócz wpływu na przewlekły stan zapalny skutkuje również zaburzeniami w funkcji monocytów i komórek NK. Wyniki badań laboratoryjnych wykazały wiele zaburzeń immunologicznych w przypadku otyłości, a badań prospektywnych i retrospektywnych przeprowadzonych po pandemii wirusa grypy A H1N1 w 2009 roku — zwiększoną zachorowalność oraz cięższy przebieg również w przypadku wirusa grypy sezonowej. Wcześniej rozpoczęte leczenie przeciwwirusowe niwelowało ten wpływ. Obniżona może być też odpowiedź na szczepienie przeciwko grypie. Otyłość może się wiązać ze zwiększoną zachorowalnością na infekcje dróg oddechowych i ich cięższym przebiegiem. Skutkuje to również z częstszymi wizytami lekarskimi i częstszym stosowaniem leków przeciwdrobnoustrojowych. Związek otyłości z infekcjami dróg oddechowych jest silniej wyrażony u kobiet. Leczenie otyłości może być jedną ze strategii zapobiegania infekcjom dróg oddechowych, w tym grypy. Problem otyłości jako niezależnego czynnika ryzyka infekcji dróg oddechowych wymaga dalszych badań w zakresie zarówno patomechanizmu, jak i skutków klinicznych.

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 6, 292–299

Słowa kluczowe: otyłość, infekcje dróg oddechowych, grypa, adipocytokiny, odporność

Adres do korespondencji:

Tomasz Trojanowski
Przychodnia Wassowskiego
ul. Józefa Wassowskiego 2, 80–225 Gdańsk
e-mail: tom.troj@gumed.edu.pl

ABSTRACT

Obesity is constantly posing a more serious threat to global public health. During the influenza A H1N1 pandemic, obesity has been revealed as an independent risk factor of greater severity of infection. That encouraged to deepen research into influence of obesity on morbidity and severity of respiratory tract infections. Obesity may alter respiratory physiology promoting infections and impair adipocytokines secretion negatively influencing immune system. Chronic inflammation caused by excess proinflammatory adipocytokines (leptin, resistin, TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-18, MCP-1) and anti-inflammatory adiponectin insufficiency may weaken immune response. Hyperleptinemia occurs commonly in obesity and may cause immune disorders as leptin takes part in number of immunological mechanisms. Except influence on chronic inflammation, adiponectin insufficiency may impair monocytes and NK cells function. Laboratory research have shown number of immune disorders in obesity. Prospective and retrospective research carried out after influenza A H1N1 pandemic have shown higher morbidity and severity of seasonal influenza in obesity. Early administration of antiviral agents has diminished the effect. Furthermore, the response to influenza vaccination may be weakened in obesity. Obesity may cause higher morbidity and severity of respiratory tract infections. In addition, it may be associated with higher number of doctor's appointments and antimicrobial treatment. The relation between obesity and respiratory tract infections is stronger in women. Obesity treatment may be one of the strategies to reduce number of respiratory tract infections, including influenza. Additional research is necessary to establish the influence of obesity on respiratory tract infections in terms of mechanism and clinical outcomes.

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 6, 292–299

Key words: obesity, respiratory tract infections, influenza, adipokines, immunity

WSTĘP

Obecnie obserwuje się szybki wzrost zachorowalności na otyłość dotyczącą 13% dorosłych na świecie. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) definiuje się ją jako poziom wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) ≥ 30 u dorosłych oraz powyżej 3 odchyłeń standardowych u dzieci poniżej 5. roku życia oraz powyżej 2 odchyłeń standardowych u dzieci w wieku 5–19 lat. W 2016 roku 23,1% dorosłych Polaków oraz 9,1% dzieci w wieku 5–19 lat cierpiało na otyłość [1]. Wiąże się ona z licznymi powikłaniami, między innymi cukrzycą typu II, chorobami nowotworowymi i chorobami sercowo-naczyniowymi [2]. Podczas pandemii wywołanej przez wirus grypy typu A(H1N1)pdm09 w 2009 roku zauważono wyższą śmiertelność osób otyłych, niezależnie

od chorób współwystępujących z otyłością, których wpływ na wyższą śmiertelność był znany [3]. Uznanie otyłości jako niezależnego czynnika cięższego przebiegu infekcji skłoniło badaczy do poznania patomechanizmu tej relacji, a także do poznania wpływu otyłości na infekcje dróg oddechowych. Praca ma na celu przedstawienie możliwego wpływu otyłości na mechanikę oddychania oraz układ odpornościowy, a także zaprezentowanie wyników badań ukazujących wpływ otyłości na częstość i ciężkość przebiegu chorób dróg oddechowych. Wpływ hiperglikemii i hiperinsulinemii często współwystępujących z otyłością również jest przedmiotem badań, jednak jako charakterystyczny dla cukrzycy typu 2 nie stanowi przedmiotu rozważań w poniższej pracy [4].



Podczas pandemii wywołanej przez wirus grypy typu A(H1N1)pdm09 w 2009 roku zauważono większą śmiertelność osób otyłych, niezależnie od chorób współwystępujących z otyłością, których wpływ na wyższą śmiertelność był znany



W przypadku otyłości zwiększa się wydzielanie prozapalnych adipocytokin, natomiast zmniejsza przeciwwzpalnej adiponektyny (prawdopodobnie z powodu wzmożonej sekrecji IL-6, hamującej wydzielanie adiponektyny)

WPLYW OTYŁOŚCI NA FIZJOLOGIE ODDYCHANIA

Otyłość wielotorowo wpływa na mechanikę oddychania. Jednym z głównych zaburzeń jest obniżenie całkowitej podatności układu oddechowego z powodu gromadzenia się tkanki tłuszczowej wokół klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz przepony, a także w mniejszym stopniu przez zwiększenie objętości krwi w płucach u osób chorujących na otyłość. Efekt ten jest szczególnie widoczny w pozycji leżącej, najprawdopodobniej ze względu na spadek podatności ściany klatki piersiowej. Spadek elastyczności zwiększa zapotrzebowanie na pracę mięśni, które są dodatkowo obciążane zwiększonym oporem dróg oddechowych obserwowanym w otyłości. Pomimo zwiększonego obciążenia, mięśnie oddechowe u osób otyłych cechują się również mniejszą wytrzymałością w porównaniu z osobami zdrowymi. Zauważalną konsekwencją powyższych jest oddech sptycony i przyspieszony, z hipowentylacją dolnych partii płuc [5]. W badaniach spirometrycznych zauważono odwrotną korelację BMI do czynnościowej pojemności zalegającej (FRC, *functional residual capacity*) i objętości zapasowej wydechowej (ERV, *expiratory reserve volume*). Pojemność życiowa (VC, *vital capacity*), całkowita objętość płuc (TLC, *total lung capacity*) oraz objętość zalegająca (RV, *residual volume*) mogą również być zmniejszone, choć wpływ ten jest zauważalny w znacznie mniejszym stopniu [6]. Zmiany w mechanice oddychania mogą predysponować do częstszych infekcji dróg oddechowych oraz ich gorszego przebiegu [7, 8].

WPLYW OTYŁOŚCI NA ODPOWIEDZ IMMUNOLOGICZNA

Podczas ostatniej dekady, w odpowiedzi na zidentyfikowanie otyłości jako niezależnego czynnika gorszego przebiegu infekcji wywołanej przez wirusa grypy typu A(H1N1) pdm09 wiedza na temat wpływu tkanki tłuszczowej na odpowiedź immunologiczną znacznie się poszerzyła. Adipocyty, oprócz funkcji magazynującej, pełnią również istotną rolę

endokrynną. W przypadku otyłości zwiększa się wydzielanie prozapalnych adipocytokin (leptyny, rezystyny, TNF- α [*tumor necrosis factor alfa*], IL-6 [*interleukine*], IL-1 β , IL-18, MCP-1 [*monocyte chemoattractant protein-1*]), natomiast zmniejsza przeciwwzpalnej adiponektyny (prawdopodobnie z powodu wzmożonej sekrecji IL-6, hamującej wydzielanie adiponektyny) [9, 10].

Wpływ przewlekłego stanu zapalnego

Wśród osób chorujących na otyłość zauważalny jest przewlekły, ale wyrażony niskim stężeniem białka C-reaktywnego stan zapalny. Sam chroniczny stan zapalny może zaburzać odpowiedź immunologiczną. Stale podwyższone stężenie TNF- α negatywnie wpływa na aktywność limfocytów T poprzez zmniejszenie ekspresji genu *CD28* (*down-regulation*). Również reakcja limfocytów B stymulowanych wirusem grypy zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* jest upośledzona przy podwyższonym stężeniu TNF- α [8, 11].

Leptyna a odpowiedź immunologiczna

Leptyna pełni rolę sygnalizatora stanu sytości w podwzgórzu. Łączy się z receptorem Ob-Rb, a następnie przez szlak JAK-STAT (*Janus activated kinase-signal transducer and activator of transcription protein*) dochodzi do ekspresji odpowiednich genów. Jednak hormon ten pełni również rolę prozapalną i aktywującą odpowiedź komórkową. Otyłość charakteryzuje się przewlekłe podwyższonym stężeniem leptyny, przez co rozwija się stan oporności na ten hormon. Obniżenie odporności w mechanizmie hiperleptynemii można wytłumaczyć na wiele sposobów — jednym z nich jest nadprodukcja białka SOCS3 (*Suppressor of cytokine signaling 3*) hamującego ścieżkę JAK-STAT. Ścieżka ta oprócz działania w obrębie komórek podwzgórza bierze również udział w odpowiedzi antywirusowej w komórkach nabłonkowych oskrzela zależnej od IFN (interferon), przez co jej hamowanie może prowadzić do obniżonej odporności na infekcje wirusowe [12]. Innym możliwym wpływem oporności na leptynę jest obniżenie

wrażliwości receptora leptynowego LepRb oraz nadmiar wewnątrzkomórkowego białka SOCS3 w komórkach NK, limfocytach T i monocytach, co może odpowiadać za ich obniżoną aktywność [9]. Hiperleptynemia może również zwiększać liczbę limfocytów T regulatorowych (Treg) i zmieniać ich aktywność — podejrzewa się ich udział w immunosupresji przy otyłości. Wiedzę o innych możliwych mechanizmach dostarczają badania przeprowadzone na myszach z niedoborem leptyny (*ob/ob*) i receptora leptynowego (*db/db*). Jako że leptyna odpowiada za produkcję cytokin przez limfocyty Th1, wspomaga przetrwanie komórek odpornościowych oraz odpowiedź leukocytów na infekcję bakteryjną i syntezę leukotrienów, jej niedobór spowodował gorszą odpowiedź immunologiczną w reakcji na zakażenie bakteryjne płuc [9]. Dodatkowo, u myszy z uszkodzonym receptorem leptynowym (*LepR^{H/-}*) zauważono zaburzenia w aktywności limfocytów T CD4⁺ i CD8⁺, co również stwierdzono u osób z nadwagą i otyłością *in vivo* [13].

■ Rola adiponektyny

Adiponektyna to jedna z adipocytokin, której stężenie jest zauważalnie obniżone u osób chorujących na otyłość [4, 9, 10]. Ze względu na jej działanie przeciwzapalne, niedobór ma wpływ na wspomniany przewlekły stan zapalny. Trwają badania nad jej wpływem na układ odpornościowy. Adiponektyna pobudza monocyty do produkcji przeciwzapalnych cytokin IL-10 oraz IL-1RA (*interleukin-1 receptor antagonist*) [14], wpływa na makrofagi poprzez pobudzanie do fagocytozy komórek apoptotycznych, co powoduje zmniejszenie intensywności zapalenia tkanki płucnej podczas infekcji [9]. Ponadto zmniejsza wydzielanie IFN- γ przez makrofagi oraz ich ogólną zdolność do fagocytozy i alloregulacji [14]. Adiponektyna reguluje funkcję komórek NK (*natural killer*) i zmniejsza ekspresję IFN- γ , jednak jej wpływ na cytotoksyczność jest niejednoznaczny [15]. Jednocześnie wzrost stężenia adiponektyny u myszy zarażonych

wirusem grypy i ludzi zarażonych *Mycobacterium avium complex* dowodzi konieczności prowadzenia dalszych badań nad wpływem adiponektyny na układ odpornościowy [9].

■ Inne zaburzenia immunologiczne

W przypadku otyłości występują również inne odchylenia w obrębie układu immunologicznego. U otyłych myszy DIO (*diet-induced obesity*) w odpowiedzi na infekcję wirusową stwierdza się obniżone stężenie IFN typu I, opóźnienie ekspresji IL-6 i TNF- α , obniżoną cytotoksyczność komórek NK, zmniejszoną zdolność komórek dendrytycznych do prezentacji antygenów limfocytom T, opóźnioną rekrutację monocytów i limfocytów T CD8⁺, większą liczbę limfocytów T cytotoksycznych przy mniejszej ilości supresorowych limfocytów T pomocniczych, zmniejszoną liczbę limfocytów B oraz zredukowaną produkcję IL-2 i IL-12 [9]. Dodatkowo myszy DIO w mniejszym stopniu tworzą i utrzymują swoiste komórki pamięci limfocytów T CD8⁺ i limfocytów B, a ich produkcja IFN- γ i przeciwciał jest niższa. W badaniach przeprowadzonych w populacji pacjentów otyłych, szczepionych na grypę zauważono spadek stężenia przeciwciał po roku, natomiast ich limfocyty T CD4⁺ i CD8⁺ cechują się upośledzoną reakcją po stymulacji wirusem grypy *in vitro*, w tym obniżoną ekspresją IFN- γ i granzymu B — kluczowych cytokin w odpowiedzi immunologicznej na wirusa grypy [13].

GRYPA SEZONOWA I PANDEMICZNA A OTYŁOŚĆ

Podczas pandemii wywołanej przez wirus grypy typu A(H1N1)pdm09 w 2009 roku po raz pierwszy otyłość została zidentyfikowana jako niezależny czynnik ryzyka cięższego przebiegu choroby [3, 16, 17]. Podczas ostatniej dekady analizowano związek między otyłością a gorszym przebiegiem grypy — nie tylko pandemicznej, ale również sezonowej. W dużym badaniu prospektywnym populacji Hongkongu, u badanych ≥ 65 . rż. wykazano o 19% wyższy wpływ grypy sezonowej w latach 1998–2012 na śmiertelność z powodu chorób

”
Metaanaliza uwzględniająca łącznie 25 189 pacjentów z laboratoryjnie potwierdzoną grypą w latach 2009–2011 wykazała istotny związek otyłości z gorszym rokowaniem w przypadku infekcji. Co interesujące, związek ten został zniwelowany u pacjentów, którzy szybko rozpoczęli terapię antywirusową

”
W badaniu duńskich dawców krwi (tym samym populacji zdrowej) wykazano większe ryzyko RTI u otyłych kobiet

układu oddechowego (J00-J99) w przypadku występowania otyłości jako niezależnego czynnika ryzyka (należy wziąć pod uwagę przyjęte inne kryterium otyłości dla regionu Azja, Pacyfik — BMI ≥ 25) [18]. Segaloff i wsp. [19] w badaniu prospektywnym wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu grypy potwierdzonej laboratoryjnie wykazali związek otyłości z częstszym kaszlem i przyjmowaniem steroidów, a także krótszym czasem do włączenia leków przeciwwirusowych. Biorąc pod uwagę wcześniejsze włączenie leczenia, ryzyko przyjęcia na oddział intensywnej terapii było wyższe jedynie w przypadku otyłości olbrymiej (BMI > 40). Metaanaliza uwzględniająca łącznie 25 189 pacjentów z laboratoryjnie potwierdzoną grypą w latach 2009–2011 wykazała istotny związek otyłości z gorszym rokowaniem w przypadku infekcji. Co interesujące, związek ten został zniwelowany u pacjentów, którzy szybko rozpoczęli terapię antywirusową [20]. Agencja *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) wyróżnia osoby dorosłe obciążone otyłością III stopnia (BMI ≥ 40) jako te szczególnie obciążone wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu grypy. W swoich rekomendacjach podkreśla konieczność ich szczepienia [21]. Polski Program Szczepień Ochronnych na rok 2019 również zaleca szczepienie osób obciążonych chorobą metaboliczną, wyszczególniając pacjentów cierpiących na cukrzycę [22]. W przypadku otyłości zauważa się jednak gorszą odpowiedź na szczepienie. Badanie prospektywne podczas sezonów grypowych 2013–2014 i 2014–2015 dotyczące populacji szczepionej wykazało dwa razy wyższe ryzyko grypy lub choroby grypopodobnej u osób otyłych w porównaniu z osobami z BMI w zakresie normy. Interesujący jest fakt, że obie te grupy laboratoryjnie nie różniły się serokonwersją i seroprotekcją [23]. Wynik badania na otyłych myszach C57BL/6 wykazał wyższą śmiertelność w przypadku podania nieletalnej dawki różnych szczepów wirusa grypy (w tym normalnie nieletalnych dla myszy ludzkiej

sezonowej grypy A i B), wyższą śmiertelność w przypadku wtórnej infekcji bakteryjnej po podaniu nieletalnej dawki *S. pneumoniae* oraz gorszą odpowiedź na szczepienie przeciwko grypie i pneumokokom. Zauważalne były wyższe stężenia wirusów i bakterii w drogach oddechowych już w pierwszych dniach w przypadku otyłości, co wiązało się z gorszą funkcją oddechową. Antybiotykoterapia zniwelowwała wpływ otyłości na śmiertelność z powodu wtórnej infekcji *Streptococcus pneumoniae* [24].

INFEKcje DRóg ODDECHOWYCH A OTYŁOŚĆ

Udowodniony związek z przebiegiem grypy wzbudził zainteresowanie w kierunku wpływu otyłości na przebieg innych infekcji dróg oddechowych (RTI, *respiratory tract infections*). Wynik retrospektywnego kanadyjskiego badania w dużej populacji (104 665 osób) wykazał częstsze wizyty ambulatoryjne z powodu RTI wśród osób z nadwagą oraz otyłością. Ponadto wyższy stopień otyłości wiązał się z częstszymi wizytami lekarskimi [25]. Wynik prospektywnego badania w populacji niemieckiej wykazał częstsze występowanie zarówno infekcji górnych, jak i dolnych dróg oddechowych u osób otyłych. Co interesujące, związek ten był silniejszy i osiągnął istotność statystyczną u kobiet (co może się wiązać z mniejszą liczbą komórek NK u otyłych kobiet niż u otyłych mężczyzn), a także u osób bardziej aktywnych fizycznie (co może się wiązać z większym stresem oksydacyjnym u osób otyłych uprawiających sport) i stosujących zdrową dietę (na co nie ma obecnie przekonującego wyjaśnienia, jako że badanie opierało się na objawach zgłaszanych przez samych pacjentów. Możliwe że ma to związek z tak zwanym *over-reporting* w przypadku osób bardziej świadomych zdrowotnie) [26]. W badaniu duńskich dawców krwi (tym samym populacji zdrowej) wykazano większe ryzyko RTI u otyłych kobiet, a także częstsze przyjmowanie antybiotyków (w szczególności fenoksymetylopenicyliny i makrolidów) przy RTI w przypadku obu płci [7]. Wynik badania ankietowego wśród reprezentatywnej

amerykańskiej populacji wykazał podwyższone ryzyko ostrego zapalenia zatok w przypadku występowania otyłości lub zaburzeń snu. Badanie uwzględniało również inne niezależne czynniki mogące wpływać na obniżoną odporność często współwystępujące z otyłością, jak niska aktywność fizyczna, stres, nieprawidłowa dieta i wspomniane zaburzenia snu, co zwiększa wiarygodność jego wniosków [27]. Wynik badania duńskiej populacji kobiet wykazał wyższe ryzyko infekcji górnych dróg oddechowych i częstsze używanie leków przeciwdrobnoustrojowych u osób obarczonych otyłością [28]. W przypadku populacji niemowlęcej i wczesnodziecięcej związek otyłości ze zwiększoną częstością RTI został zauważony już w latach 70. XX wieku, jednak należy zwrócić uwagę na brak ówczesnie jednolitej definicji otyłości i nadwagi (w cytowanej pracy otyłość/nadwaga została zdefiniowana jako BMI \geq 90 centyla) [29]. W 2018 roku wykazano wyższą częstość i gorszy przebieg infekcji dolnych dróg oddechowych u chłopców z nadwagą i otyłością (nie udowodniono związku u dziewczynek) [30]. W dużym badaniu retrospektywnym populacji amerykańskiej w wieku 2–20 lat w przypadku występowania otyłości infekcje dolnych dróg oddechowych wiązały się z cięższym przebiegiem i wymagały dłuższej terapii, obciążonej wyższymi kosztami [31]. Interesującą kwestią jest tak zwany paradoks otyłości, zauważalny w przypadku chorób sercowo-naczyniowych i schyłkowej niewydolności nerek, kiedy otyłość może się wiązać z wyższą przeżywalnością [32, 33]. Podobny związek może występować również w przypadku infekcji dolnych dróg oddechowych [11]. W badaniu prospektywnym populacji powyżej 2. rż. zauważono mniejsze ryzyko hospitalizacji dorosłych zgłaszających się na oddział ratunkowy z powodu RTI w przypadku nadwagi oraz otyłości I i II stopnia. U dorosłych z otyłością III stopnia częściej występowała konieczność zastosowania tlenoterapii. Nie zauważono podobnego związku u dzieci [34]. Dodatkową ciekawą kwestią może być wpływ

otyłości matki przed ciążą na obniżoną odporność na infekcje dróg oddechowych dziecka [35].

WNIOSKI

Pacjenci chorujący na otyłość mogą być bardziej narażeni na infekcje dróg oddechowych, częściej zgłaszać się do poradni lekarza podstawowej opieki zdrowotnej i częściej wymagać leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Dodatkowym problemem może być zmieniona dystrybucja leków i potrzebne zwiększenie dawki [36]. Zwraca również uwagę mniejsza skuteczność szczepienia przeciwko grypie w tej populacji, tym samym należy rozważyć inne metody zmniejszające ryzyko zachorowania. Jednym z możliwych rozwiązań może być wcześniejsza decyzja o włączeniu oseltamiwiru w przypadku otyłości [17]. Kolejną kwestią jest silniejszy związek otyłości z infekcjami dróg oddechowych u kobiet [7, 26]. Problem otyłości jako niezależnego czynnika ryzyka infekcji dróg oddechowych wymaga dalszych badań w zakresie zarówno patomechanizmu, jak i skutków klinicznych.

PIŚMIENNICTWO:

1. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (12.08.2019).
2. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 960: 1–17, doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_1, indexed in Pubmed: 28585193.
3. Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, et al. epidemic intelligence team at InVS. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill.* 2009; 14(33), doi: 10.2807/ese.14.33.19309-en, indexed in Pubmed: 19712643.
4. Milner JJ, Beck MA. The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc.* 2012; 71(2): 298–306, doi: 10.1017/S0029665112000158, indexed in Pubmed: 22414338.
5. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J.* 2006; 13(4): 203–210, doi: 10.1155/2006/834786, indexed in Pubmed: 16779465.
6. Ashburn DD, DeAntonio A, Reed MJ. Pulmonary system and obesity. *Crit Care Clin.* 2010; 26(4): 597–602, doi: 10.1016/j.ccc.2010.06.008, indexed in Pubmed: 20970044.
7. Kaspersen K, Pedersen O, Petersen M, et al. Obesity and Risk of Infection. *Epidemiology.* 2015; 26(4): 580–589, doi: 10.1097/ede.0000000000000301.

”
**Zwraca uwagę
mniejsza skuteczność
szczepienia przeciwko
grypie w tej populacji,
tym samym należy
rozważyć inne metody
zmniejszające ryzyko
zachorowania. Jednym
z możliwych rozwiązań
może być wcześniejsza
decyzja o włączeniu
oseltamiwiru
w przypadku otyłości**

8. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37(3): 333–340, doi: 10.1038/ijo.2012.62, indexed in Pubmed: 22546772.
9. Mancuso P. Obesity and respiratory infections: does excess adiposity weigh down host defense? *Pulm Pharmacol Ther*. 2013; 26(4): 412–419, doi: 10.1016/j.pupt.2012.04.006, indexed in Pubmed: 22634305.
10. Maciejewska-Cebulak M. Wpływ nadwagi i otyłości na powstawanie nowotworów. *Forum Med Rodz*. 2017; 11(2): 73–9.
11. Frasca D, McElhaney J. Influence of Obesity on Pneumococcus Infection Risk in the Elderly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 71, doi: 10.3389/fendo.2019.00071, indexed in Pubmed: 30814978.
12. Almond MH, Edwards MR, Barclay WS, et al. Obesity and susceptibility to severe outcomes following respiratory viral infection. *Thorax*. 2013; 68(7): 684–686, doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203009, indexed in Pubmed: 23436045.
13. Green WD, Beck MA. Obesity Impairs the Adaptive Immune Response to Influenza Virus. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14(Supplement_5): S406–S409, doi: 10.1513/AnnalsATS.201706-447AW, indexed in Pubmed: 29161078.
14. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 323(2): 630–635, doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.145, indexed in Pubmed: 15369797.
15. Kim KY, Kim JK, Han SH, et al. Adiponectin is a negative regulator of NK cell cytotoxicity. *J Immunol*. 2006; 176(10): 5958–5964, doi: 10.4049/jimmunol.176.10.5958, indexed in Pubmed: 16670304.
16. Sullivan SJ, Jacobson RM, Dowdle WR, et al. 2009 H1N1 influenza. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(1): 64–76, doi: 10.4065/mcp.2009.0588, indexed in Pubmed: 20007905.
17. Karlsson EA, Marcelin G, Webby RJ, et al. Review on the impact of pregnancy and obesity on influenza virus infection. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012; 6(6): 449–460, doi: 10.1111/ij.1750-2659.2012.00342.x, indexed in Pubmed: 22335790.
18. Zhou Y, Cowling BJ, Wu P, et al. Adiposity and influenza-associated respiratory mortality: a cohort study. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(10): e49–e57, doi: 10.1093/cid/civ060, indexed in Pubmed: 25645211.
19. Segaloff HE, Evans R, Arshad S, et al. The impact of obesity and timely antiviral administration on severe influenza outcomes among hospitalized adults. *J Med Virol*. 2018; 90(2): 212–218, doi: 10.1002/jmv.24946, indexed in Pubmed: 28892181.
20. Sun Y, Wang Q, Yang G, et al. Weight and prognosis for influenza A(H1N1)pdm09 infection during the pandemic period between 2009 and 2011: a systematic review of observational studies with meta-analysis. *Infect Dis (Lond)*. 2016; 48(11-12): 813–822, doi: 10.1080/23744235.2016.1201721, indexed in Pubmed: 27385315.
21. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices — united states, 2019–20 influenza season. *MMWR Recomm Rep*. 2019; 68(3): 1–21, doi: 10.15585/mmwr.rr6803a1, indexed in Pubmed: 31441906.
22. Załącznik do komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 25 października 2018 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2019. Dz Urzędowy Minist Zdrowia, poz 104 (25 października 2018 r), Rozporządzenie Minist Zdrowia z dnia 6 września 2016 r w Sprawie Metod zapobiegania odrze Dz Ustaw, 2016, poz 1418.
23. Neidich SD, Green WD, Rebeles J, et al. Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese. *Int J Obes (Lond)*. 2017; 41(9): 1324–1330, doi: 10.1038/ijo.2017.131, indexed in Pubmed: 28584297.
24. Karlsson EA, Meliopoulos VA, van de Velde NC, et al. A Perfect Storm: Increased Colonization and Failure of Vaccination Leads to Severe Secondary Bacterial Infection in Influenza Virus-Infected Obese Mice. *MBio*. 2017; 8(5), doi: 10.1128/mBio.00889-17, indexed in Pubmed: 28928207.
25. Campitelli MA, Rosella LC, Kwong JC. The association between obesity and outpatient visits for acute respiratory infections in Ontario, Canada. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38(1): 113–119, doi: 10.1038/ijo.2013.57, indexed in Pubmed: 23670219.
26. Maccioni L, Weber S, Elgizouli M, et al. Obesity and risk of respiratory tract infections: results of an infection-diary based cohort study. *BMC Public Health*. 2018; 18(1): 271, doi: 10.1186/s12889-018-5172-8, indexed in Pubmed: 29458350.
27. Christensen RAG, Raiber L, Macpherson AK, et al. The association between obesity and self-reported sinus infection in non-smoking adults: a cross-sectional study. *Clin Obes*. 2016; 6(6): 389–394, doi: 10.1111/cob.12164, indexed in Pubmed: 27860347.
28. Harpsøe MC, Nielsen NM, Friis-Møller N, et al. Body Mass Index and Risk of Infections Among Women in the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol*. 2016; 183(11): 1008–1017, doi: 10.1093/aje/kwv300, indexed in Pubmed: 27188940.
29. Tracey VV, De NC, Harper JR. Obesity and respiratory infection in infants and young children. *Br Med J*. 1971; 1(5739): 16–18, doi: 10.1136/bmj.1.5739.16, indexed in Pubmed: 5539136.
30. Bustos ER, Franulic Y, Messina J, et al. [Overweight and clinical course in children younger than two years old hospitalized for lower respiratory tract infection]. *Nutr Hosp*. 2019; 36(3): 538–544, doi: 10.20960/nh.2303, indexed in Pubmed: 30958689.
31. Okubo Y, Nochioka K, Testa MA. The impact of pediatric obesity on hospitalized children with lower respiratory tract infections in the United States. *Clin Respir J*. 2018; 12(4): 1479–1484, doi: 10.1111/crj.12694, indexed in Pubmed: 28842971.
32. Park J, Ahmadi SF, Streja E, et al. Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014; 56(4): 415–425, doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.005, indexed in Pubmed: 24438733.
33. Antonopoulos AS, Oikonomou EK, Antoniadou C, et al. From the BMI paradox to the obesity paradox: the obesity-mortality association in coronary heart disease. *Obes Rev*. 2016; 17(10): 989–1000, doi: 10.1111/obr.12440, indexed in Pubmed: 27405510.

34. Halvorson EE, Peters TR, Skelton JA, et al. Is weight associated with severity of acute respiratory illness? *Int J Obes (Lond)*. 2018; 42(9): 1582–1589, doi: 10.1038/s41366-018-0044-y, indexed in Pubmed: 29717266.
35. Rajappan A, Pearce A, Inskip HM, et al. Southampton Women's Survey Study Group. Maternal body mass index: Relation with infant respiratory symptoms and infections. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(10): 1291–1299, doi: 10.1002/ppul.23779, indexed in Pubmed: 28816002.
36. Dhurandhar NV, Bailey D, Thomas D. Interaction of obesity and infections. *Obes Rev*. 2015; 16(12): 1017–1029, doi: 10.1111/obr.12320, indexed in Pubmed: 26354800.