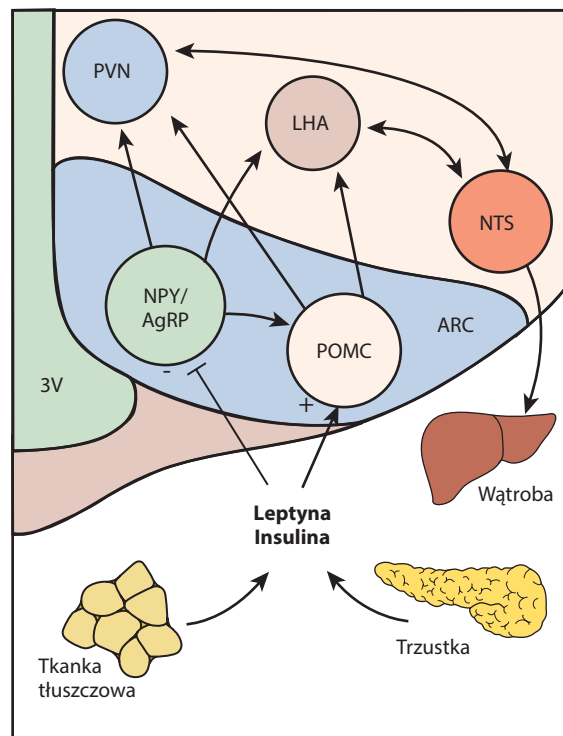


waż u niemowląt z LGA jest zwiększone ryzyko chorób układu krążenia, a u dorosłych – cukrzyca [8]. Często zdarza się, że otyłe kobiety rodzą niemowlęta z LGA. U tych kobiet obserwuje się nietolerancję glukozy (*insulinooporność*), często spożywają one zachodnią dietę o dużej zawartości tłuszczu przed ciążą i przez cały okres ciąży. Badania wykazują, że każdy z tych rodzajów ryzyka (otyłość, nietolerancja glukozy, wysokotłuszczowa dieta) i wyniki (LGA) mogą indywidualnie przyczynić się do programowania otyłości dorosłych. Badania epidemiologiczne jeszcze nie określiły, który z tych czynników zmiany w żywieniu matczym i dieta w dzieciństwie jest najważniejszy w programowaniu omawianych mechanizmów. Modele zwierzęce wykazują, że wpływ programowania ma niezależny związek z każdym z tych zagrożeń.

**Zwierzęce modele z LBW** wykorzystano do zastosowania różnych metod ograniczenia odżywiania matki (globalnego lub szczegółowego podwiązania jednostki maciczo-łożyskowej lub ekspozycji na glikokortykosteroidy) – skutecznie wykazano wzrost tkanki tłuszczowej dorosłego osobnika. Podobnie w badaniach z udziałem ludzi: skłonność do otyłości jest szczególnie widoczna u noworodków z LBW, wykazujących „łapanie” pourodzeniowego wzrastania [9]. Pierwotne badania na gryzoniach i owcach dostarczają ważnego wglądu w mechanizmy leżące u podstaw programowania otyłości, które obejmują trwałe zmiany w proporcji tłuszczu do beztłuszczowej masy ciała, kontroli łaknienia przez ośrodkowy układ nerwowy, strukturę i funkcję tkanki tłuszczowej, wydzielanie adipokiny i regulację oraz wydatkowanie energii.

Regulacja łaknienia przez podwzgórze oraz funkcja sytości rozwijają się w życiu płodowym u zagniazdowników [gat. ptaka – *przyp. tłum.*], aby przygotować noworodka do życia. U szczurów i ludzi neurony regulujące łaknienie i sytość stają się wykrywalne w płodowym podwzgórze we wczesnej ciąży; to funkcjonalne szlaki neuronalne kształtują się podczas drugiego tygodnia postnatalnego życia u szczurów i prawdopodobnie podczas trzeciego trymestru u ludzi. Szczególnie gen otyłości (*ob*), produkujący leptynę, syntetyzowany pierwotnie w komórkach tłuszczowych i łożysku, jest krytycznym czynnikiem neurotropowym podczas rozwoju. U płodu/novorodka leptyna promuje rozwój szlaków sytości. Dla kontrastu u dorosłych leptyna odgrywa rolę jako czynnik sytości. U myszy z deficytem leptyny (*ob./ob.*) szlaki sytości są permanentnie zakłócone, demonstrując aksonalną gęstość jedną trzecią do jednej czwartej w kontroli [10]. Leczenie dorosłych (*ob./ob.*) myszy leptyną nie naprawia/przywraca projekcji sytości, ale leczenie leptyną noworodków tych myszy ratuje rozwój neuronalny [10], wskazując krytyczną rolę podczas okresu perinatalnego.

Ekspozycja na leptynę we wczesnym życiu jest prawdopodobnie domniemanym mechanizmem programowania ludzkich noworodków z SGA i LGA. U ludzkiego potomstwa z LBW poziomy leptyny są niskie przy porodzie, a poziom we krwi pępowinowej odzwierciedla noworodkową masę tłuszczu. W przeciwieństwie do niskiego poziomu leptyny w surowicy u noworodków z SGA, noworodki z LGA mają podwyższony poziom leptyny. U otyłych ciężarnych matek później podwyższa się poziom leptyny w związku z matczyną tkanką tłuszczową,



**RYCINA 5-4.** Leptyna wydzielana przez tkankę tłuszczową i insulina pochodząca z trzustki hamuje NPY i podwyższa POMC. 3V – trzecia komora, ARC – jądro łukowe, PVN – jądro okołokomorowe, LHA – boczna okolica podwzgórzowa; jądro pasma samotnego; *peptyd orexigenic* – NPY, neuropeptyd Y; AgRP – białko związane z genem *aguti*; *peptyd anorexigenic* – POMC, proopiomelanokortyna.

czową, a poziom leptyny w mleku matki także stanowi odbicie matczynej masy tłuszczu.

Leptyna, łącząc się z receptorem, aktywuje neurony proopiomelanokortyny oraz dalszy szlak znoszący łaknienie. Otyłość jest często związana z opornością na leptynę, co skutkuje brakiem zdolności zbilansowana/zbilansowania podaży pokarmu z aktualnymi potrzebami energetycznymi. Szlak leptyny jest przeciwnie regulowany przez pobudzający łaknienie neuropeptyd Y (NPY) (ryc. 5-4). Niewystarczająca sygnalizacja leptyny może skutkować wzrostem ekspresji NPY, który promuje wzrost podaży składników odżywczych podczas obniżenia ogólnej aktywności fizycznej. U noworodków z LBW rozregulowanie łaknienia pokazywane jest jako kluczowy predysponujący czynnik do fenotypu otyłości [11]. Badania nad noworodkami z LBW wyraźnie wskazują dysfunkcję poszczególnych aspektów szlaku sytości, czego dowodzi redukcja sytości oraz komórkowa sygnalizacja odpowiedzi na leptynę [12]. **Ostatnie badania wskazały na wzrost podwzgórzowego czujnika odżywiania (SIRT1), czynnika epigenetycznego, który reguluje gen transkrypcji dla krytycznego rozwoju układu nerwowego.** W sposób istotny, neuronalne komórki pnia, pochodzące od płodów/novorodków gryzoni z SGA, demonstrują zmniejszenie wzrostu i zaburzenie różnicowania do neuronów i komórek glejowych [13]. **Zaburzenia rozwoju neuronalnego (oraz ostatecznie zredukowane szlaki sytości) mogą być zatem konsekwencją redukcji potencjału wzrostu neuronalnych komórek pnia oraz redukcji stymulacji neurotropowej leptyny, pośredniczącej podczas okresu rozwoju aksonalnego.**