



RYCINA 5-5. Proces adipogenezy.

Poza tym dysfunkcja łaknienia/sytości, mechanizmu regulującego rozwój komórek tłuszczowych i funkcję (lipogeneza), może być głównym czynnikiem rozwoju zaprogramowanej otyłości. Wzrost masy komórek tłuszczowych pierwotnie lub adipogeneza pojawiają się pierwotnie podczas prenatalnego i postnatalnego rozwoju, chociaż część adipogenezy kontynuowana jest w życiu dorosłym. Proces adipogenezy wymaga wysoko zorganizowanej i precyzyjnie kontrolowanej ekspresji kaskady czynników transkrypcji w ciągu preadipocytów (ryc. 5-5). Należy odnotować, że potomstwo z LBW pokazuje paradoksalny wzrost ekspresji poszczególnych czynników transkrypcji adypogennych (receptor aktywowany przez proliferatory peroksyosomów [PPAR γ]) jako wynik zwiększenia koaktywatora PPAR γ . Ponieważ sygnalizacja szlaków adipogenezy i lipogenezy jest regulowana przed rozwojem otyłości, może ona być wśród kluczowych czynników sprzyjających programowaniu otyłości. Ponadto badania komórkowe wskazują, że adipocyty LBW przy porodzie mają podstawowe cechy, które są identyczne z tymi widzianymi podczas leczenia *thiazolidine* (agonista PPAR) – dlatego są one bardziej czułe na insulinę i demonstrują zwiększony wychwyty glukozy, ułatwiając w ten sposób zwiększanie magazynów tłuszczu w adipocytach. A zatem wczesna aktywacja PPAR lub dalsze cele mogą promować magazynowanie lipidów, prowadząc w ten sposób do zwiększenia ryzyka rozwoju otyłości. Koncepcja ta rozbrzmiewa w badaniach ekspozycji matczynej na agonistów PPAR, które indukują mezenchymalne komórki pnia o rodowodzie adipocytów i redukują potencjał osteogeniczny w tych komórkach, powodując zwiększenie masy tłuszczu u dorosłego potomstwa [14]. Rola prekursorów komórek pnia w programowaniu szlaków chorób metabolicznych w odpowiedzi na matczyne zaopatrzenie odżywcze jest intrygującym obszarem badań rozwoju plastyczności i potencjału prewencji strategii terapeutycznych.

Pokrewne LBW potomstwo urodzone z otyłych szczerów, karmione dietą wysokotłuszczową, również wykazuje zwiększone spożycie żywności, otyłość i krążący poziom leptyny [15]. Podstawowy fenotyp wydaje się podobny do tego z LBW ze zmienioną regulacją łaknienia, nasiloną adipogenezą i obniżonymi wydatkami energetycznymi. Niemniej jednak istnieją nieme me-

chanizmy różnicujące, takie jak zwiększenie proliferacji neuronów pobudzających łaknienie u płodu, niezdolność podwyższenia stężenia leptyny i obniżenia NPY oraz zmniejszenie korepresorów PPAR γ .

PROGRAMOWANIE WĄTROBY

Zwiększona częstość otyłości u dzieci i młodzieży stwarza u nich zwiększone ryzyko rozwoju choroby o charakterze niealkoholowego stłuszczenia wątroby (NAFLD) oraz cukrzycy typu 2. Częstość cukrzycy typu 2 wzrosła dziesięciokrotnie w regionach Stanów Zjednoczonych w minionej dekadzie, a występowanie jej jest szczególnie wysokie wśród młodzieży Indian Ameryki Północnej, odsetek zbliża się do 6%. NAFLD (jak ustalono przez oznaczenie zwiększonego stężenia aminotransferazy) może wystąpić nawet u 10% otyłych nastolatków w Stanach Zjednoczonych; za pomocą badania ultrasonograficznego stłuszczenie wątroby oszacowano na poziomie od 25 do 50% otyłych nastolatków [16]. Jako odbicie ciężkości zespołu metabolicznego przypadki marskości związane z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby u otyłych dzieci zostały opisane niedawno. Dalsze dowody sugerują, że otyłość może nasilać istniejące problemy wątroby, takie jak alkohol i WZW typu C.

Mężczyźni i kobiety urodzeni ze zmniejszonym obwodem brzucha, który potencjalnie odzwierciedla zmniejszony wzrost wątroby w czasie życia płodowego, mają podwyższony poziom cholesterolu w surowicy i fibrynogenu w osoczu. Podobnie słabe przybieranie na wadze w okresie niemowlęcym jest związane ze zmienioną funkcją wątroby dorosłego, czego odbiciem są podwyższone stężenia całkowitego cholesterolu i lipoprotein o niskiej gęstości i zwiększone stężenie fibrynogenu w osoczu [17]. Choć ludzkie badania koncentrują się na rozpoznaniu i konsekwencjach NAFLD u otyłych dzieci i młodzieży, to badania na zwierzętach wskazują wczesną ekspresję stłuszczenia wątroby u płodów narażonych na działanie wysokotłuszczowej diety matki, choć nie wyraża tego LGA. W związku z tym może być dotychczas nierozpoznawany wzrost otłuszczenia wątroby u potomstwa z prawidłową masą ciała matek poddanych ekspozycji wysokotłuszczowej diety.

Zywnościowe modele zwierzęce z ograniczaniem lub przekarmianiem matek wykazują obecność NAFLD,