

Received: 2005.11.02
Accepted: 2006.03.28
Published: 2006.04.21

Infekcje wirusowe w etiologii rozwoju otyłości

Obesity development associated with viral infections

Agnieszka Jaworowska, Grzegorz Bazylak

Katedra i Zakład Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Przedstawiono znaczenie infekcji wirusowej w kontekście powszechnie rozpoznawanych czynników i przyczyn występowania otyłości u ludzi oraz następstw tej choroby dla zdrowia indywidualnego i publicznego w różnych krajach. Omówiono wyniki dotychczas opublikowanych badań obejmujących sześć zidentyfikowanych wirusów przyczyniających się do rozwoju otyłości u niektórych gatunków ptaków, gryzoni i małp. W szczególności omówiono wyniki badań wskazujących, iż infekcja adenowirusem ptasim SMAM-1 lub adenowirusem ludzkim Ad-36 może być związana z rozwojem otyłości u ludzi. Omówiono podstawowe założenia proponowanych patomechanizmów działania tych wirusów w zainfekowanych tkankach i narządach prowadzące do powstania otyłości. Dotychczasowe wyniki badań wskazują na konieczność udoskonalania odpowiednich metod diagnostyki takich infekcji wirusowych, a także powodowanych przez inne patogeny, oraz wyjaśnienie ich związku z inicjacją, rozwojem i patologią otyłości, co może stanowić istotne uzupełnienie obecnych sposobów zapobiegania, rozpoznawania i terapii tej gwałtownie rozszerzającej się choroby społecznej.

Słowa kluczowe:

otyłość • wirusy • etiologia • epidemiologia

Summary

This overview of the significance of viral infections in the development of human obesity is presented within context of the commonly recognized obesity risk factors, including the personal and public health consequences of obesity in various countries. In addition, the results of past and recently published studies on the recognition of six taxonomically different viruses which can undoubtedly be associated with obesity progression in some species of animals are summarized. More attention is focused on the results of preliminary epidemiological studies indicating that human infection by the avian adenovirus SMAM-1 or the human adenovirus Ad-36 can be objectively related to symptoms, prevalence, and complications of obesity in some adult men. Proposed pathogenic pathways involved in the observed cases of viral infection-dependent obesity in animals and humans are also briefly described. Urgent implementation of high-throughput diagnostics procedures is advised to extend viral infection-oriented modes of prevention, recognition, and therapy of obesity currently available in modern societies.

Key words:

obesity • viruses • etiology • epidemiology

Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/9066.pdf
Word count:	4185
Tables:	1
Figures:	1
References:	103

Adres autora: Dr hab.n.farm. Grzegorz Bazylak, prof. UMK, Katedra i Zakład Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Jagiellońska 13, 85-067 Bydgoszcz; e-mail: gbazylak@cm.umk.pl

Wykaz skrótów: **Ad-36** – ludzki adenowirus 36; **Ad-37** – ludzki adenowirus 37; **BDV** – wirus choroby Borna; **BMI** – wskaźnik masy ciała; **CDV** – wirus psiej nosówki; **CHOL** – cholesterol całkowity; **HDL** – frakcja lipidowa o wysokiej gęstości; **PCR** – polimerazowa reakcja łańcuchowa; **RAV-7** – retrowirus ptasi (wirus ptasiego bielactwa); **SMAM-1** – adenowirus ptasi; **TG** – trójglicerydy; **NHANES** – National Health and Nutrition Examination Survey; **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworu- α ; **WHR** – wskaźnik talia/biodro.

1. WPROWADZENIE

Otyłość według ekspertów WHO jest epidemią światową początku XXI wieku [61]. Liczne badania epidemiologiczne prowadzone w ostatnim dwudziestolecu wykazały znaczny wzrost częstości występowania otyłości na całym świecie. Zjawisko to dotyczy zarówno krajów wysoko uprzemysłowionych, jak i krajów rozwijających się [4,31,34,38,42,53,60,64,70,84]. Dramatyczny wzrost otyłości odnotowano w Wielkiej Brytanii, gdzie odsetek osób otyłych wzrósł z 9 w 1988 roku do 23% wśród mężczyzn i 25% wśród kobiet w 2002 roku oraz w Stanach Zjednoczonych, gdzie otyłość zgodnie z danymi z NHANES III występuje obecnie u 1/3 społeczeństwa [39,51,76]. Epidemia otyłości nasila się również w krajach Europy Środkowej oraz Wschodniej i niestety także w Polsce [31,40,42,66,70]. Najnowsze dane WHO podają, iż otyłość dotyczy obecnie około 20% mężczyzn i około 30% kobiet zamieszkałych w krajach Europy [91]. Dane pochodzące z badania POL-MONICA wykazały wzrost odsetka osób otyłych w wieku 35–64 lata z 18,6 wśród mężczyzn i u 28,0% wśród kobiet w 1984 roku do odpowiednio 22,4 i 29,0% w 1993 roku [80]. Wzrost częstości występowania otyłości wśród mężczyzn został potwierdzony w badaniach przeprowadzonych w ramach programu CINDI/WHO (1991–2001) oraz POL-MONICA BIS (2001) [46,47,79]. Natomiast wśród kobiet w wieku 18–54 lata odnotowano obniżenie częstości tej patologii, jednakże znaczny wzrost w grupie kobiet w wieku 55–74 lata, wśród których odsetek osób otyłych wynosi 38,5–51,8% w zależności od regionu Polski [51,75]. Również badania Mardarowicz i wsp. (1999–2000) [56] przeprowadzone wśród mieszkańców Lubelszczyzny wykazały dużą częstość występowania otyłości. Problem ten dotyczył 34,8 kobiet i 31,1% mężczyzn zamieszkałych w mieście oraz 39,3 kobiet i 20,4% mężczyzn ze środowiska wiejskiego, zaobserwowano także wzrost odsetka osób otyłych obu płci w porównaniu z badaniami z końca lat osiemdziesiątych XX wieku [56,57]. Zjawisko częstego występowania otyłości potwierdziły także badania prowadzone w ramach programu NATPOL PLUS (2002), w których nadmierną masę ciała odnotowano u 19% osób obu płci [5]. Ponadto we wszystkich omawianych badaniach wyraźnie zaznacza się wzrost odsetka osób otyłych wraz z wiekiem, co jest sytuacją niepokojącą, zwłaszcza w połączeniu ze stosunkowo

częstym występowaniem otyłości wśród młodzieży. Szacuje się, iż problem ten dotyczy 2–26% populacji wieku rozwojowego w Polsce w zależności od płci, wieku oraz regionu zamieszkania badanych [17,49,55,59,82]. Najnowsze dane WHO wskazują na znaczny wzrost odsetka otyłych osób młodych z 8 w 1994 do 18% w 2000 roku [91].

2. KRYTERIA ROZPOZNAWANIA OTYŁOŚCI

Otyłość to choroba, będąca wynikiem patologicznego zwiększania ilości tkanki tłuszczowej jako składowej całości organizmu [34]. Jest to związane ze zwiększaniem liczby i/lub wielkości komórek tłuszczowych [79]. Otyłość jest najczęściej klasyfikowana za pomocą wskaźnika masy ciała BMI (kg/m^2). Zgodnie z zaleceniami WHO o otyłości mówimy wówczas, gdy wartość BMI jest $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, BMI pomiędzy $25,0$ a $29,9 \text{ kg/m}^2$ wskazuje na nadwagę, natomiast masa ciała jest prawidłowa, gdy BMI wynosi $18,5$ – $24,9 \text{ kg/m}^2$ [64]. Jednakże wskaźnik BMI nie określa ani rozmieszczenia ani ilości tkanki tłuszczowej w organizmie. Rozpoznanie otyłości tylko na podstawie wartości BMI stwarza ryzyko zaliczenia do grupy osób otyłych także ludzi, u których nadmiar masy ciała jest uwarunkowany rozrostem tkanki mięśniowej, a nie tłuszczowej. Do grupy tej zaliczani są przede wszystkim sportowcy dyscyplin siłowych. Istnieje także ryzyko nierozpoznania otyłości u osób, które mimo że charakteryzują się znaczną zawartością tkanki tłuszczowej, to mają wskaźnik BMI nieprzekraczający wartości 30 kg/m^2 [34,102]. Dlatego też do precyzyjniejszych badań używa się innych metod oceny zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie, między innymi metody antropometryczne, bioimpedancji elektrycznej, ocenę całkowitej zawartości wody w organizmie czy metodę densytometryczną [67]. Natomiast w celu określenia dystrybucji tkanki tłuszczowej bardzo często stosuje się tzw. wskaźnik talia/biodro (WHR). Do oceny rodzaju otyłości można zastosować również sam pomiar obwodu talii. Wzrost ryzyka powikłań metabolicznych występuje przy obwodzie talii $\geq 88 \text{ cm}$ u kobiet i $\geq 102 \text{ cm}$ u mężczyzn [30]. Dokładniejszych danych o zawartości wisceralnej tkanki tłuszczowej dostarczają pomiary z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego oraz tomografii komputerowej, lecz ze względu na wysokie koszty ich zastosowanie jest ograniczone [67,102]. Określenie rodzaju otyłości jest niezwykle

kle istotne, bowiem za powstawanie chorób będących następstwem otyłości odpowiedzialny jest głównie nadmiar tkanki tłuszczowej trzewnej [102].

3. NASTĘPSTWA KLINICZNE I EKONOMICZNE OTYŁOŚCI

Otyłość jest obecnie jednym z głównych zagrożeń zdrowia na całym świecie. Według danych WHO otyłość oraz jej następstwa kliniczne są przyczyną ponad 2,5 miliona zgonów rocznie [64]. Liczne badania epidemiologiczne dowodzą, iż nadmierna masa ciała jest związana ze zwiększoną zachorowalnością oraz umieralnością. Do chorób istotnie związanych z otyłością należą cukrzyca typu 2, hiperlipidemia, hipertriglicerydemia, hiperinsulinemia, insulinooporność, choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby dróg żółciowych oraz niektóre nowotwory (prostaty, jelita grubego, trzonu macicy, piersi u kobiet po menopauzie). Towarzyszą jej również zaburzenia hormonalne, m.in. obniżenie stężenia testosteronu u mężczyzn, upośledzenie wydzielania hormonu wzrostu, hiperaktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, które prowadzą do zaburzenia miesiączkowania i owulacji, hiperkortyzolizmu, upośledzenia płodności oraz oligospermii. Ponadto otyłość u kobiet ciężarnych znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia powikłania ciąży. W otyłości także znacznie częściej obserwuje się marskość wątroby, zapalenie trzustki, zwyrodnienie stawów, dnę moczanową, zespół bezdechu w czasie snu oraz zespół Pickwicka [10,64,65,69,87,96,102,103]. Największe ryzyko powikłań chorobowych towarzyszy otyłości brzusznej, jest z nią związany zespół chorobowy, określany mianem „zespołu polimetabolicznego”, na który składa się otyłość brzuszna, nadciśnienie tętnicze, insulinooporność, hiperinsulinemia, upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca, hiperlipidemia, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL [43,89]. Otyłość, a także jej powikłania i następstwa kliniczne powodują ograniczenie w funkcjonowaniu w społeczeństwie, określane jako niepełnosprawność. W populacji Polski problem tego typu niepełnosprawności dotyczy około 16% społeczeństwa i według danych szacunkowych będzie wzrastał w najbliższych latach [68].

Epidemia otyłości stanowi także istotne obciążenie budżetu państwa przeznaczonych na ochronę zdrowia. W USA obliczono, iż koszty ponoszone na ochronę zdrowia osób ze wskaźnikiem BMI 30–34,9 kg/m² i z BMI powyżej 35,0 kg/m² były wyższe odpowiednio o 25 i 44% w porównaniu z osobami o prawidłowych wartościach BMI [71]. Zależność tę potwierdziły również badania Andrayeva i wsp. [1], w których odnotowano wzrost kosztów związanych z ochroną zdrowia osób z BMI 30–34,9 kg/m², 35,0–39,9 kg/m² i powyżej 40 kg/m² odpowiednio o 25, 50 i 100% w porównaniu z osobami szczupłymi. Raebel i wsp. [73] odnotowali, iż wzrost kosztów ochrony zdrowia osób otyłych, spowodowany jest przede wszystkim wydatkami na zakup leków wypisywanych na receptę, a także inwazyjnych i nieinwazyjnych zabiegów z zakresu chirurgii bariatrycznej [18,56]. Osoby otyłe znacznie częściej przyjmują leki stosowane w leczeniu astmy, cukrzycy, wrzodów, nieżyty nosa, chorób tarczycy i układu sercowo-naczyniowego oraz leki przeciwbólowe. Wykazano, iż kompleksowe leczenie otyłości (bariatra) m.in. przez zastosowanie farmakoterapii jest ekonomicznie uzasadnione i powoduje obniżenie kosztów farmaceutycznych związanych z leczeniem chorób współistniejących z otyłością [18,37,56,61]. Odnotowano,

iż nawet niewielkie obniżenie masy ciała (6–10%) zmniejszało wydatki na leki. Koszty związane z otyłością oraz jej następstwami klinicznymi stanowią 2–7,8% ogólnych wydatków państwa przeznaczonych na ochronę zdrowia [9,86,100]. Bezpośrednie i pośrednie koszty związane z otyłością w Kalifornii w 2000 roku stanowiły \$ 6,4 mld, w Australii wynosiły \$ 840 mln w 1992/93 i wzrosły do \$ 1,520 mln w 2003 roku, natomiast w USA odnotowano wzrost z \$ 68,8 mld w 1994 roku do \$ 117 mld w 2003 roku [16,35,61,101]. W Wielkiej Brytanii, Irlandii i Szwecji wydatki te obejmują także refundację farmakoterapii otyłości orlistatem. W Polsce lek ten jest pełnopłatny i sprzedawany jedynie na podstawie recepty, natomiast w Australii od 2004 roku jest ogólnodostępny [41,85].

4. ETIOLOGIA OTYŁOŚCI

Otyłość jest chorobą o złożonym, wieloczynnikowym podłożu. Na jej powstawanie i rozwój wpływają czynniki genetyczne, środowiskowe, metaboliczne, kulturowe, behawioralne, żywieniowe, a nawet warunki odżywiania w okresie niemowlęcym [21,77,87,88]. Jednakże nie ulega wątpliwości, że otyłość mimo dużego zróżnicowania przyczyn i złożonej patogenetyki jest w większości przypadków przejawem dodatniego bilansu energetycznego [77]. W rozwoju otyłości znaczną rolę odgrywają czynniki genetyczne i środowiskowe [21,69]. Współzależność między tymi czynnikami a występowaniem otyłości została potwierdzona w licznych doniesieniach naukowych, choć ich znaczenie jest nadal przedmiotem dyskusji. Uważa się, że czynniki genetyczne są odpowiedzialne za występowanie otyłości w 30–40%, a pozostałe 60–70% przypisuje się czynnikom środowiskowym [69]. Bardzo istotne są również interakcje między tymi czynnikami, stwierdzono, że u osób z genetyczną predyspozycją do rozwoju otyłości, czynniki genetyczne zostają „uruchomione” tylko pod wpływem pewnych niekorzystnych czynników środowiskowych [69]. Dotychczas nie odnaleziono jednego genu odpowiedzialnego za wystąpienie otyłości, obecnie nadal trwają badania w celu stworzenia tzw. mapy genowej otyłości. Wyjątek dotyczy genu ob./ob. regulującego wydzielanie i wytwarzanie leptyny. Leptyna jest peptydem wydzielanym w komórkach tkanki tłuszczowej, za pomocą której jest przekazywany sygnał do ośrodków regulujących apetyt i sytość w podwzgórz. Wywołuje on uczucie sytości i zmniejszenie apetytu. Stężenie leptyny koreluje istotnie z wartościami BMI, procentową zawartością tłuszczu w ciele oraz ze spożyciem tłuszczu [20].

Jednakże za epidemię otyłości obserwowaną w ostatnich latach nie mogą być odpowiedzialne jedynie czynniki genetyczne, bowiem pula genów na przestrzeni ostatnich lat nie zmieniła się istotnie, natomiast częstość występowania otyłości znacznie wzrosła. Wskazuje to na dużą rolę czynników środowiskowych. Znaczenie czynników środowiskowych bardzo dobrze ilustrują badania przeprowadzone wśród Indian Pima mieszkających w Meksyku i Arizonie. Pomimo podobnych predyspozycji genetycznych, Indianie Pima mieszkający w Arizonie mają znacznie wyższe BMI oraz znacznie częściej dotyka ich cukrzyca, nadciśnienie oraz zaburzenia przemiany lipidów w porównaniu ze znacznie szczuplejszymi Pimami z Meksyku [75].

Podstawowym czynnikiem środowiskowym, który zmienił się w ostatnich latach, jest aktywność fizyczna. Rozwój tech-

Tabela 1. Wykaz dotychczas poznanych wirusów związanych z rozwojem otyłości u niektórych zwierząt i człowieka

Nazwa wirusa – literatura	Rodzina taksonu i kwas nukleinowy	Proponowany patomechanizm działania prowadzący do rozwoju otyłości	Organizm gospodarza	Obserwowane zmiany w tym związane z otyłością
Wirus psiej nosówki (CDV) – [7], [8], [54], [62], [94]	<i>Paramyxoviridae</i> ssRNA (–)	uszkodzenie podwzgórza, redukcja ekspresji receptora leptyny w podwzgórzu, obniżenie ekspresji prekursora mRNA hormonu koncentracji melaniny, redukcja stężenia katecholamin	myszy (<i>Swiss</i>)	wzrost masy ciała, wzrost liczby i rozmiarów komórek tłuszczowych selektywny tropizm jąder podwzgórza: boczego, grzbietowo-bocznego, łukowego, brzuszno-przysadkowego oraz nadwzrokowo-przykomorowego
Wirus choroby Borna (BDV) – [36], [39]	<i>Bornaviridae</i> ssRNA (–)	uszkodzenie podwzgórza	szczury (<i>Lewis</i>)	wzrost masy ciała, wzrost stężenia trójglicerydów i glukozy, rozrost wysepek trzustki, charakterystyczne rozmieszczenie stanów zapalnych oraz antygenów BDV w mózgu (przegroda, hipokamp, podwzgórze, jądra migdałowe)
Wirus ptasiego bielactwa (RAV-7)* – [12], [13]	<i>Retroviridae</i> RNA	obniżenie stężenia tyroksyny, wzrost stężenia insuliny	kurczęta (<i>Leghorn</i>)	wzrost ilości tłuszczu zgromadzonego wokół wola oraz tłuszczu wisceralnego karłowatość, anemia, powiększenie i stłuszczenie wątroby, hiperinsulinemia i hipercholesterolemia
Adenowirus ptasi (SMAM-1)* – [22], [23], [24], [25], [27]	<i>Adenoviridae</i> dsDNA	nieznany	kurczęta (<i>Leghorn</i>), człowiek**	wyższa zawartość wisceralnej tkanki tłuszczowej, obniżenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów, powiększenie wątroby i nerek
Adenowirus ludzki (Ad-36) – [2], [25], [26], [28], [29], [33], [45], [72], [92], [93], [98]	<i>Adenoviridae</i> dsDNA	intensyfikowanie procesu różnicowania preadypocytów, obniżenie wydzielania leptyny, wzrost stężenia dehydrogenazy glicero-6-fosforanowej	kurczęta (<i>Leghorn</i>), myszy (<i>ICR</i>), małpy (<i>Callithrix jacchus</i> oraz <i>Macaca mulatta</i>), człowiek***	obniżenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów, wzrost ilości tłuszczu wisceralnego, wyższa procentowa zawartość tłuszczu
Adenowirus ludzki (Ad-37) – [3], [28], [92], [98]	<i>Adenoviridae</i> dsDNA	intensyfikowanie procesu różnicowania preadypocytów, obniżenie wydzielania leptyny	kurczęta (<i>Leghorn</i>)	obniżenie stężenia trójglicerydów, wyższa zawartość wisceralnej tkanki tłuszczowej

* Akronim nieuwzględniony w bazie taksonomicznej NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) oraz w wykazie aprobowanych nazw wirusów (<http://www.tulane.edu/~dmsander/www/335/VirusList.html>);

** Populacje badane w Indiach [27]; *** Populacje badane w USA [2], Danii [72] oraz Australii [33].

niczny ułatwiający codzienne życie przyczynił się do znacznego zmniejszenia wydatkowanej energii. Współczesny człowiek większą część dnia spędza w pozycji siedzącej, bowiem w dobie komputerów i telewizorów, coraz więcej ludzi również w czasie wolnym preferuje bierny wypoczynek. Równocześnie zwiększył się dostęp do względnie taniej i atrakcyjnej żywności, która często charakteryzuje się wysoką wartością energetyczną. Ponadto powiększyły się sprzedawane porcje gotowych do spożycia produktów [21,30,44].

Wykazano również, iż istotną rolę w rozwoju otyłości odgrywa poziom wykształcenia, status socjoekonomiczny, wiek, płeć oraz czynniki psychologiczne [31,46,59,77,79,84]. Przyczyną otyłości mogą być również przyjmowane leki, m.in. leki psychotropowe, przeciwdepresyjne i glukokortykosteroidy [87]. Otyłość jest również uwarunkowana czynnikami metabolicznym, takimi jak: tempo utleniania

tłuszczu w organizmie, tempo metabolizmu, aktywność współczulnego układu nerwowego [74]. Znacznie rzadziej otyłość jest następstwem chorób: uszkodzenia podwzgórze, niedoczynności tarczycy, zespołu policystycznych jajników, niedoboru hormonu wzrostu [103].

5. ROLA CZYNNIKA WIRUSOWEGO W ROZWOJU OTYŁOŚCI

W tabeli 1 przedstawiono wykaz zidentyfikowanych w ostatnich 25 latach sześciu wirusów powiązanych z rozwojem otyłości u zwierząt hodowlanych, doświadczalnych i człowieka. Dwa z nich należą do rodziny taksonów *Paramyxoviridae* i *Bornaviridae* cechujących się obecnością jednonicowego RNA w nukleokapsydzie wirionu. Kolejny RNA-wirus należy do rodziny *Retroviridae*, a jego replikacja zachodzi z udziałem procesu odwrotnej transkrypcji. Natomiast trzy pozostałe wirusy należą do rodziny *Adenoviridae* charakteryzującej się obecnością

dwuniciowego kwasu DNA w nukleokapsydzie wirionu. Zaproponowane na podstawie dotychczasowych wyników badań patomechanizmy działania wymienionych wirusów prowadzące do rozwoju otyłości u badanych zwierząt hodowlanych, doświadczalnych i nielicznych populacji ludzkich mogą być związane przede wszystkim z wywoływaniem zmian w różnych częściach podwzgórza (wirusy RNA-zależne) lub dysregulacją funkcjonowania tkanki tłuszczowej (wirusy DNA-zależne). Do najczęściej obserwowanych zmian wywołanych infekcją wirusową należały: wzrost masy ciała, większa zawartość tkanki tłuszczowej oraz zaburzenia gospodarki lipidowej organizmu badanego gospodarza.

Lyons i wsp. [54] w 1982 r. po raz pierwszy wykazali, iż rozwój otyłości może być również związany z infekcją wirusową. W badaniach tych zaobserwowano wzrost masy ciała, wzrost rozmiarów i liczby komórek tłuszczowych, a także obniżenie stężenia katecholamin u myszy w wyniku zakażenia wirusem psiej nosówki (CDV), spokrewnionym morfologicznie z ludzkim wirusem odry. Występowanie otyłości odnotowano u 26% myszy zainfekowanych w okolicach śródmózgowia oraz u 16% myszy poddanych infekcji śródotrzewnowej [54]. Rozwój otyłości u myszy wywołany infekcją neurotropową odmianą paramyksowirusa CDV został przedstawiony w badaniach Bernarda i wsp. [7,8] oraz Nagashima i wsp. [62], którzy ponadto wykazali, iż progresja otyłości jest związana z wysoko selektywnym tropizmem i szybką replikacją tego wirusa w jądrach części przedniej, guzowej i bocznej podwzgórza. Stwierdzono, iż wystąpienie objawów otyłości u myszy było jednoznacznie związane z replikacją wirusa, nie odnotowano wystąpienia otyłości jeżeli paramyksowirus CDV nie ulegał replikacji w mózgu [7]. Bernard i wsp. [7] odnotowali, iż infekcja CDV powoduje obniżenie u otyłych myszy ekspresji receptora leptyny w podwzgórzu, co prawdopodobnie może być przyczyną wzrostu masy ciała. Według autorów zależność pomiędzy infekcją CDV a rozwojem otyłości może być związana z tym, iż infekcja powoduje zapoczątkowanie zmian morfologicznych w podwzgórzu, których dalszy rozwój może prowadzić do powstania otyłości nawet po ustąpieniu ostrej fazy zakażenia [7]. Natomiast Varlaeten i wsp. [94] wykazali, iż w podwzgórzu następuje obniżenie ekspresji prekursora mRNA hormonu koncentracji melaniny u wszystkich zainfekowanych myszy w ostrej fazie zakażenia CDV oraz u myszy otyłych w późnej fazie zakażenia tym wirusem. Hormon koncentracji melaniny reguluje m.in. pobranie energii z pożywieniem i jej wydatkowanie, a także proces termogenezy [83].

Drugim wirusem powiązanym z rozwojem otyłości jest wirus choroby Borna (BDV). Gosztonyi i Ludwig [36] zaobserwowali, iż BDV, którego pełną wersję genomu opublikowano w 1994 roku [11], wywołuje rozwój otyłości u szczurów, a także wzrost stężenia trójglicerydów i glukozy we krwi, rozrost wysepek trzustki oraz stan zapalny niektórych części podwzgórza. Współzależność między infekcją BDV a rozwojem otyłości została potwierdzona w badaniach Herdena i wsp. [39]. U szczurów zainfekowanych BDV odnotowano charakterystyczne rozmieszczenie stanów zapalnych oraz antygenów BDV w mózgu (przegroda, hipokamp, podwzgórze, jądra migdałowe), co według autorów jest najbardziej prawdopodobną przy-

czyną rozwoju otyłości u zakażonych zwierząt. Te części mózgu, a zwłaszcza podwzgórze, regulują masę ciała oraz spożycie pokarmu [39], a ich stymulacja jest wykorzystywana w farmakoterapii otyłości u ludzi [6,41]. Jest bardzo prawdopodobne, iż infekcja BDV wywołuje zaburzenia neuroendokrynologiczne prowadzące do rozwoju otyłości u badanych zwierząt [39]. Występowanie BDV odnotowano także u ludzi, stwierdzając, iż patogen ten często występuje u osób chorych na schizofrenię i z zaburzeniami psychicznymi, a także u członków ich rodzin, opiekunów i personelu medycznego [15,90,95], jednakże nie podjęto jak dotąd badań w celu powiązania zakażenia tym wirusem z otyłością u ludzi.

Kolejne wyniki badań potwierdzające związek pomiędzy rozwojem otyłości a zakażeniem wirusowym zostały przedstawione przez Cartera i wsp. [12]. U kurcząt zainfekowanych retrowirusem RAV-7 (Rous associated virus-7, wirus ptasiego bielactwa) odnotowano występowanie otyłości, hiperlipidemii i hipercholesterolemii, a także anemię, karłowatość oraz powiększenie i stłuszczenie wątroby [12,13]. Otyłość u kurcząt zainfekowanych RAV-7 charakteryzowała się gromadzeniem tłuszczu wokół wola oraz tłuszczu wisceralnego [12]. Wyżej wymienione charakterystyczne objawy występowały wówczas, gdy zakażeniu były poddawane 10-dniowe embriony kurcząt. Natomiast zakażenie kurcząt jednodniowych nie powodowało wystąpienia karłowatości i rozwoju otyłości [12]. U kurcząt zainfekowanych RAV-7 odnotowano obniżenie stężenia tyroksyny oraz wzrost stężenia insuliny w surowicy, co może być prawdopodobną przyczyną rozwoju otyłości i hiperlipidemii [13].

Obszerne badania Dhurandhara i wsp. [23] wykonane w Indiach wykazały, iż z rozwojem otyłości związany jest adenowirus ptasi SMAM-1. W badaniach prowadzonych na kurczętach (zainfekowanych eksperymentalnie) wykazano, iż ptaki zarażone adenowirusem SMAM-1 charakteryzują się większą zawartością wisceralnej tkanki tłuszczowej oraz mniejszym stężeniem cholesterolu i trójglicerydów we krwi. Ponadto u ptaków serologicznie dodatnich stwierdzono m.in. powiększenie wątroby i nerek [22]. Odnotowano, iż infekcja prawdopodobnie może być także wywołana cząstkami SMAM-1 obecnymi w powietrzu, bowiem stwierdzono rozwój otyłości u kurcząt niepoddanych infekcji wszczepiennej, które przebywały w tym samym pomieszczeniu, co kurczęta zainfekowane [23]. Warto zaznaczyć, że mimo wielokrotnych starań amerykańskie federalne władze sanitarne (USDA), jak dotąd nie wyraziły zgody na podjęcie kompleksowych badań SMAM-1 na terytorium USA [22,23,24,25,27,98].

Atkinson i wsp. zauważyli, iż zakażenie adenowirusem ludzkim Ad-36 powoduje rozwój otyłości u ptaków i gryzoni [25]. W czterech oddzielnych eksperymentach kurczęta i myszy zostały zakażone Ad-36. Występowanie otyłości stwierdzono u 64% kurcząt zakażonych drogą wszczepienną i 18% kurcząt z grupy kontrolnej. Mimo iż masa ciała obu grup kurcząt nie różniła się znacząco, to wykazano istotne różnice w zawartości tkanki tłuszczowej. U ptaków zakażonych procentowa zawartość tkanki tłuszczowej wisceralnej była o 128% ($p < 0,0005$) wyższa w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast procentowa zawartość tkanki tłuszczowej całkowitej była wyższa

o 46% ($p < 0,0005$). Jednocześnie u ptaków tych stwierdzono istotnie mniejsze stężenie cholesterolu całkowitego i trójglicerydów we krwi (odpowiednio $p < 0,0005$ i $p < 0,02$). Spożycie paszy w czasie trwania eksperymentu (6 tygodni) w grupie kontrolnej jak i zainfekowanej Ad-36 było prawie identyczne i wynosiło odpowiednio $5401,6 \pm 268,1$ g oraz $5234,8 \pm 338,3$ g. Analogiczne zależności odnotowano również u kurcząt poddanych zarażeniu drogą wziewną oraz u myszy. Myszy zakażone Ad-36 charakteryzowały się wyższą średnią masą ciała, procentową zawartością tłuszczu wisceralnego oraz całkowitej tkanki tłuszczowej odpowiednio o 9,67 i 35% w porównaniu z grupą kontrolną. U gryzoni tych odnotowano również mniejsze stężenie cholesterolu (CHOL) i trójglicerydów (TG) w surowicy. Natomiast u kurcząt zainfekowanych drogą wziewną odnotowano o 74% wyższą zawartość tkanki tłuszczowej wisceralnej w porównaniu z grupą kontrolną ($1,74 \pm 0,2\%$ vs. $1,01 \pm 0,2\%$). Stężenie CHOL i TG było mniejsze odpowiednio o 20 i 18% w grupie kurcząt serologicznie dodatnich. Nie odnotowano istotnych różnic w spożyciu paszy przez kurczęta i myszy, zarówno w grupach serologicznie dodatnich jak i ujemnych [25].

Sugestia wirusowego pochodzenia otyłości została również potwierdzona w kolejnych badaniach na kurczętach, w których dodatkowo stwierdzono, iż do zakażenia może dojść poprzez transfuzję krwi [26]. Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej wisceralnej w grupie kurcząt bezpośrednio zarażonych wirusem była większa o 142 i o 80% w grupie zarażonej poprzez transfuzję krwi w porównaniu z grupą kontrolną. Zaobserwowano również, iż ptaki zakażone charakteryzują się mniejszym stężeniem CHOL i TG w surowicy. Spożycie pokarmu w obu grupach kurcząt było zbliżone. Związek między infekcją adenowirusem Ad-36 a rozwojem otyłości został wykazany także w badaniach przeprowadzonych na małpach płci męskiej z gatunku *Callithrix jacchus* (małpa pigmejska) oraz *Macaca mulatta* (makak) [29]. Zwierzęta zakażone adenowirusem Ad-36 charakteryzowały się większym wzrostem masy ciała i tłuszczu całkowitego w czasie badania w porównaniu z grupą kontrolną. U małp tych odnotowano również większą zawartość tkanki tłuszczowej wisceralnej oraz mniejsze stężenie cholesterolu całkowitego we krwi.

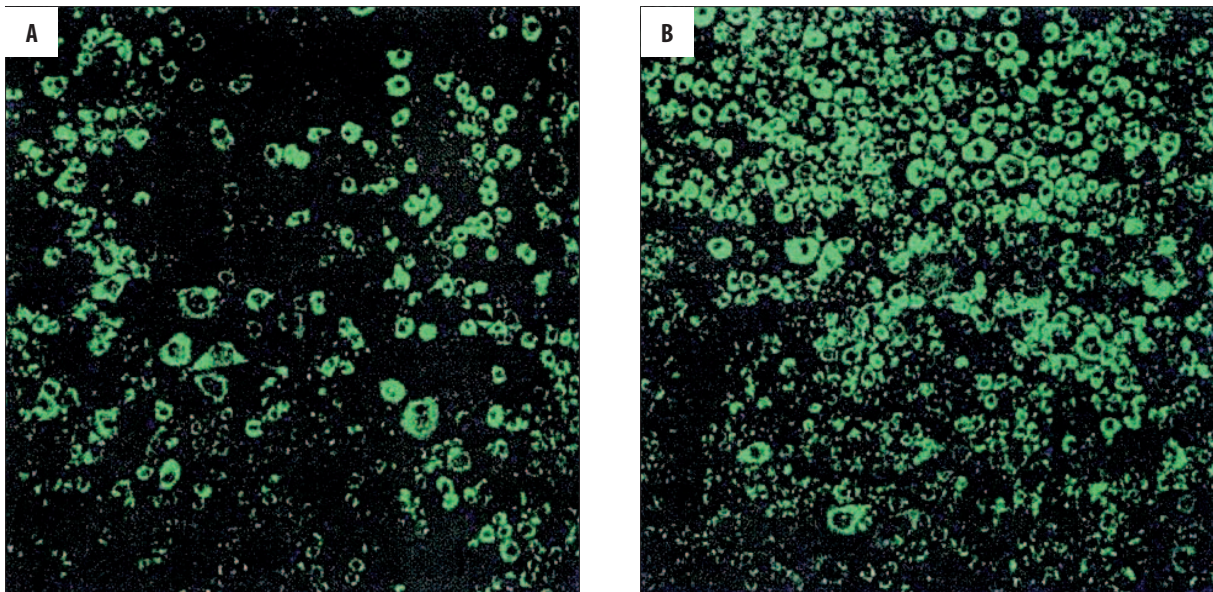
Adenowirusem powiązany z rozwojem otyłości jest także adenowirus Ad-37 [3]. Badania przeprowadzono na kurczętach poddanych zakażeniu wszczepiennemu adenowirusami Ad-2, Ad-31 oraz Ad-37. U ptaków serologicznie dodatnich stwierdzono wyższą procentową zawartość wisceralnej tkanki tłuszczowej oraz mniejsze stężenie trójglicerydów w porównaniu z grupą kontrolną. Nie odnotowano natomiast żadnej współzależności między rozwojem otyłości a infekcją adenowirusami Ad-2 oraz Ad-31 [3].

Mimo wyraźnych dowodów przemawiających za możliwością wirusowego pochodzenia otyłości u niektórych zwierząt hodowlanych i doświadczalnych związek tych patogenów z otyłością u ludzi pozostaje ciągle nieznany, gdyż czynnik wirusowy jako możliwa przyczyna wystąpienia otyłości u ludzi był do tej pory pomijany. Pierwsze systematyczne badania uwzględniające infekcyjne podłoże otyłości u ludzi zostały przeprowadzone przez Dhurandhara i wsp. [27] w Indiach w grupie 52 otyłych osób. U 10 osób odnotowano występowanie przeciwciał względem adeno-

wirusa ptasiego SMAM-1, jednocześnie u osób tych zaobserwowano istotnie większą masę ciała ($95,1 \pm 2,1$ vs $80,1 \pm 0,6$ kg) i wskaźnika BMI ($35,3 \pm 1,5$ vs. $30,7 \pm 0,6$) oraz – paradoksalnie – znacząco obniżone stężenie cholesterolu całkowitego i trójglicerydów we krwi odpowiednio o 15 i 60% w porównaniu z pozostałymi badanymi, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał względem SMAM-1. Natomiast w badaniach przeprowadzonych w latach 1995–1999 w trzech stanach wschodniego wybrzeża USA odnotowano istotny związek między występowaniem otyłości, a obecnością przeciwciał w kierunku adenowirusa Ad-36 [2]. W celu identyfikacji osób serologicznie dodatnich i ujemnych zastosowano metodę neutralizacji. Odsetek osób serologicznie dodatnich (Ab+) wynosił 20–58% w grupie osób otyłych i 11–14,9% w grupie osób szczupłych. Jednocześnie odnotowano, iż osoby Ab+ zarówno otyłe jak i szczupłe miały istotnie mniejsze stężenie cholesterolu całkowitego i trójglicerydów we krwi oraz wyższe wartości wskaźnika BMI w porównaniu z osobami serologicznie ujemnymi (Ab–). W grupie osób otyłych Ab+ średnia wartość wskaźnika BMI wynosiła $47,7 \pm 16,3$, a w grupie Ab– $35,8 \pm 12,3$ kg/m², natomiast w grupie osób Ab+ o prawidłowej masie ciała wartość wskaźnika BMI wynosiła $26,3 \pm 4,2$, a wśród osób Ab– $23,9 \pm 3,8$ kg/m². W dodatkowych badaniach przeprowadzonych wśród bliźniąt odnotowano większą procentową zawartość tłuszczu w ciele oraz wyższą wartość BMI u osób Ab+ wynoszące odpowiednio $29,6 \pm 9,5$ vs $27,5 \pm 9,9\%$ i $26,1 \pm 9,8$ vs $24,5 \pm 9,5$ kg/m². Jednakże w tym wypadku nie odnotowano współzależności między zmianą stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi a zakażeniem wirusem Ad-36 [2]. Odnotowano również, że współzależność między otyłością a infekcją Ad-36 może być w pewien sposób uwarunkowana występowaniem tzw. rejonów endemicznych związanych z położeniem geograficznym danego kraju. W Danii jedynie u 5% osób otyłych odnotowano występowanie przeciwciał względem adenowirusa Ad-36 [72]. Natomiast w Australii odsetek ten wyniósł 20% [33]. Może to wynikać także z odmiennego sposobu żywienia oraz stylu życia badanych osób, a także może być spowodowane efektem lokalnej persystencji adenowirusa Ad-36.

Patomechanizm działania adenowirusa Ad-36 prowadzący do rozwoju otyłości jak dotąd nie jest całkowicie poznany. Badania histopatologiczne mózgu zainfekowanych eksperymentalnie kurcząt nie wykazały żadnych oznak uszkodzenia podwzgórza ani innych części mózgu [25]. Natomiast stwierdzono, iż cząsteczki DNA wirusa Ad-36 są obecne w tkance tłuszczowej kurcząt, małp oraz człowieka [25,29,97]. W badaniach tych zastosowano metodę polimerazowej reakcji łańcuchowej (nested PCR) [25,29,97] oraz elektroforezy kapilarnej na sieciowanych elektrolitach polimerowych (ESCE) z laserowo wzbudzoną fluorescencją (CE-LIF) [50]. Wykazane we wszystkich badaniach wyraźnie obniżone stężenie cholesterolu oraz trójglicerydów w surowicy zwierząt doświadczalnych i osób serologicznie dodatnich może wskazywać na nieprawidłowości w funkcjonowaniu tkanki tłuszczowej. W badaniach *in vitro* odnotowano, iż infekcja Ad-36 wywiera znaczny wpływ na różnicowanie komórek mysich preadypocytów typu 3T3-L1, co przedstawiono na ryc. 1.

Zakażenie komórek 3T3-L1 Ad-36 powodowało wzrost liczby adypocytów, wzrost ilości zgromadzonego w nich tłuszczu



Ryc. 1. Intensyfikacja procesu różnicowania *in vitro* komórek preadypocytów mysich typu 3T3-L1; A – komórki kontrolne (niezainfekowane), B – komórki zainfekowane ludzkim adenowirusem Ad-36 (wg [93] za zgodą wydawcy)

oraz wzrost stężenia dehydrogenazy glicero-6-fosforanowej w porównaniu z komórkami kontrolnymi [44,93]. Wzrost wydzielania dehydrogenazy glicero-6-fosforanowej wywołany działaniem adenowirusa Ad-36 został również potwierdzony w badaniach przeprowadzonych na ludzkich komórkach tłuszczowych [45]. Odnotowano także redukcję ekspresji oraz wydzielania leptyny przez komórki tłuszczowe zainfekowane wirusem Ad-36 w porównaniu z adypocytami kontrolnymi [28,92]. Wzrost ilości zgromadzonego tłuszczu w adypocytach oraz redukcja wydzielania leptyny zaobserwowano w komórkach preadypocytów mysich zainfekowanych zarówno adenowirusem Ad-36 jak i Ad-37 [28,92,98]. Zdaniem autorów zmiany wywołane w wyniku infekcji adenowirusami Ad-36 i Ad-37 mogą powodować rozwój otyłości wynikający ze względnego niedoboru leptyny. A mechanizm tego procesu może być związany z przyspieszeniem różnicowania komórek tłuszczowych wywołanym przez bezpośrednie, miejscowe działanie adenowirusa lub poprzez ogólnoustrojowe działanie leptyny [24]. Leptyna wzmacnia rozprzestrzenianie i aktywację krążących limfocytów T oraz stymuluje wytwarzanie cytokin m.in. czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α) [57,81]. Poza tym same adypocyty również wydzielają różne cytokiny [58]. Niektóre z cytokin np. TNF- α , hamuje różnicowanie preadypocytów oraz wzmacnia wydzielanie leptyny przez adypocyty, a także wzrost jej stężenia w osoczu [14,49]. Wykazano także, iż pretranskrypcyjne białko E1A tego adenowirusa zwiększa wrażliwość komórek ssaków na TNF- α [19]. Adenowirus Ad-36 redukuje ekspresję oraz wydzielanie leptyny przez adypocyty, jednakże jego wpływ na TNF- α nie jest znany. Dhurandhar i Atkinson [24] sugerują, iż infekcja adenowirusem Ad-36 prawdopodobnie może wywoływać zarówno obniżenie stężenia leptyny, jak i TNF- α i tym samym przyczyniać się do intensyfikowania procesu różnicowania preadypocytów.

6. PODSUMOWANIE

Wyniki dotychczas opublikowanych badań, mimo pewnej niekompletności i niewyjaśnionych do końca wątpliwości,

wskazują przekonująco na to, że przede wszystkim infekcja ludzkim adenowirusem Ad-36 może stanowić istotny czynnik w rozwoju otyłości u ludzi. Wśród adenowirusów ludzkich wyróżniamy 51 serotypów należących do sześciu podrodzajów [63]. Adenowirusy są częstą przyczyną zachorowań wśród ludzi we wszystkich grupach wiekowych i wywołują infekcje dróg oddechowych, moczowych, przewodu pokarmowego, ostre stany biegunkowe u niemowląt, stan zapalny spojówek, stan zapalny jelit. Infekcje adenowirusowe są przenoszone drogą kropelkową, poprzez kontakt bezpośredni, drogą płciową, drogą fekalno-oralną [48,93]. Ad-36 jest pierwszym adenowirusem ludzkim powiązanym z rozwojem otyłości zarówno u zwierząt jak i ludzi [2,25,26,28,29,45,92,93,98]. Warto zauważyć, że adenowirus ten po raz pierwszy został wyizolowany w 1978 r. w Niemczech z próbki kału dziewczynki chorej na cukrzycę i z objawami zapalenia jelit [99]. Dotychczasowe wyniki nielicznych jeszcze badań wskazują na możliwość wirusowego pochodzenia otyłości u zwierząt i ludzi. Jak dotąd wykazano, iż sześć zróżnicowanych taksonomicznie wirusów jest związanych z rozwojem otyłości u zwierząt doświadczalnych i hodowlanych, przy czym cztery z nich (BDV, SMAM-1, Ad-36, Ad-37) są ludzkimi patogenami, z których dwa (SMAM-1, Ad-36) prawdopodobnie przyczyniają się do rozwoju otyłości u ludzi. Jednoznaczne określenie przyczynowego związku między wirulencją każdego z tych drobnoustrojów a otyłością u człowieka jest trudne, bowiem ze względów etycznych nie jest możliwa eksperymentalna infekcja ludzi. Jest prawdopodobne, iż niektóre patogeny przyczyniają się do rozwoju otyłości przez współdziałanie z innymi czynnikami sprzyjającymi jej rozwojowi, ale mogą być łatwo tłumione poprzez nie do końca zidentyfikowane czynniki behawioralne i środowiskowe [21]. Chociaż wysoki stopień współzależności między infekcją wirusową, a rozwojem otyłości został wykazany u pewnych gatunków zwierząt i w niektórych populacjach ludzi, to jednak dalsze intensywne badania są niezbędne w celu określenia pełnej roli czynnika wirusowego w rozwoju otyłości u ludzi. Szczególnie ważnym wydaje się doskonalenie dostępnych metod diagnostyki serologicz-

nej z zastosowaniem m.in. elektroimmunodufuzji, techniki PCR, cytometrii przepływowej oraz różnego rodzaju zminiaturyzowanych biosensorów wirusowych stosowanych *in vivo*. Wskazane w badaniach *in vitro* na komórkach preadypocytów możliwe mechanizmy działania adenowirusa Ad-36 mogą stanowić istotne wskazówki do zrozumienia i poznania udziału Ad-36 w rozwoju otyłości *in vivo*. Jednakże bardziej prawdopodobne jest nakładanie się wielu patomechanizmów w rozwoju otyłości związanej z infekcją Ad-36, a wzrost liczby komórek tłuszczowych oraz zwiększenie ilości zgromadzonego w nich tłuszczu, czy też obniżenie wydzielania leptyny poprzez komórki tłuszczowe może być tylko jednym z nich [90]. Uwzględnienie pierwotnej i wtórnej otyłości powiązanej z zakażeniem adenowirusowym w dotychczasowych schematach skojarzonego postępowania terapeutycznego stawia także całkiem nowe wymagania związane z opracowaniem nowych generacji nietoksycznych, wysoko selektywnych leków przeciwwirusowych o zwiększonych właściwościach immunomodulujących i neurotroficznych. Biorąc pod uwagę wieloczynnikowe podłoże otyłości, poznanie jej wszystkich przyczyn jest konieczne do właściwego postępowania z tą chorobą. Dlatego niezbędne jest również dokładne określenie związku między rozwo-

jem otyłości a infekcją wirusową. Pierwszym krokiem powinno być podjęcie szczegółowych interdyscyplinarnych badań mających na celu ustalenie czynników wirulencji i wyjaśnienie mechanizmów działania sześciu dotychczas zidentyfikowanych wirusów w rozwoju otyłości u zwierząt hodowlanych i doświadczalnych, a także identyfikacja innych możliwych patogenów [21]. Ponadto w długookresowych badaniach z udziałem ludzi należy uwzględnić sposób żywienia, a zwłaszcza stylu życia badanych, jako jednego z czynników sprzyjających międzygatunkowej transmisji adenowirusów i innych patogenów, które niewątpliwie mogą mieć istotne znaczenie w rozwoju otyłości. Przedsięwzięcia takie stwarzają szansę zastosowania odpowiednio zmodyfikowanej terapii otyłości tego typu, a w przyszłości opracowania skutecznej szczepionki lub znalezienie innego czynnika antywirusowego.

7. PODZIĘKOWANIA

Profesorowi Richardowi L. Atkinsonowi, University of Wisconsin Madison, WI, USA serdecznie dziękujemy za przekazane cenne wskazówki i uwagi krytyczne w trakcie przygotowania tej pracy.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Andreyeva T., Sturm R., Ringel J.S.: Moderate and severe obesity have large differences in health care costs. *Obes. Res.*, 2004; 12: 1936–1943
- [2] Atkinson R.L., Dhurandhar N.V., Allison D.B., Bowen R.L., Israel B.A., Albu J.B., Augustus A.S.: Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int. J. Obes.*, 2005; 29: 281–286
- [3] Atkinson R.L., Whigham L.D., Kim Y.C., Israel B.A., Dhurandhar N.V.: Evaluation of human viruses as an etiology of obesity in chicken. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002; 75: 380S (abs.)
- [4] Azizi F., Azadbakht L., Mirmiran P.: Trends in overweight, obesity and central fat accumulation among Tehranian adults between 1998–1999 and 2001–2002: Tehran Lipid and Glucose Study. *Ann. Nutr. Metab.*, 2005; 49: 3–8
- [5] Babińska Z., Bandosz P., Zdrojewski T., Wyrzykowski B.: Epidemiologia otyłości i otyłości brzusznej w Polsce, Europie Zachodniej i USA. *Kardiologia w Praktyce*, 2004; 3: 3–7
- [6] Batterham R.L., Cohen M.A., Ellis S.M., Le Roux C.W., Withers D.J., Frost G.S., Ghatei M.A., Bloom S.R.: Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3–36. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 349: 941–948
- [7] Bernard A., Cohen R., Khuth S.T., Vedrine B., Verlaeten O., Akaoka H., Giraudeau P., Belin M.F.: Alteration of the leptin network in late morbid obesity induced in mice by brain infection with canine distemper virus. *J. Virology*, 1999; 73: 7317–7327
- [8] Bernard A., Fevre-Montange M., Bencsik A., Giraudeau P., Wild T.F., Confavreux C., Belin M.F.: Brain structures selectively targeted by canine distemper virus in a mouse model infection. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1993; 52: 471–480
- [9] Birmingham C.L., Muller J.L., Palepu A., Spinelli J.J., Anis A.H.: The cost of obesity in Canada. *CMAJ* 1999; 160: 483–488
- [10] Bolanowski M., Milewicz A.: Zaburzenia hormonalne u ludzi otyłych. *Diabet. Pol.*, 2003; 10: 220–223
- [11] Briese T., Schneemann A., Lewis A.J., Park Y.S., Kim S., Ludwig H., Lipkin W.I.: Genomic organization of Borna disease virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1994; 91: 4362–4366
- [12] Carter J.K., Ow C.L., Smith R.E.: Rous-associated virus type 7 induced a syndrome in chickens characterized by stunting and obesity. *Infect. Immun.*, 1983; 39: 410–422
- [13] Carter J.K., Smith R.E.: Specificity of avian leukosis virus-induced hyperlipidemia. *J. Virology*, 1984; 50: 301–308
- [14] Chae G.N., Kwak S.J.: NF- κ B is involved in the TNF- α induced inhibition of the differentiation of 3T3-L1 cells by reducing PPAR γ expression. *Exp. Mol. Med.*, 2003; 35: 431–437
- [15] Chen C.H., Chiu Y.L., Wei F.C., Koong F.J., Liu H.C., Shaw C.K., Hwu H.G., Hsiao K.J.: High seroprevalence of Borna virus infection in schizophrenic patients, family members and mental health workers in Taiwan. *Mol. Psychiatry*, 1999; 4: 33–38
- [16] Chenoweth D.: The economic cost of physical inactivity, obesity, and overweight in California adults: Health care, workers' compensation and lost productivity. *Topline Report 2005*, New Bern North California; 2005
- [17] Chrzanowska M., Gołąb S., Żarów R., Sobieski J., Matusiak S.: Trendy w otyłości ciała oraz występowanie nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży Krakowa w ostatnim trzydziestolecu. *Pediatr. Pol.*, 2002; 2: 113–119
- [18] Clegg A., Colquitt J., Sidhu M., Royle P., Walker A.: Clinical and cost effectiveness of surgery for morbid obesity: a systematic review and economic evaluation. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2003; 27: 1167–1177
- [19] Cook J.L., Walker T.A., Worthen G.S., Radke J.R.: Role of the E1A Rb-binding domain in repression of the NF-kappa B-dependent defense against tumor necrosis factor-alpha. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2002; 99: 9966–9971
- [20] Cooling J., Barth J., Blundell J.: The high-fat phenotype: Is leptin involved in the adaptive response to a high fat (high energy) diet? *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1998; 22: 1132–1135
- [21] Czech A.: Czynniki środowiskowe sprzyjające otyłości. *Terapia*, 2005; 13: 17–19
- [22] Dhurandhar N.V.: Infectobesity: obesity of infectious origin. *J. Nutr.*, 2001; 131: 2794S–2797S
- [23] Dhurandhar N.V.: Contribution of pathogens in human obesity. *Drug. News. Perspect.*, 2004; 17: 307–313
- [24] Dhurandhar N.V., Atkinson R. L.: Obesity of infectious origin – a review. *Growth. Genetics & Hormones*, 2004; 20: 33–39
- [25] Dhurandhar N.V., Israel B.A., Kolesar J.M., Mayhew G.F., Cook M.E., Atkinson R.L.: Increased adiposity in animals due to a human virus. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000; 24: 989–996
- [26] Dhurandhar N.V., Israel B.A., Kolesar J.M., Mayhew G., Cook M.E., Atkinson R.L.: Transmissibility of adenovirus-induced adiposity in a chicken model. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2001; 25: 990–996
- [27] Dhurandhar N.V., Kulkarni P.R., Ajinkya S.M., Sherikar A.A., Atkinson R.L.: Association of adenovirus infection with human obesity. *Obes. Res.*, 1997; 5: 464–469
- [28] Dhurandhar N.V., Vangipuram S., Tian J., Stahope K., Havel P., Heydari A.R.: Regulation of leptin expression and secretion by a human adenovirus. *Obes. Res.*, 2003; 11: A38 (abs.)

- [29] Dhurandhar N.V., Whigham L.D., Abbott D.H., Schultz-Darken N.J., Israel B.A., Bradley S.M., Kemnitz J.W., Allison D.B., Atkinson R.L.: Human adenovirus Ad-36 promotes weight gain in male rhesus and marmoset monkeys. *J. Nutr.*, 2002; 132: 3155–3160
- [30] Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. WHO Technical report Series, 2003; 916: 1–149
- [31] Ersoy C., Imamoglu S., Tuncel E., Erturk E., Ercan I.: Comparison of the factors that influence obesity prevalence in three district municipalities of the same city with different socioeconomical status: a survey analysis in an urban Turkish population. *Preventive Medicine*, 2005; 40: 181–188
- [32] Faber M., Kruger H.S.: Dietary intake, perceptions regarding body weight, and attitudes toward weight control of normal weight, overweight, and obese black females in a rural village in South Africa. *Ethn. Dis.*, 2005; 15: 238–245
- [33] Fat virus Ad-36 blamed for obesity epidemic in Australians. http://www.medindia.net/news/view_news_main.asp?x=8595 (18.03.2006)
- [34] Franek E.: Postępy patofizjologii otyłości i jej głównych klinicznych skojarzeń. *Med. Metab.*, 2001; 5: 41–54
- [35] Ganz M.L.: The economic evaluation of obesity interventions: its time has come. *Obes. Res.*, 2003; 11: 1275–1277
- [36] Gosztanyi G., Ludwig H.: Borna disease – neuropathology and pathogenesis. *Curr. Topics Microbiol. Immunol.*, 1995; 90: 39–73
- [37] Greenway F.L., Ryan D.H., Bray G.A., Rood J.C., Tucker E.W., Smith S.R.: Pharmaceutical cost savings of treating obesity with weight loss medications. *Obes. Res.*, 1999; 7: 523–531
- [38] Hedley A.A., Ogden C.L., Johnson C.L., Carroll M.D., Curtin L.R., Flegal K.M.: Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA*, 2004; 29: 2847–2850
- [39] Herden C., Herzog S., Richt J.A., Nessler A., Christ M., Failing K., Frese K.: Distribution of Borna disease virus in the brain of rats infected with an obesity-inducing virus strain. *Brain. Pathol.*, 2000; 10: 39–48
- [40] Hlubik P., Optlova L., Chaloupka J.: Prevalence of obesity in selected subpopulations in the Czech Republic. *Sb. Lek.*, 2000; 101: 59–65
- [41] Ioannides-Demos L.L., Proietto J., McNeil J.J.: Pharmacotherapy for obesity. *Drugs*, 2005; 65: 1391–1418
- [42] James P.T., Leach R., Kalamara E., Shayeghi M.: The worldwide obesity epidemic. *Obes. Res.*, 2001; 9(Supl.4): 228S–223S
- [43] Janeczko D.: Zespół metaboliczny – epidemia XXI wieku. *Przew. Lek.*, 2005; 3: 14–27
- [44] Jeffery W.R., Utter J.: The changing environment and population obesity in the United States. *Obes. Res.*, 2003; 11(Supl.1): 12S–22S
- [45] Junqiang T., Heydari A.R., Dhurandhar N.V.: Ad-36 the adiposity promoting human adenovirus alters the expression of genes of differentiation cascade of 3T3-L1 preadipocytes. *Int. J. Obes.*, 2002; 26(Supl.1): S75 (abs.)
- [46] Kaczmarczyk-Chałas K., Drygas W.: Trendy wysokości, ciężaru ciała i wskaźnika nadwagi wśród dorosłych mieszkańców Łodzi, od 1972 do 1996 roku. *Czynniki Ryzyka*, 2002; 1: 38–43
- [47] Kaczmarczyk-Chałas K., Drygas W.: Trendy zmian cech antropometrycznych, nadwagi i otyłości wśród mieszkańców Łodzi, 1991–2001. *Badania programu CINDI-WHO. Med. Metab.*, 2003; 7: 42–46
- [48] Kańtoch M.: *Wirusologia lekarska*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998
- [49] Kirchgesner T.G., Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W., Hotamisligil G.S.: Tumor necrosis factor- α contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *J. Clin. Invest.*, 1997; 100: 2777–2782
- [50] Kolesar J.M., Miller J.A., Dhurandhar N.V., Atkinson R.L.: Direct quantification of AD-36 adenovirus DNA by capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence. *J. Chromatogr. B.*, 2000; 744: 1–8
- [51] Krawczyński M., Czarnecka A., Wysocka-Gryczka A.: Otyłość u dzieci i młodzieży miasta Poznania. Aspekty etiopatogenetyczne, epidemiologiczne i społeczne. *Nowiny Lekarskie*, 2001; 10–11: 1110–1119
- [52] Laurier D., Guiguet M., Chau N.P., Wells J.A., Valleron A.J.: Prevalence of obesity: a comparative survey in France, the United Kingdom and the United States. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1992; 16: 565–572
- [53] Liu L., Ikeda K., Chen M., Yin W., Mizushima S., Miki T., Nara Y., Yamori Y.: Obesity, emerging risk in China: Trend of increasing prevalence of obesity and its association with hypertension and hypercholesterolemia among the Chinese. *Clin. Exper. Pharmacol. Phys.*, 2004; 31(Supl.2): S8–S10
- [54] Lyons M.J., Faust I.M., Hemmes R.B., Buskirk D.R., Hirsch J., Zabriskie J.B.: A virally induced obesity syndrome in mice. *Science*, 1982; 216: 82–85
- [55] Łopatyński J., Mardarowicz G.: Epidemia otyłości i towarzyszących jej schorzeń wyzwaniem dla służb medycznych. Nasze obserwacje prowadzone na Lubelszczyźnie. *Endokr. Pol.*, 2001; 52 (Supl.1): 211–217
- [56] Mardarowicz G., Łopatyński J.: Stan przygotowań podstawowej opieki zdrowotnej w Polsce do leczenia otyłości. *Endokr. Pol.*, 2001; 52(Supl.1): 218–222
- [57] Martin-Romero C., Santos-Alvarez J., Goberna R., Sanchez-Margalet V.: Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. *Cell. Immunol.*, 2000; 199: 15–24
- [58] Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I.: Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004; 24: 29–33
- [59] Mazur E., Małecka-Tendera E., Klimek K.: Czynniki ryzyka otyłości u dzieci szkół podstawowych województwa podkarpackiego Część II. Czynniki ryzyka otyłości u dziewcząt. *Pediatr. Pol.* 2003; 10: 889–895
- [60] Morabia A., Costanza M.C.: The obesity epidemic as harbinger of a metabolic disorder epidemic: trends in overweight, hypercholesterolemia, and diabetes treatment in Geneva, Switzerland, 1993–2003. *Am. J. Pub. Health.*, 2005; 95: 632–635
- [61] Murphy C., Yates J.: Economic comparison of weight loss programs versus drug treatment for the management of obesity. *Asia. Pac. J. Clin. Nutr.*, 2005; (Supl.1): S97–S105
- [62] Nagashima K., Zabriskie J.B., Lyons M.J.: Virus-induced obesity in mice: association with a hypothalamic lesion. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1992; 51:101–109
- [63] National Center for Biotechnology Information. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (27.03.2006)
- [64] Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series, 2000; 894: 1–253
- [65] Pajak A., Topór-Mądry R., Waskiewicz A., Sygnowska E.: Body mass index and risk of death in middle-aged men and women in Poland. Results of POL-MONICA cohort study. *Kardiol. Pol.*, 2005; 62: 95–105
- [66] Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Chrysoshoou C., Risvas G., Kontogianni M.D., Zampelas A., Stefanadis C.: Epidemiology of overweight and obesity in a Greek adult population: the ATTICA Study. *Obes. Res.*, 2004; 12: 1914–1920
- [67] Pertyński T., Połać I.: Otyłość u kobiet w okresie pomenopauzalnym. *Menopauza*, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Bibl. Naukowa, Tom III, Łódź 2000: 85–92
- [68] Piechota G., Małkiewicz J., Karwat I.D.: Otyłość jako przyczyna lub skutek niepełnosprawności. *Przegl. Epidemiol.*, 2005; 59: 155–161
- [69] Pi-Sunyer F.X.: The obesity epidemic: pathology and consequences of obesity. *Obes. Res.*, 2002; 10(Supl.2): 97S–104S
- [70] Pomerleau J., Pudule I., Grinberga D., Kadziauskiene K., Abaravicius A., Bartkeviciute R., Vaask S., Robertson A., McKee M.: Patterns of body weight in the Baltic Republics. *Public. Health. Nutr.*, 2000; 3: 3–10
- [71] Quesenberry C.P., Caan B., Jacobson A.: Obesity, health services use, and health care costs among members of a health maintenance organization. *Arch. Intern. Med.*, 1998; 158: 466–472
- [72] Raben A., Haurlik N., Dhurandhar N.V., Atkinson R.L., Astrup A.: Minor role of human adenovirus -36 in the obesity epidemic in Denmark. *Int. J. Obes.*, 2001; 25(Supl.2): S46 (abs.)
- [73] Raebel M.A., Malone D.C., Conner D.A., Xu S., Porter J.A., Lanty F.A.: Health services use and health care cost obese and nonobese individuals. *Arch. Intern. Med.*, 2004; 164: 2135–2140
- [74] Ravussin E., Gautier J.F.: Metabolic predictors of weight gain. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000; 23(Supl.1): 37–41
- [75] Ravussin E., Valencia M.E., Esparza J., Bennett P.H., Schulz L.O.: Effect of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diabetes. Care.*, 1994; 17: 1067–1074
- [76] Rennie K.L., Jebb S.A.: Prevalence of obesity in Great Britain. *Obes. Rev.*, 2005; 6: 11–12
- [77] Rohrer J.E., Rohland B.M.: Psychosocial risk factors for obesity among women in a family planning clinic. *BMC Fam. Pract.*, 2004; 5: 20
- [78] Rychlik E.: Stan odżywienia wybranych grup dzieci i młodzieży w Polsce badanych w latach 1996/97 i 2000. *Żyw Człow. Metab.*, 2003; 30: 200–204
- [79] Rywik S., Pajak A., Broda G., Szczesniwska D., Rywik T.: Częstość występowania nadwagi i otyłości w wybranych populacjach Polski – POL-MONICA BIS projekt. *Med. Metab.*, 2003; 7: 8–15
- [80] Rywik S., Wągrowa H., Piotrowski W., Broda G.: Epidemiologia otyłości jako czynnika ryzyka chorób układu krążenia. *Pol. Tyg. Lek.*, 1995; 50(Supl. 1): 63–67

- [81] Santos-Alvarez J., Goberna R., Sanchez-Margalet V.: Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell. Immunol.*, 1999; 194: 6–11
- [82] Schlegel-Zawadzka M., Żwirska J., Piórecka B., Łacka M., Babicz-Zielińska E.: Występowanie zaburzeń sposobu żywienia i stanu odżywienia w grupie młodzieży gimnazjalnej. Fizjologiczne uwarunkowania postępowania dietetycznego. Cz.II. Warszawa 2004; Wyd. SGGW: 658–663
- [83] Shi Y.: Beyond skin color: emerging roles of melanin-concentrating hormone in energy homeostasis and other physiological functions. *Peptides*, 2004; 25: 1605–1611
- [84] Soriguer F., Rojo-Martínez G., Esteva de Antonio I., Ruiz de Adana M.S., Catala M., Merelo M.J., Beltran M., Tinahones F.J.: Prevalence of obesity in south-east Spain and its relation with social and health factors. *Eur. J. Epidemiol.* 2004; 19: 33–40
- [85] Sposoby leczenia otyłości. http://www.zdrowie.med.pl/nadwaga/otylosc_07.html (27.03.2006)
- [86] Swinburn B., Ashton T., Gillespie J., Cox B., Menon A., Simmons D., Birkbeck J.: Health care costs of obesity in New Zealand. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1997; 21: 891–896
- [87] Tatoń J.: Patogeneza i klasyfikacja otyłości dla celów prewencji i leczenia. *Med. Metab.*, 2003; 7: 27–38
- [88] Tatoń J., Bernas M.: Genetyka otyłości. *Terapia*, 2005; 13: 14–16
- [89] Tatoń J., Czech A., Bernas M., Szczeklik-Kumala Z.: Zespół metaboliczny: zintegrowane ujęcie wielu aspektów klinicznych insulinooporności i ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. *Terapia*, 2005; 13: 29–34
- [90] Terayama H., Nishino Y., Kishi M., Ikuta K., Itoh M., Iwahashi K.: Detection of anti-Borna disease virus (BDV) antibodies from patients with schizophrenia and mood disorders in Japan. *Psychiatry Res.*, 2003; 120: 201–206
- [91] The challenge of obesity in the WHO European Region. Fact sheet EURO, Copenhagen, Bucharest, 2005; 13
- [92] Vangipuram S., Holland T., Heydari A.R., Dhurandhar N.V.: Subgroup D human adenoviruses up-regulate preadipocyte differentiation but decrease leptin secretion. *Obes. Res.*, 2003; 11: A44 (abs.)
- [93] Vangipuram S.D., Sheele J., Atkinson R.L., Holland T.C., Dhurandhar N.V.: A human adenovirus enhance preadipocyte differentiation. *Obes. Res.*, 2004; 12: 770–777
- [94] Verlaeten O., Griffond B., Khuth S.T., Giraudon P., Akaoka H., Belin M.F., Fellmann D., Bernard A.: Down regulation of melanin concentrating hormone in virally induced obesity. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2001; 181: 207–219
- [95] Waltrip R.W. II, Buchanan R.W., Summerfelt A., Breier A., Carpenter W.T. Jr., Bryant N.L., Rubin S.A., Carbone K.M.: Borna disease virus and schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 1995, 56: 33–44
- [96] Wannamethee S.G., Shaper A.G., Walker M.: Overweight and obesity and weight change in middle aged men: impact on cardiovascular disease and diabetes. *J. Epidemiol. Community Health.*, 2005; 59: 134–139
- [97] Whigham L.D., Dhurandhar N.V., Abbot D.H., Schultz-Darken N., Israel B.A., Kolesar J.M., Strasheim A., Atkinson R.L.: Presence of obesity associated human adenovirus-36 DNA in tissues of marmoset and humans. *FASEB J.*, 2001; 15: A300 (abs.)
- [98] Whigham L.D., Israel B.A., Atkinson R.L.: Adipogenic potential of multiple human adenoviruses *in vivo* and *in vitro* in animals. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2006; 290: R190–R194
- [99] Wigand R., Gelderblom H., Wadell G.: New human adenovirus (candidate adenovirus 36), a novel member of subgroup D. *Arch. Virology.*, 1980; 64: 225–233
- [100] Wolf A.M., Colditz G.A.: Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obes. Res.*, 1998; 6: 97–106
- [101] Wolf A.M., Colditz G.A.: The cost of obesity: the US perspective. *Pharmacoeconomics*, 1994; 5(Suppl.1): 34–37
- [102] World Health Organization/International Association for the Study of Obesity/International Obesity Task Force. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Australia: Health Communication; 2000
- [103] Zahorska-Markiewicz B.: Otyłość. Poradnik dla lekarzy. Wyd. Archi-Plus, Kraków; 2002