

Stres oksydacyjny i stan zapalny a rozwój otyłości: protekcyjne działanie melatoniny

Oxidative stress, inflammation and development of obesity: protective effect of melatonin

JAROSŁAW NUSZKIEWICZ^{1/}, AGNIESZKA KWIATKOWSKA^{1/}, KATARZYNA MAJKO^{1/}, ROLAND WESOŁOWSKI^{2/}, KAROLINA SZEWCZYK-GOLEC^{2/}

^{1/} Studenckie Koło Naukowe Biologii Medycznej przy Katedrze Biologii Medycznej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

^{2/} Katedra Biologii Medycznej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Otyłość oraz powikłania związane z otyłością stanowią duże wyzwanie dla współczesnej medycyny. Powiązanie pomiędzy otyłością a stanem zapalnym pozwala wyznaczyć nowe kierunki w prewencji wielu chorób cywilizacyjnych. Jedną spośród wielu strategii zwalczania chorób (cukrzyca typu II, nadciśnienie tętnicze, choroby układu sercowo-naczyniowego oraz nowotwory) wiąże się z zaburzeniem równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej organizmu. Przesunięcie równowagi na korzyść procesów oksydacyjnych sprzyja powstawaniu nadmiernego stresu oksydacyjnego. Generowane w tym przypadku wolne rodniki wykazują toksyczne działanie na DNA, lipidy oraz białka. Organizm człowieka wytworzył różne mechanizmy ochronne przed toksycznym wpływem wolnych rodników. Można do nich zaliczyć melatoninę (hormon wytwarzany przez szyszynkę). Melatonina nie tylko reguluje cykle okołodobowe, ale również wykazuje wiele spośród właściwości doskonałego antyoksydanta. Biorąc pod uwagę rolę stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego w rozwoju otyłości, szczególnie interesujące wydaje się zastosowanie melatoniny jako 'zmiatacza' wolnych rodników w profilaktyce otyłości i jej powikłań.

Słowa kluczowe: melatonina, otyłość, stan zapalny, stres oksydacyjny, tkanka tłuszczowa

Obesity and the complications associated with obesity are a major challenge for modern medicine. The relation between obesity and inflammation can set new trends in the prevention of many civilization diseases. One of the numerous strategies to fight diseases such as diabetes mellitus type 2, hypertension, cardiovascular diseases and tumors, is associated with the disturbance of oxidant-antioxidant status of the organism. The shift in favor of oxidative processes promotes the formation of excessive oxidative stress. In this case, the generated free radicals have a harmful effect on DNA, lipids and proteins. The human body produces various protective mechanisms against the toxic effects of free radicals. One of them is melatonin, a hormone produced in the pinealocytes. Not only does this hormone regulate the daily cycles but also exhibits many excellent antioxidant properties. Given the impact of inflammation and oxidative stress in the development of obesity, the use of melatonin as a 'scavenger' of free radicals seems to be particularly interesting in the prophylaxis of obesity and its complications.

Key words: melatonin, obesity, inflammation, oxidative stress, adipose tissue

© Probl Hig Epidemiol 2017, 98(3): 226-232

www.phie.pl

Nadesłano: 21.10.2016

Zakwalifikowano do druku: 10.06.2017

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. med. Karolina Szewczyk-Golec
Katedra Biologii Medycznej, Collegium Medicum w Bydgoszczy
UMK w Toruniu
ul. Karłowicza 24, 85-092 Bydgoszcz
tel. 525 85 37 37, e-mail: karosz@cm.umk.pl

Wprowadzenie

Według WHO co roku ok. 3,4 mln osób dorosłych umiera z powodu powikłań związanych z nadwagą lub otyłością [1]. W patogenezie wielu chorób przewlekłych, jak np. cukrzyca typu II, nadciśnienie tętnicze, choroby układu sercowo-naczyniowego i nowotwory, otyłość jest uważana za jeden z istotnych czynników ryzyka [2]. Rozwój otyłości, pomijając czynniki genetyczne, wiąże się przede wszystkim z długotrwałym brakiem równowagi między podażą energii w diecie, a wydatkami energetycznymi organizmu i prowadzi do hipertrofii i hiperplazji adipocytów (komórek specyficznych dla tkanki tłuszczowej). Konsekwencją

tego procesu jest dysfunkcja tkanki tłuszczowej i aktywacja mechanizmów prowadzących do rozwoju m.in. insulinooporności, hiperglikemii, dyslipidemii, a także procesów zapalnych [3]. Prowadzone są liczne badania w celu lepszego zrozumienia specyfiki metabolizmu tkanki tłuszczowej, aby wprowadzać nowe metody zapobiegania i leczenia otyłości, a także jej powikłań.

Endokrynną rolą tkanki tłuszczowej – wybrane adipokiny

Tkanka tłuszczowa składa się z adipocytów, tkanki łącznej macierzy, tkanki nerwowej, komórek endotelium naczyniowego oraz komórek układu

odpornościowego [4]. U ssaków występuje brunatna (*brown adipose tissue* – BAT) i biała tkanka tłuszczowa (*white adipose tissue* – WAT) [4]. Zgodnie z wynikami najnowszych badań, WAT pełni nie tylko rolę magazynu energii w postaci głównie triacylogliceroli, ale również funkcje auto-, para- i endokrynne [5]. Substancje wytwarzane specyficznie przez adipocyty zostały nazwane adipokinami. Można je podzielić na czynniki pro- i przeciwzapalne. Większość adipokin wykazuje jednak działanie prozapalne [6]. Do prozapalnych adipokin należą: leptyna, rezystyna, wisfatyna, czynnik martwicy nowotworu (TNF- α), interleukina 6 (IL-6), a do przeciwzapalnych: adiponektyna, omentyna-1 czy adipolina [6, 7].

Leptyna reguluje pobieranie pokarmu, działając na centralny układ nerwowy [8]. Wysokie stężenie leptyny hamuje apetyt, a niskie – pobudza. Wzmaga ona wydzielanie cytokin zależnych od limfocytów Th1, co prowadzi do rozwoju stanu zapalnego. Oddziałuje również aktywująco na monocyty oraz obniża stężenie insuliny [9].

Rezystyna działa prozapalnie, poprzez stymulowanie syntezy cytokin prozapalnych, jak TNF- α i IL-6. Powoduje także insulinooporność, szczególnie wątrobową, aktywując enzymy glukoneogenezy oraz wzmagając glikogenezę [10].

Wisfatyna może wykazywać właściwości immunomodulujące i indukować produkcję cytokin prozapalnych [7]. Stymuluje dojrzewanie adipocytów. Zmniejsza stężenie glukozy we krwi, ale nie wpływa na poziom insuliny [11].

Jedną z najważniejszych adipokin wydzielanych przed tkankę tłuszczową jest adiponektyna, która wykazuje działanie przeciwzapalne [12]. Obniża poziom glukozy we krwi, wzmacnia działanie insuliny oraz korzystnie wpływa na metabolizm węglowodanów i kwasów tłuszczowych, obniżając stężenie triacylogliceroli i wolnych kwasów tłuszczowych we krwi. Wykazuje także silne działanie przeciwmiażdżycowe, hamując przekształcanie makrofagów w komórki piankowate [13]. Insulina pobudza, a transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β) hamuje syntezę adiponektyny [11]. Działanie przeciwzapalne wykazuje również omentyna-1 – adipokina wydzielana głównie przez trzewną tkankę tłuszczową. Obniża ona ekspresję białka C-reaktywnego (CRP) oraz TNF- α [14]. Omentyna-1 koreluje dodatnio z frakcją cholesterolu o wysokiej gęstości lipoprotein (*high-density lipoproteins* – HDL) oraz odwrotnie proporcjonalnie do stężenia glukozy i triacylogliceroli [15]. Hamuje również odpowiedź oxLDL oraz kumulację estrów cholesterolu, a tym samym powstawanie komórek piankowatych, co ma znaczenie w ograniczeniu rozwoju miażdżycy [16].

Tkanka tłuszczowa jest również bezpośrednim źródłem cytokin, biorących udział w rozwoju stanu zapalnego, jak TGF- β , TNF- α , IL-1 i IL-6 oraz białek modyfikujących procesy krzepnięcia krwi, jak PAI-1 (inhibitor aktywatora plazminogenu) [5]. Interleukina 6 działa zarówno pro-, jak i przeciwzapalnie, w zależności od jej stężenia oraz miejsca i czasu działania na komórki. Uszkadza hepatocyty i zaburza w nich sygnał insuliny, biorąc udział w rozwoju insulinooporności [17]. TNF- α może zmniejszać aktywność enzymów w tkance tłuszczowej, co obniża jej zdolność do estryfikacji kwasów tłuszczowych. TNF- α stymuluje także lipolizę, co powoduje wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i zmniejsza rozkład glukozy. Ponadto hamuje sygnał insulinowy, powodując insulinooporność [18, 19]. Synteza TGF- β zachodzi w podskórnej oraz trzewnej tkance tłuszczowej, a jego ilość jest proporcjonalna do stopnia otyłości. Wyższy poziom TGF- β można zaobserwować również w cukrzycy typu II [20].

Podsumowując, wszystkie substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową mają istotny wpływ na metabolizm węglowodanów i lipidów [21]. Niektóre z nich powodują rozwój insulinooporności, co może wpływać na rozwój chorób towarzyszących otyłości, takich jak: cukrzyca typu II, miażdżycy czy nadciśnienie tętnicze [22].

Stan zapalny w tkance tłuszczowej

Wyniki badań nad metabolizmem WAT wskazują, że rozwój otyłości może być stymulowany przez przewlekły stan zapalny wytworzony w tkance tłuszczowej, prowadzący do zaburzeń metabolicznych różnego rodzaju [23, 24]. Stan zapalny w otyłości, to przewlekła odpowiedź zapalna zainicjowana przez nadmiar składników odżywczych w adipocytach, prowadząca do podwyższonego poziomu markerów zapalnych, takich jak CRP, haptoglobina, IL-1, IL-6, MCP-1 (białko chemotaktyczne monocytów-1), PAI-1 i TNF- α . W otyłości następuje napływ makrofagów do tkanki tłuszczowej, a ich ilość jest proporcjonalna do stopnia nadwagi. Co więcej, aktywność makrofagów obecnych w tkance tłuszczowej osób otyłych różni się od funkcjonowania makrofagów u osób szczupłych. U osób szczupłych makrofagi są zaangażowane w procesy naprawcze tkanek i przeciwdziałanie rozwojowi stanu zapalnego; u osób otyłych odpowiadają one za nasilenie stanu zapalnego, produkując cytokiny prozapalne [25].

Otyłość a stres oksydacyjny

Istnieje wiele teorii wyjaśniających inicjację procesu zapalnego w przebiegu otyłości. Jedną z nich jest stres oksydacyjny, podczas którego dochodzi do powstawania reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen*

species – ROS), które mogą wchodzić w interakcje z białkami, lipidami lub DNA, powodując uszkodzenie komórek i tym samym mogą prowadzić do efektów prozapalnych [26].

Należy pamiętać, że tlen jest pierwiastkiem niezbędnym do życia, jednakże może być również przyczyną uszkodzeń struktur komórkowych [27]. Tlen ulega w organizmie 4-etapowej redukcji, w wyniku której powstaje cząsteczka wody. Produkty niecałkowitej redukcji cząsteczki O_2 nazwano ROS [28]. Do najważniejszych ROS należy anionorodnik ponadtlenkowy ($O_2^{\bullet-}$), nadtlenek wodoru (H_2O_2), tlen singletowy (1O_2) oraz rodnik hydroksylowy (OH^{\bullet}) [27]. Organizmy żywe wytwarzają ROS w wielu podstawowych procesach biochemicznych, takich jak: łańcuch oddechowy, metabolizm nukleotydów purynowych, mikrosomalny cykl hydroksylacyjny czy reakcje zachodzące z udziałem oksydoreduktaz [28]. Wolne rodniki w żywych organizmach mogą powstawać również na skutek działania czynników zewnętrznych, np. promieniowania UV, promieniowania jonizującego oraz podczas reakcji obronnych układu odpornościowego [29].

Reaktywne formy tlenu, uwalniane w ilościach bezpiecznych dla komórki, odgrywają ważną rolę mediatorów i regulatorów wielu procesów komórkowych, takich jak: ekspresja genów, wzrost komórek czy modulowanie funkcji śródbłonna [30]. Natomiast w wyniku zaburzenia równowagi pomiędzy natężeniem procesów oksydacyjnych, które indukują powstawanie ROS, a systemami antyoksydacyjnymi dochodzi do powstania nadmiernego stresu oksydacyjnego, który może inicjować różnego rodzaju procesy patologiczne [31].

Istotą działania systemu antyoksydacyjnego jest niedopuszczenie do reakcji ROS ze składnikami komórek, przerwanie reakcji wolnorodnikowych oraz eliminacja skutków tych reakcji [32]. Mechanizmy antyoksydacyjne podzielono na mechanizmy enzymatyczne oraz nieenzymatyczne [31]. Enzymy antyoksydacyjne stanowią pierwszą linię obrony przed ROS [33]. Do systemu enzymatycznego należą przede wszystkim takie enzymy, jak: dysmutazy ponadtlenkowe (SODs), katalizujące reakcję dysmutacji anionorodnika ponadtlenkowego, katalaza (CAT) rozkładająca nadtlenek wodoru, peroksydazy glutationowe (GPxs) oraz reduktaza glutationowa (GR), współdziałające w neutralizacji ROS przy udziale glutationu (GSH) [34].

Do mechanizmów nieenzymatycznych zalicza się obecne w komórce bądź w przestrzeni pozakomórkowej związki o małej masie cząsteczkowej – antyoksydanty niskocząsteczkowe [35]. Jednym z dominujących antyoksydantów niskocząsteczkowych endogennych jest GSH [35]. Antyoksydanty niskocząsteczkowe działają jako druga linia obrony degradująca wolne

rodniki [33]. Potencjał antyoksydacyjny organizmu jest również zależny od poziomu antyoksydantów egzogennych, dostarczanych głównie z pożywieniem, jak: wit. E, β -karoten, wit. A i C. Szczególną rolę w wychwytywaniu ROS pełnią ponadto białka osocza, takie jak albuminy czy ceruloplazmina, a także kwas moczowy oraz pochodne estradiolu [33].

U osób otyłych stwierdza się wzrost parametrów wskazujących na działanie stresu oksydacyjnego. W tkance tłuszczowej osób otyłych obserwowano zwiększony poziom malonyldialdehydu (MDA), markera intensywności procesu peroksydacji lipidów [3]. Wytwarzanie ROS może być stymulowane przez wydzielanie adipokin [36]. Patomechanizm otyłości indukowany stresem oksydacyjnym nadal pozostaje niejasny, wykazano w nim m.in. udział leptyny [30]. Stwierdzono, że zwiększone stężenia wolnych kwasów tłuszczowych prowadzą do rozprzężenia łańcucha oddechowego w mitochondriach i wzmożonej generacji ROS [3]. ROS mogą wpływać na apoptozę komórek β wysp Langerhansa w trzustce, zaburzając homeostazę między glukozą a insuliną, z kolei hiperglikemia prowadzi do dalszego wzrostu stresu oksydacyjnego [3]. Skutkiem tych procesów może być stłuszczenie wątroby czy wzrastająca insulinooporność, prowadząca do rozwoju cukrzycy typu II, czyli częstego powikłania otyłości.

Otyłość a melatonina

Wśród wielu różnych mechanizmów związanych z rozwojem otyłości, rozpatrywany jest również przewlekły niedobór snu, stanowiący istotny problem współczesnego człowieka [37, 38]. W wielu badaniach potwierdzono zależność procesów regulacji metabolizmu oraz równowagi energetycznej od prawidłowego funkcjonowania okołodobowych rytmów organizmu [37, 39, 40]. Hormonem zaangażowanym w regulowanie zegara biologicznego ssaków jest przede wszystkim melatonina. Melatonina (N-acetylo-5-metoksytryptamina), to związek wydzielany głównie przez pinealocyty – komórki szyszynki – w rytmie okołodobowym. Wydzielanie melatoniny jest zsynchronizowane z rytmem dzień-noc, osiągając maksymalne wartości podczas fazy ciemności [41]. Ponieważ zaburzenia snu są związane z nieprawidłowym wydzielaniem tego hormonu, niedobór melatoniny jest rozpatrywany w aspekcie rozwoju otyłości i jej powikłań [39, 42]. Niewystarczające wydzielanie hormonu może m.in. zaburzać dobowy rytm wydzielania adipokin związanych z sytością i głodem, jak leptyna i grelina, prowadząc do nadmiernej podaży energii [40, 42].

Liczne badania na modelach zwierzęcych wskazują na protekcyjne działanie suplementacji melatoniny na rozwój otyłości i jej powikłań [43-46]. Podaż

melatoniny u szczurów na diecie wysokotłuszczowej hamowała wzrost masy ciała, przy czym skutek ten był zależny od pory podawania hormonu [44, 45]. Niewiele jest jednak wyników dotyczących wpływu suplementacji melatoniną na normalizację masy ciała u ludzi [47, 48]. Dotychczasowe badania nie pozwalają na określenie najlepszego wzorca stosowania preparatów melatoniny u osób z nadwagą, zarówno pod względem dawki, jak i grupy docelowej. Można jedynie wskazać, że hormon powinien być podawany w godzinach wieczornych, aby znormalizować dobowy rytm zmienności stężeń melatoniny w organizmie.

Możliwe mechanizmy działania melatoniny na procesy związane z otyłością obejmują m.in. właściwości antyoksydacyjne tego hormonu, jego wpływ na układ odpornościowy, aktywację BAT, a także bezpośrednie działanie jako regulatora dobowego rytmu procesów metabolicznych i równowagi energetycznej organizmu [42, 49]. Adipocyty posiadają receptory błonowe (MT1 i MT2) wiążące melatoninę [50], dlatego tkanka tłuszczowa jest jedną z tkanek docelowych działania tego hormonu. Poza tym melatonina może oddziaływać na WAT poprzez wpływ na sympatyczny układ nerwowy [51]. Stwierdzono stymulujące działanie melatoniny na proces „brązowienia” białej tkanki tłuszczowej (przekształcanie WAT w BAT), co skutkuje zwiększonym zużyciem energii i normalizacją masy ciała [43]. W wielu badaniach potwierdzono wpływ melatoniny na wydzielanie adipokina, w tym leptyny i adiponektyny, które są bardzo istotne w aspekcie zachowania równowagi energetycznej organizmu [52].

Melatonina a stres oksydacyjny

Istotną i często pomijaną funkcją melatoniny jest walka z wolnymi rodnikami. Badania w tym kierunku potwierdziły, że melatonina oraz jej metabolity neutralizują cząsteczki ROS oraz reaktywnych form azotu (*reactive nitrogen species* – RNS), jak nadtlenek wodoru, tlen singletowy, nadtlenoazotyny, hydroksychloran, rodnik węglanowy, a także rodnik hydroksylowy [53-58]. Można więc stwierdzić, że hormon ten wraz z produktami swoich biochemicznych przemian tworzy kaskadę antyoksydacyjną [59]. Szacuje się, że pojedyncza cząsteczka melatoniny jest w stanie zneutralizować od 2 do 10 cząsteczek ROS/RNS [60, 61]. Ponadto melatonina, jako jeden z nielicznych antyoksydantów, jest rozpuszczalna zarówno w wodzie, jak i w tłuszczach, co pozwala jej działać niemal w całym organizmie [55]. Wszystkie te właściwości sprawiają, że jest ona niemal doskonałym przeciwutleniaczem.

Zdolności antyoksydacyjne melatonina zawdzięcza swojej strukturze chemicznej, a dokładniej aromatycznemu pierścieniowi indolowemu bogatemu w zdelokalizowane elektrony – dzięki temu może być donorem elektronów [57]. Można wyróżnić trzy me-

chanizmy, za pomocą których kaskada antyoksydacyjna melatoniny pomaga zachować równowagę oksydacyjno-antyoksydacyjną. Podstawowym mechanizmem jest reakcja tworzenia stabilnego adduktu z wolnym rodnikiem. Takie połączenie unieszkodliwia rodnik sprawiając, że nie jest już zagrożeniem dla organizmu. Inną formę obrony stanowi transfer pojedynczego elektronu, podczas którego do wolnego rodnika zostaje przyłączony brakujący elektron. Trzeci mechanizm opiera się na reakcji przeniesienia atomu wodoru na ROS/RNS [55, 62].

Rodnik hydroksylowy reagując z melatoniną przyczynia się do powstania trzech produktów: N1-acetylo-N2-formylo-5-metoksykinuraminy (AFMK), N1-acetyl-5-metoksykinuraminy (AMK) oraz hydroksymelatoniny (HO-MLT) [56, 59, 63, 65]. Doświadczenia *in vitro* pokazują, że powstawanie poszczególnych metabolitów zależne jest od obecności lub braku tlenu w środowisku reakcyjnym. W środowisku bogatym w tlen melatonina przekształcana jest głównie do AFMK, a następnie AFMK przekształca się do swojej pochodnej – AMK. Przy braku tlenu produktem reakcji jest głównie HO-MLT [56]. Dodatkowo powstawanie AFMK udało się zaobserwować podczas eksperymentów *in vitro* z zastosowaniem tlenu singletowego [54].

Melatonina może również w sposób pośredni wpływać na zachowanie równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej. Hormon ten wpływa stymulująco na ekspresję genów kodujących niektóre enzymy antyoksydacyjne. Efekt taki obserwuje się w przypadku SOD, GPx oraz GR [53, 66].

Melatonina jako immunomodulujący sygnał ciemności

Biorąc pod uwagę rolę stanu zapalnego w rozwoju otyłości, szczególnie interesujące wydaje się immunomodulujące działanie melatoniny. Hormon ten wpływa na funkcjonowanie układu odpornościowego, oddziałując bezpośrednio na komórki odpornościowe [67]. Proces ten może zachodzić dzięki receptorom wiążącym melatoninę, do których należą zarówno receptory błonowe (MT1 i MT2), jak i receptory jądrowe (ROR i RZR) [68]. Związanie melatoniny z receptorami błonowymi sprzężonymi z białkami G (o podjednostkach Gi, Gs lub G0) prowadzi do obniżenia stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP. Dalsza transdukcja sygnału skutkuje modulacją procesów odpornościowych. Ze względu na swój amfifilowy charakter, melatonina może również swobodnie przenikać przez błonę komórkową. Umożliwia to wiązanie jej z jednym z receptorów sierocych jądra komórkowego (np. ROR), dzięki czemu wpływa na ekspresję genów kodujących białka biorące udział w obronie organizmu [69]. Receptory dla melatoniny

zlokalizowane są m.in. w śledzionie, grasicy, szpiku kostnym i komórkach krwi. Na uwagę zasługuje fakt występowania receptorów o dużym powinowactwie w komórkach odpornościowych i różnych liniach komórek wyprowadzonych z komórek limfoidalnych. W komórkach tych wykazano obecność receptorów jądrowych [67]. Wykazano, że związanie melatoniny z receptorem ROR w ludzkich limfocytach B uniemożliwia transkrypcję genu 5-lipoksygenazy niezbędnej do produkcji leukotrienów stanowiących grupę najsilniejszych mediatorów stanu zapalnego [70]. Melatonina również pośrednio oddziałuje na układ odpornościowy. Zawiadując pracą nadrzędnego zegara biologicznego wpływa na dobowy rytm wydzielania wielu hormonów oddziałujących na komórki układu odpornościowego [67].

Podsumowanie

Otyłość jest plagą wysoko rozwiniętych społeczeństw. Poszukiwane są więc nowe sposoby walki z tym problemem, a także nowe sposoby zapobiegania groźnym powikłaniom, jak zespół metaboliczny, cukrzyca typu II czy choroby układu krążenia. Ostatnie lata przyniosły wiele nowych informacji o funkcjonowaniu tkanki tłuszczowej i zaburzeniach jej metabolizmu, leżących u podłoża rozwoju otyłości i jej powikłań. Wśród szeregu mechanizmów rozpatrywanych w aspekcie patogenezy otyłości znajduje się stan zapalny, obserwowany w obrębie nadmierne

rozwinętej tkanki tłuszczowej, a także wzmożony stres oksydacyjny, stwierdzany u osób z nadwagą. Ze względu na obserwowaną korelację między przewlekłym niedoborem snu, a nadmiernym przyrostem masy ciała, zwrócono uwagę na możliwy wpływ zaburzeń w wydzielaniu melatoniny na patomechanizm nadwagi. Badania, szczególnie na modelach zwierzęcych, wskazują na protekcyjne działanie suplementacji tym hormonem, nawet w przypadku stosowania diety wysokokalorycznej. Rozpatrywane są różne możliwe drogi działania melatoniny na tkankę tłuszczową, w tym bierze się pod uwagę jej szczególne właściwości jako związku antyoksydacyjnego, regulację dobowych rytmów wydzielania adipokin wpływających na metabolizm energetyczny organizmu, a także działanie immunomodulujące. Niezbędne są dalsze badania, szczególnie prowadzone u ludzi, które wyjaśnią współzależności między melatoniną, a tkanką tłuszczową, a także umożliwią zaproponowanie suplementacji melatoniną, jako terapii wspomagającej u ludzi z nadwagą. Pozwolą one na określenie bezpiecznej i skutecznej dawki, a także wybór grup docelowych pacjentów, u których suplementacja będzie szczególnie wskazana.

Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo / References

- Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000, 404(6778): 635-643.
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO, Geneva 2000: 894.
- de Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem* 2008, 54(6): 945-955.
- Trayhurn P. Adipocyte biology. *Obes Rev* 2007, 8(suppl 1): 41-44.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89(6): 2548-2556.
- Aguilar-Valles A, Inoue W, Rummel C, Luheshi GN. Obesity, adipokines and neuroinflammation. *Neuropharmacology* 2015, 96(A): 124-134.
- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004, 92(3): 347-355.
- Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism* 2015, 64(1): 24-34.
- Góralaska M, Majewska-Szczepanik M, Szczepanik M. Mechanizmy immunologiczne towarzyszące otyłości i ich rola w zaburzeniach metabolizmu. *Postepy Hig Med Dosw* 2015, 69: 1384-1404.
- Smitka K, Marešová D. Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. *Prague Med Rep* 2015, 116(2): 87-111.
- Lehr S, Hartwig S, Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics Clin Appl* 2012, 6(1-2): 91-101.
- Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: More Than Just Another Fat Cell Hormone? *Diabetes Care* 2003, 26(8): 2442-2450.
- Kochan Z, Karbowska J. Wydzielnicza funkcja tkanki tłuszczowej. *Postepy Biochem* 2004, 50(3): 256-271.
- Szydło B, Kiczmer P, Świętochowska E, Ostrowska Z. Rola omentyny i chemeryny w zespole metabolicznym i chorobach nowotworowych. *Postepy Hig Med Dosw* 2016, 70: 844-849.
- Jialal I, Devaraj S, Kaur H, et al. Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98(3): 514-517.
- De Jager SC, Pasterkamp G. Atheroprotective properties of human Omentin-1 in experimental atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2016, 110(1): 1-3.
- Wentworth JM, Naselli G, Brown WA, et al. Pro-inflammatory CD11c+CD206+ adipose tissue macrophages are associated with insulin resistance in human obesity. *Diabetes* 2010, 59(7): 1648-1656.

18. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91(11): 4854-4858.
19. Peraldi P, Hotamisligil GS, Buurman WA, et al. Tumor necrosis factor (TNF)- α inhibits insulin signaling through stimulation of the p55 TNF receptor and activation of sphingomyelinase. *J Biol Chem* 1996, 271(22): 13018-13022.
20. Khan M, Joseph F. Adipose tissue and adipokines: the association with and application of adipokines in obesity. *Scientifica* 2014, 2014: 328592.
21. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006, 444(7121): 847-853.
22. Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, et al. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003, 27(8): 875-888.
23. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008, 29(24): 2959-2971.
24. Lê KA, Mahurkar S, Alderete TL, et al. Subcutaneous adipose tissue macrophage infiltration is associated with hepatic and visceral fat deposition, hyperinsulinemia, and stimulation of NF- κ B stress pathway. *Diabetes* 2011, 60(11): 2802-2809.
25. Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity* 2010, 32(5): 593-604.
26. González-Muniesa P, Garcia-Gerique L, Quintero P, et al. Effects of Hyperoxia on Oxygen-Related Inflammation with a Focus on Obesity. *Oxid Med Cell Longev* 2016: 8957827.
27. Bartosz G. Druga twarz tlenu: wolne rodniki w przyrodzie. PWN, Warszawa 2013.
28. Łuszczewski A, Matyska-Piekarska E, Treffler J i wsp. Reaktywne formy tlenu – znaczenie w fizjologii i stanach patologii organizmu. *Reumatologia* 2007, 45(5): 284-289.
29. Sheu SS, Nauduri D, Anders MW. Targeting antioxidants to mitochondria: a new therapeutic direction. *Biochim Biophys Acta* 2006, 1762(2): 256-265.
30. Huang CJ, McAllister MJ, Slusher AL, et al. Obesity-Related Oxidative Stress: the Impact of Physical Activity and Diet Manipulation. *Sports Med Open* 2015, 1: 32.
31. Kulbacka J, Saczko J, Chwiłkowska A. Stres oksydacyjny w procesach uszkodzenia komórek. *Pol Merk Lek* 2009, 27(157): 44-47.
32. Frączek M, Kurpisz M. System redoks w nasieniu męskim i peroksydacyjne uszkodzenia plemników. *Postepy Hig Med Dosw* 2005, 59: 523-534.
33. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging* 2007, 2(2): 219-236.
34. Czajka A. Wolne rodniki tlenowe a mechanizmy obronne organizmu. *Now Lek* 2006, 75(6): 582-586.
35. Zabłocka A, Janusz M. Dwa oblicza wolnych rodników tlenowych. *Postepy Hig Med Dosw* 2008, 62: 118-124.
36. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci* 2011, 12(5): 3117-3132.
37. Cardinali DP, Pagano ES, Scacchi Bernasconi PA, et al. Disrupted chronobiology of sleep and cytoprotection in obesity: possible therapeutic value of melatonin. *Neuro Endocrinol Lett* 2011, 32(5): 588-606.
38. Hasler G, Buysse DJ, Klaghofer R, et al. The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. *Sleep* 2004, 27(4): 661-666.
39. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res* 2014, 56(4): 371-381.
40. Summa KC, Turek FW. Chronobiology and obesity: Interactions between circadian rhythms and energy regulation. *Adv Nutr* 2014, 5(3): 312S-319S.
41. Lewy AJ. Melatonin and human chronobiology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2007, 72: 623-636.
42. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Ma S. Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann Med* 2012, 44(6): 564-577.
43. Jiménez-Aranda A, Fernández-Vázquez G, Campos D, et al. Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res* 2013, 55(4): 416-423.
44. Prunet-Marcassus B, Desbazeille M, Bros A, et al. Melatonin reduces body weight gain in Sprague Dawley rats with diet-induced obesity. *Endocrinology* 2003, 144(12): 5347-5352.
45. Puchalski SS, Green JN, Rasmussen DD. Melatonin Effect on Rat Body Weight Regulation in Response to High-Fat Diet at Middle Age. *Endocrine* 2003, 21(2): 163-167.
46. Wolden-Hanson T, Mitton DR, McCants RL, et al. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. *Endocrinology* 2000, 141(2): 487-497.
47. Gonciarz M, Bielański W, Partyka R, et al. Plasma insulin, leptin, adiponectin, resistin, ghrelin, and melatonin in nonalcoholic steatohepatitis patients treated with melatonin. *J Pineal Res* 2013, 54(2): 154-161.
48. Cagnacci A, Malmusi S, Zanni A, et al. Acute modifications in the levels of daytime melatonin do not influence leptin in postmenopausal women. *J Pineal Res* 2002, 33(1): 57-60.
49. Bonnefont-Rousselot D. Obesity and Oxidative Stress: Potential Roles of Melatonin as Antioxidant and Metabolic Regulator. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014, 14(3): 159-168.
50. Zalatan F, Krause JA, Blask DE. Inhibition of isoproterenol-induced lipolysis in rat inguinal adipocytes in vitro by physiological melatonin via a receptor-mediated mechanism. *Endocrinology* 2001, 142(9): 3783-3790.
51. Alonso-Vale MI, Andreotti S, Mukai PY, et al. Melatonin and the circadian entrainment of metabolic and hormonal activities in primary isolated adipocytes. *J Pineal Res* 2008, 45(4): 422-429.
52. Szewczyk-Golec K, Woźniak A, Reiter RJ. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *J Pineal Res* 2015, 59(3): 277-291.
53. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. *J Biomed Sci* 2000, 7(6): 444-458.
54. de Almeida EA, Martinez GR, Klitzke CF, et al. Oxidation of melatonin by singlet molecular oxygen ($O_2(1\Delta g)$) produces N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynurenine. *J Pineal Res* 2003, 35(2): 131-137.
55. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination. *J Pineal Res* 2011, 51(1): 1-16.
56. Bonnefont-Rousselot D, Collin F, Jore D, Gardès-Albert M. Reaction mechanism of melatonin oxidation by reactive oxygen species in vitro. *J Pineal Res* 2011, 50(3): 328-335.

57. Martinez GR, Almeida EA, Klitzke CE, et al. Measurement of melatonin and its metabolites: importance for the evaluation of their biological roles. *Endocrine* 2005, 27(2): 111-118.
58. Hardeland R, Poeggeler B, Niebergall R, Zelosko V. Oxidation of melatonin by carbonate radicals and chemiluminescence emitted during pyrrole ring cleavage. *J Pineal Res* 2003, 34(1): 17-25.
59. Reiter RJ, Paredes SD, Manchester LC, Tan DX. Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2009, 44(4): 175-200.
60. Zhao F, Liu ZQ, Wu D. Antioxidative effect of melatonin on DNA and erythrocytes against free-radical-induced oxidation. *Chem Phys Lipids* 2008, 151(2): 77-84.
61. Tan DX, Manchester LC, Terron MP, et al. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J Pineal Res* 2007, 42(1): 28-42.
62. Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine* 2005, 27(2): 119-130.
63. Gitto E, Pellegrino S, Gitto P, et al. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res* 2009, 46(2): 128-139.
64. Rosen J, Than NN, Koch D, et al. Interactions of melatonin and its metabolites with the ABTS cation radical: extension of the radical scavenger cascade and formation of a novel class of oxidation products, C2-substituted 3-indolinones. *J Pineal Res* 2006, 41(4): 374-381.
65. Silva SO, Ximenes VF, Catalani LH, Campa A. Myeloperoxidase-catalyzed oxidation of melatonin by activated neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, 279(2): 657-662.
66. Oktem F, Ozguner F, Mollaoglu H, et al. Oxidative damage in the kidney induced by 900-MHz-emitted mobile phone: protection by melatonin. *Arch Med Res* 2005, 36(4): 350-355.
67. Skwarło-Sońta K. Powiązania pomiędzy melatoniną a układem odpornościowym. *Post Psychiatr Neurol* 2004, 13(supl 1): 23-34.
68. Witt-Enderby PA, Bennett J, Jarzynka MJ, et al. Melatonin receptors and their regulation: biochemical and structural mechanisms. *Life Sci* 2003, 72(20): 2183-2198.
69. Lardone PJ, Guerrero JM, Fernández-Santos JM, et al. Melatonin synthesized by T lymphocytes as a ligand of the retinoic acid-related orphan receptor. *J Pineal Res* 2011, 51(4): 454-462.
70. Steinhilber D, Brungs M, Werz O, et al. The nuclear receptor for melatonin represses 5-lipoxygenase gene expression in human B lymphocytes. *J Biol Chem* 1995, 270(13): 7037-7040.