

Wczesne Zaburzenia Immunologiczne Wywołane Otyłością u Dzieci

ebook.ecog-obesity.eu/pl/wczesne-zaburzenia-immunologiczne-wywolane-otyloscia-u-dzieci



Donal O' Shea

Oddział Endokrynologii I Diabetologii
Szpitala Uniwersyteckiego St. Vincent

Redakcja i tłumaczenie polskiego wydania:

Aleksandra Kędzior, Ewa Gramatyka-Drażek, prof. Artur Mazur

Szczególne podziękowania za pomoc w tłumaczeniu dla grupy studentów Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Rzeszowskiego: Daniel Sokół, Magdalena Rajchel, Aleksandra Jeziorkowska, Julia Zarańska, Adriana Liszka, Anna Janicka, Patrycja Karnas i inni.

Wstęp

Otyłość wśród dzieci narasta w skali podobnej do epidemii i stanowi ogromne zagrożenie dla zdrowia publicznego (1). Otyłość związana jest z przewlekłym stanem zapalnym i zmianami w odpowiedzi immunologicznej. Model przewlekłego, bez oznak zakażenia, "zimny" stan zapalny o niskim stopniu został zaproponowany jako podstawa rozwoju otyłości oraz chorób współistniejących, w tym insulinooporności, cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego (2). Otyłość wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem, zarówno zaburzeń autoimmunologicznych (3), jak i nowotworów (4), chociaż dokładny związek nie został jeszcze w pełni ustalony. Rozwój układu immunologicznego jest procesem ciągłym, trwa przez całe dzieciństwo, obejmując wiele etapów dojrzewania, niezbędnych do ustalenia odpowiednich mechanizmów immunologicznych. Badanie określające stan zapalny i działanie układu odpornościowego w otyłości u dzieci jest konieczne do określenia wczesnych związków między otyłością a rozwojem powikłań, w celu umożliwienia zapobiegania, wczesnego wykrywania i wprowadzenia interwencji. Zogniskowany przegląd zaburzeń immunologicznych i podobne prace badawcze dotyczące otyłości u dzieci zostaną opisane w tym rozdziale.

Choroby współistniejące z otyłością dziecięcą związane ze stanem zapalnym oraz dysregulacją układu immunologicznego

Istnieje wiele chorób współistniejących i bez pośrednio związanych z otyłością u dzieci. Zwiększona częstość występowania metabolicznych oraz autoimmunologicznych zespołów, a także stanów zapalnych u otyłej młodzieży wskazują, jak wcześniej mogą wystąpić zaburzenia w odpowiedzi immunologicznej, będące skutkiem występowania otyłości.

Częstość występowania zaburzeń metabolicznych, takich jak insulinooporność (IR) i cukrzyca typu 2, stale wzrasta u otyłych dzieci (5), i tak np. zespół metaboliczny występuje aż u 50% otyłych dzieci w Stanach Zjednoczonych. Makrofagi są uważane jako podstawowa populacja komórek odpornościowych w patofizjologii insulinooporności (IR).

Makrofagi tkanki tłuszczowej (ATM) wchodzą w stan pre-zapalny (M1) w otyłości, a następnie wydzielają w znacznych ilościach prozapalne cytokiny, które wywołują hiperinsulinizm (7). Ryzyko rozwoju autoimmunologicznej cukrzycy typu 1 wzrasta również u dzieci otyłych lub o wyższym wskaźniku masy ciała (8), choć jak dotąd nie do końca poznano mechanizm leżący u podstaw tej zależności.

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby u dzieci staje się coraz bardziej rozpowszechniona w wyniku epidemii otyłości. Istnieją doniesienia o występowaniu NAFLD u 50-70% otyłych dzieci (9). Może ona różnić się w formie u dzieci, podobnie jak i u dorosłych, od stłuszczenia wątroby do stłuszczeniowego zapalenia wątroby z ryzykiem rozwoju zwłóknienia i powikłań (10). Nadekspresja prozapalnych cytokin i aktywacja pierwotnych komórek odpornościowych mają kluczowe znaczenie w rozwoju NAFLD. Aktywowane komórki NK i komórki Kupffera (specyficzne dla wątroby makrofagi) infiltrują do tkanki wątrobowej (11, 12) i powodują zwiększenie poziomu cytokin prozapalnych, takich jak TNF α i interferonu G (13). Odkrycia te zostały również potwierdzone i opisane w badaniu na kohortowym dzieci, u których nasilenie choroby NAFLD jest silnie skorelowane z infiltracją limfocytów T w tkance wątrobowej (14).

Astma jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych wieku dziecięcego. Otyłe dzieci mają większe prawdopodobieństwo rozwoju astmy i częściej wymagają bardziej zaawansowanych form opieki zdrowotnej by kontrolować tę chorobę (15). Astma związana z otyłością wydaje się być odrębnym problemem w porównaniu do typowej astmy (16). Klasyczna astma wieku dziecięcego ma charakter atopowy i dotyczy fenotypu Th2, z wydzielaniem cytokin IL-4 i IL-13 oraz propagowaniem odpowiedzi eozynofilii i wydzielaniem IgE. Astma dziecięca związana z otyłością charakteryzuje się polaryzacją w kierunku odpowiedzi Th1, głównie prozapalnym mechanizmem, który może powodować reakcje autoimmunologiczne (17). W astmie związanej z otyłością pojawia się niewielki miejscowy stan zapalny w obrębie dróg oddechowych, natomiast główny proces zapalny toczy się ogólnoustrojowo (18). Badania modelowe na myszach wykazują, że częścią powiązania immunologicznego między otyłością a astmą może być aktywacja zapalna i wytwarzanie cytokin IL-17 z pierwotnych komórek odpornościowych umiejscowionych w tkance płucnej (19). Dotychczasowe badania wskazują na astmę związaną z otyłością, jako na część ogólnoustrojowego stanu zapalnego i rozregulowania układu odpornościowego, które są charakterystyczne dla otyłości.

Otyłość jest stanem immunosupresyjnym. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że otyłość może osłabiać odpowiedź immunologiczną na szczepienia, np. zmniejszenie odpowiedzi na szczepienie przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B zgłaszano u otyłych dorosłych (20,21), a na szczepienie przeciwko tężcowi u otyłych dzieci (22). W czasie pandemii grypy H1N1 w 2009 r. okazało się, że otyłość jest istotnym niezależnym czynnikiem ryzyka zachorowalności i umieralności na grypę (23). Wykazano mniejszą niż optymalna odpowiedź komórek dendrytycznych i komórek T CD8 + na grypę w otyłości. Szczepienia przeciwko grypie u otyłych dzieci i dorosłych wykazywały niejednoznaczną odpowiedź przeciwciał w porównaniu do odpowiedzi u osób bez otyłości (25), ale w ciągu 12 miesięcy tendencja ta zmniejszyła się u osób otyłych (26). Ogólnoswiatowe harmonogramy szczepień dziecięcych to jedno z najpotężniejszych narzędzi w walce z chorobami i śmiertelnością związaną z chorobami zakaźnymi. Otyłość u dzieci może okazać się poważnym zagrożeniem dla ochronnego wpływu szczepień w przyszłości.

Stwardnienie rozsiane jest wywołanym przez układ odpornościowy, demielinizacyjnym zaburzeniem ośrodkowego układu nerwowego i jest najczęstszą przyczyną nieurazowej niepełnosprawności neurologicznej u ludzi młodych i dorosłych w średnim wieku (27). W badaniach odnotowano związek między otyłością wczesnodziecięcą a podwyższonym ryzykiem rozwoju stwardnienia rozsianego (28-31). Stwardnienie rozsiane, wcześniej zgłaszane jako rzadkie u dzieci, staje się coraz bardziej powszechne w populacji pediatrycznej (32), a ryzyko jest szczególnie wysokie u otyłych nastolatków. Przypuszczalnym mechanizmem zwiększonej częstości występowania tego zespołu zaburzeń w otyłości jest przewlekły stan zapalny powiązany z tendencją do polaryzacji w kierunku odpowiedzi Th1 i rozwoju autoreaktywnych limfocytów CD4 + (29).

Otyłość jest obecnie uznawana za istotny czynnik ryzyka rozwoju nowotworu (4). Dwadzieścia procent przypadków raka u dorosłych wiąże się z nadwagą lub otyłością (4). Wśród otyłych dorosłych opisano zwiększoną częstość występowania wielu typów nowotworów, w tym pomenopauzalnego raka piersi, przełyku, trzustki, jajnika, nerki, endometrium i raka komórek linii hematopoetycznej, tj. białaczki i chłoniaka (33). Wśród dzieci nie ma ogólnie zwiększonej częstości występowania nowotworów związanej z otyłością, ale istnieją dowody na to, że otyłość w dzieciństwie zwiększa ryzyko nowotworów w przyszłości. U otyłych dzieci istnieją doniesienia o gorszych wskaźnikach przeżycia w przypadku

nowotworów układu krwiotwórczego, takich jak ostra białaczka limfoblastyczna i ostra białaczka mieloblastyczna (34-36). Nadmierna masa ciała w okresie dzieciństwa i dojrzewania wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chłoniaka nieziarniczego w późniejszym okresie życia (37). Trwają prace badawcze mające na celu określenie dokładnego mechanizmu, w wyniku którego otyłość zwiększa ryzyko raka. Badania nad okresem dzieciństwa są szczególnie ważne, ponieważ mogą wyjaśnić mechanizm powiązania otyłości z rozwojem chorób współistniejących.

Stan zapalny w otyłości dziecięcej

Zapalenie jest to podstawowy fizjologiczny proces, w którym tkanki ciała reagują na podrażnienie, infekcje lub inne obrażenia. Może ono być ostre, czyli zlokalizowane w miejscu urazu lub przewlekłe, takie jak np. występuje w otyłości lub zaburzeniach autoimmunologicznych. W 1993 Hotamisligil i wsp. po raz pierwszy opisali związek między ekspresją TNF α w tkance tłuszczowej a opornością na insulinę na mysim modelu (38). Od tego czasu wiele badań dotyczących otyłości u dorosłych ponownie potwierdziło, że w otyłości towarzyszy przewlekły stan zapalny i nadekspresja mediatorów prozapalnych odgrywają zasadniczą rolę w rozwoju współistniejących do otyłości chorób metabolicznych (2,39). Makrofagi tkanki tłuszczowej odgrywają istotną rolę w indukowaniu insulinooporności i są głównymi czynnikami przyczyniającymi się do zapalenia w tkance tłuszczowej. U zdrowych osób, makrofagi mają fenotyp regulatorowy M2, wytwarzając cytokiny przeciwzapalne, w tym cytokinę regulatorową - IL-10. W otyłości występuje wyższa penetracja tkanki tłuszczowej przez makrofagi i komórki są spolaryzowane w kierunku fenotypu zapalnego M1, produkującego prozapalne cytokiny, w tym IL-1b (7). Większość z opisów procesu zapalnego w otyłości była zbadana u dorosłych; omówimy badania przeprowadzone na kohortach dziecięcych.

Pierwszy opis zapalenia związanego z otyłością u dzieci stworzył Cook i wsp. W 2000 r. Badali 699 dzieci w wieku 10-11 lat i wykazali, że poziom CRP był o 270% wyższy u tych w pierwszej piątce indeksu Ponderala w porównaniu do tych z ostatniej piątki (40). Odkrycia te zostały powtórzone u 3512 dzieci w wieku 8-16 lat w badaniu NHANES III, w którym chłopcy i dziewczęta ze stwierdzoną nadwagą, odpowiednio 3,74 i 3,17 razy częściej mieli wyższe CRP w porównaniu do swoich rówieśników za prawidłową masą ciała (41). Liczne badania potwierdzają, że podwyższony poziom CRP (Białko Ostrej Fazy) występuje u otyłych w dzieciństwie (42-44), nawet już u dzieci w 3 rż. (45). Zależność ta występuje w wielu grupach etnicznych, jednakże dzieci o pochodzeniu innym niż kaukaskie mają skłonność do posiadania wyższych poziomów CRP, szczególnie widoczne jest to u dzieci z Azji Południowo-Wschodniej, pochodzenia latyno-amerykańskiego oraz u rdzennych mieszkańców Kanady. W wielu badaniach prospektywnych prowadzonych u dorosłych badano poziom CRP, aby przewidzieć ryzyko wystąpienia w przyszłości choroby układu sercowo-naczyniowego niezależnie od otyłości, dlatego zaproponowano CRP jako przydatny marker służący do wczesnego wykrywania chorób metabolicznych i ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u otyłych dzieci (46).

Ludzka tkanka tłuszczowa wydziela cytokiny prozapalne, takie jak interleukina-6 i TNF- α , potencjalnie wywołujące ogólnoustrojowy stan zapalny niskiego stopnia u osób z nadmiarem tkanki tłuszczowej (2). Badania nad produkcją IL-6 w otyłości w porównaniu z populacją dzieci o prawidłowej masie ciała opisują zróżnicowane wyniki. Utsal i wsp. (44) oraz Nagel i wsp. (47) opisali podwyższony poziom IL-6 kohortach z otyłością, podczas gdy inne badania nie wykazały takich różnic (48, 49). Podobnie, opublikowane raporty opisują zmienną ekspresję TNF- α u otyłych osób w dzieciństwie (41, 50). Istnieją doniesienia o innych krążących mediatorach zapalnych, których stężenie podniesione jest u otyłych dzieci. Należą do nich

chemotaktyczne białka, chemeryny a także IL-18, EGF i TNF-R2 (51, 52). IL-1b jest cytokiną uwalnianą z makrofagów w odpowiedzi na aktywację przez duże, wielobiałkowe kompleksy określane jako "inflammasomy". IL-1b odgrywa kluczową rolę w toksyczności komórek trzustki, progresji stanu zapalnego i indukcji insulinooporności, a zatem uważa się ją za wysoce patogenną w chorobach metabolicznych związanych z otyłością (18). Antagonizm IL-1b jest obecnie postrzegany jako potencjalny cel dla stworzenia strategii terapeutycznej dla cukrzycy typu 2 (19). Podwyższony poziom IL-1b zarówno w surowicy (44), jak i w krwi obwodowej został opisany u otyłych dzieci (50). Wykrywanie tych prozapalnych cytokin u otyłych dzieci ma znaczenie dla wczesnego identyfikowania zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i pojawienia się zaburzeń autoimmunologicznych u tych dzieci.

Chemotaktyczne białko-1 monocytów jest kluczową chemokiną w regulacji migracji i infiltracji makrofagów i monocytów (53). Ich interakcja z monocytami przyczynia się do stanu prozapalnego związanego z otyłością. Zwiększony poziom MCP-1 zaobserwowano w kohorcie dzieci otyłych (51, 54). Gdy makrofagi stają się prozapalne, w wyniku rozszczepienia receptora haptoglobiny-hemoglobiny, czyli CD163, jego poziom wzrasta i można określić jego stężenie poprzez pomiar rozpuszczalnego CD163 (sCD163). sCD163 jest silnie związany z opornością na insulinę i w badaniach na dorosłych udowodniono korelację jego poziomu z ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 (55). Doniesiono o podwyższonych poziomach CD163 w kohorcie otyłych dzieci, co odzwierciedla zwiększoną aktywację makrofagów z polaryzacją w kierunku fenotypu prozapalnego (50). Podniesienie poziomu tych markerów wykazuje, że prozapalne zniesienie pierwotnych komórek odpornościowych występuje już we wczesnej fazie otyłości, a to z kolei przyczynia się do rozwoju środowiska prozapalnego, które leży u podstaw chorób współistniejących z otyłością.

Adiponektyna jest uwrażliwiająca na insulinę i przeciwmiażdżycą, adipokiną o właściwościach przeciwzapalnych. Jej poziom jest zmniejszony u otyłych dzieci już w 6 rż. (43). Okres dojrzewania ma znaczący wpływ na poziom adiponektyny i jej zmniejszony poziom obserwowany jest podczas dojrzewania płciowego, przy czym jej wyższe poziomy obserwuje się u dziewcząt w porównaniu z chłopcami. Badanie przeprowadzone przez Mangge et al wykazało silną korelację pomiędzy zwiększoną grubością kompleksu IMT (błona wewnętrzna, błona środkowa tętnic) a obniżonymi poziomami adiponektyny u otyłych dzieci w porównaniu z grupą kontrolną osób o prawidłowej masie ciała, co wyjaśnia znaczenie mediatorów stanu zapalnego w rozwoju ryzyka sercowo-naczyniowego.

Zmiany komórek układu immunologicznego w otyłości dziecięcej

Monocyty są istotną pierwotną populacją komórek odpornościowych, które można podzielić na podzbiory na podstawie ekspresji CD14 jako markera aktywacji (57). Zwiększone stężenie monocytów i obecność stanu aktywacji są powiązane z hiperglikemią i miażdżycą u otyłych osób dorosłych (58). Badania u otyłych dzieci wykazują zarówno wzrost stężenia monocytów CD14 ++ (54), jak i aktywowanych fenotypów podzbiorów monocytów CD14 ++ (51). Klasyczne monocyty odgrywają ważną rolę w chorobie związanej z otyłością z powodu ekspresji receptorów MCP-1, CCR2. Ekspresja tego receptora prowadzi do ich aktywacji przez MCP-1 i poboru do tkanki tłuszczowej i tkanki naczyniowej. W obrębie tkanki tłuszczowej monocyty dalej różnicują się w makrofagi powodujące zapalenie (59). To z kolei przyczynia się do ogólnoustrojowego stanu zapalnego i postępu chorób związanych z otyłością.

Niezmiennie komórki Natural Killer T (iNKT) są rzadkim podzbiorem wrodzonych limfocytów T, które łączą wrodzoną i adaptacyjną odporność i mogą działać jako połączenie między układem odpornościowym i metabolicznym (60). Badania na myszach i dorosłych ludziach wykazały, że komórki iNKT są występują licznie w tkance tłuszczowej, ale w miarę jak zwiększa się ilość tkanki tłuszczowej podczas otyłości, zmniejsza się ilość komórek iNKT (61). Ostatnie badania na myszach wykazały, że myszy pozbawione komórek iNKT miały zwiększony przyrost masy ciała, insulinooporność i polaryzację makrofagów w kierunku M1 na diecie wysokotłuszczowej. Transfer komórek iNKT prowadził do zmniejszenia ilości tkanki tłuszczowej i wrażliwości na insulinę a także do zmniejszenia ilości makrofagów M1 (60, 62). Określiśmy ilościowo stopień ilości komórek iNKT u dzieci otyłych w porównaniu z dziećmi o prawidłowej masie ciała - ich poziom był znacznie zmniejszony u otyłych dzieci. Wykazaliśmy odwrotną zależność pomiędzy zwiększoną polaryzacją w kierunku makrofagów M1, przy użyciu markera zastępczego - sCD163 a zmniejszoną ilością komórek iNKT u otyłych dzieci (50). Dostarcza to dalszych dowodów na to, że rozregulowanie układu odpornościowego, które przyczynia się do zaburzeń metabolicznych, rozpoczyna się już w dzieciństwie.

Trwają prace badawcze, mające na celu określenie dokładnego mechanizmu, dzięki któremu przy otyłości wzrasta ryzyko raka. Krążące komórki wrodzonego i nabytego układu odpornościowego odgrywają kluczową rolę w obserwacji występowania nowotworów. Cytotoksyczne komórki T CD8 + są uważane za najsilniejsze komórki efektorowe adaptacyjnego układu odpornościowego i odgrywają kluczową rolę poprzez wytwarzanie cytokin, transaktywację i lizę guza (63, 64). Natural Killer (NK) to wrodzone komórki efektorowe, które mogą indukować śmierć komórek nowotworowych, wykorzystując swoją silną zdolność cytotoksyczną bez uprzedniego pobudzenia (63, 65). Zredukowana ilość limfocytów T CD8 + i komórek NK zostały już wcześniej opisane u otyłych osób dorosłych (66, 67). W badaniu prospektywnym wykazano związek między naturalną cytotoksycznością komórek jednojądrzastych krwi obwodowej a ryzykiem wystąpienia raka, wykazując, że osoby o najniższej aktywności cytotoksycznej miały najwyższe ryzyko zachorowania na raka. Kluczowe mechanizmy przeciwnowotworowe nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione w otyłości dziecięcej, ale biorąc pod uwagę, że na tym wczesnym etapie występują istotne zmiany komórek odpornościowych, konieczne są dalsze badania.

Istnieją ograniczone dane histologiczne dotyczące nacieku komórkowego tkanek tłuszczowych u otyłych dzieci z powodu trudności w uzyskaniu próbek tkanek. W badaniu przeprowadzonym przez Sbarbati i innych badającym depozyty tłuszczowe u 19 otyłych dzieci, wykryto występowanie elementarnych uszkodzeń (69). Zmiany te w istocie są mikroziarniniakowe i składają się z makrofagów oraz w mniejszym stopniu, z limfocytów i granulocytów. Są one prawdopodobnie spowodowane kruchością adipocytów, ze zwyrodnieniem adipocytów prowadzącym do rekrutacji makrofagów oraz włóknienia. Badanie to ujawnia tezę, że zmiany zapalne, charakteryzujące choroby związane z otyłością, wynikają z infiltracji tkanki tłuszczowej już od wczesnych stadiów otyłości.

Konkluzja

Dzieciństwo jest kluczowym okresem dla rozwoju układu immunologicznego. Otyłość u dzieci jest obecnie poważnym problemem zdrowia publicznego. Z klinicznego punktu widzenia obserwujemy wzrost zaburzeń pochodzenia immunologicznego, w tym astmy, cukrzycy i stwardnienia rozsianego. Badania nad profilem immunologicznym u otyłych dzieci, choć ich liczba jest ograniczona, wykazują znaczne rozregulowanie immunologiczne począwszy od wczesnego stadium otyłości.

Bibliografia

1. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197-209.
2. Hotamisligil G. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
3. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmun Rev*. 2014.
4. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-38.
5. Writing Group for the SfdiYSG, Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Jr., Imperatore G, Johansen JM, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 2007;297(24):2716-24.
6. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2362-74.
7. Dalmas E, Clement K, Guerre-Millo M. Defining macrophage phenotype and function in adipose tissue. *Trends Immunol*. 2011;32(7):307-14.
8. Verbeeten KC, Elks CE, Daneman D, Ong KK. Association between childhood obesity and subsequent Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2011;28(1):108.
9. Dunn W, Schwimmer JB. The obesity epidemic and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(1):67-72.
10. Patton HM, Lavine JE, Van Natta ML, Schwimmer JB, Kleiner D, Molleston J, et al. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1961-71 e2.
11. Stienstra R, Saudale F, Duval C, Keshtkar S, Groener JE, van Rooijen N, et al. Kupffer cells promote hepatic steatosis via interleukin-1beta-dependent suppression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha activity. *Hepatology*. 2010;51(2):511-22.
12. Alisi A, Panera N, Nobili V. The link between hepatosteatosis and cells of the immune system. *Hepatology*. 2010;51(4):1472;3.
13. Valenti L, Fracanzani AL, Fargion S. The immunopathogenesis of alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis: two triggers for one disease? *Sem Immunopathol*. 2009;31(3):359-69.

14. De Vito R, Alisi A, Masotti A, Ceccarelli S, Panera N, Citti A, et al. Markers of activated inflammatory cells correlate with severity of liver damage in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med*. 2012;30(1):49-56.
15. Black MH, Zhou H, Takayanagi M, Jacobsen SJ, Koebnick C. Increased asthma risk and asthma-related health care complications associated with childhood obesity. *Am J Epidemiol*. 2013;178(7):1120-8.
16. Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beuther DA, et al. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2010;7(5):325-35.
17. Rastogi D, Canfield SM, Andrade A, Isasi CR, Hall CB, Rubinstein A, et al. Obesity-associated asthma in children: a distinct entity. *Chest*. 2012;141(4):895-905.
18. Santamaria F, Montella S, De Stefano S, Sperli F, Barbarano F, Spadaro R, et al. Asthma, atopy, and airway inflammation in obese children. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):965-7.
19. Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, Pichavant M, Shore SA, Fitzgerald KA, et al. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med*. 2014;20(1):54-61. 8
20. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Santimaw J, Lemon SM. Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. *JAMA*. 1985;254(22):3187-9.
21. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Bradshaw SE, Lemon SM. Impaired immunogenicity of hepatitis B vaccine in obese persons. *N Engl J Med*. 1986;314(21):1393.
22. Eliakim A, Schwindt C, Zaldivar F, Casali P, Cooper DM. Reduced tetanus antibody titers in overweight children. *Autoimmunity*. 2006;39(2):137-41.
23. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K, et al. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):301-12.
24. Karlsson EA, Sheridan PA, Beck MA. Diet-induced obesity impairs the T cell memory response to influenza virus infection. *J Immunol*. 2010;184(6):3127-33.
25. Sheridan PA, Paich HA, Handy J, Karlsson EA, Hudgens MG, Sammon AB, et al. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *Int J Obes*. 2012;36(8):1072-7.

26. Callahan ST, Wolff M, Hill HR, Edwards KM, on behalf of the NV, Treatment Evaluation Unit Pandemic HNVSG. Impact of Body Mass Index on Immunogenicity of Pandemic H1N1 Vaccine in Children and Adults. *J Infect Dis.* 2014.
27. Rodriguez M, Siva A, Ward J, Stolp-Smith K, O'Brien P, Kurland L. Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology.* 1994;44(1):28-33.
28. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology.* 2009;73(19):1543-50.
29. Hedstrom AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler.* 2012;18(9):1334-6.
30. Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology.* 2013;80(6):548-52.
31. Hedstrom AK, Lima Bomfim I, Barcellos L, Gianfrancesco M, Schaefer C, Kockum I, et al. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology.* 2014;82(10):865-72.
32. Langer-Gould A, Zhang JL, Chung J, Yeung Y, Waubant E, Yao J. Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children. *Neurology.* 2011;77(12):1143-8.
33. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371(9612):569-78.
34. Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, Henry DW, Gaynon PS, Fu C, et al. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Onc.* 2007;25(15):2063-9.
35. Gelelete CB, Pereira SH, Azevedo AM, Thiago LS, Mundim M, Land MG, et al. Overweight as a prognostic factor in children with acute lymphoblastic leukemia. *Obesity.* 2011;19(9):1908-11.
36. Ehsanipour EA, Sheng X, Behan JW, Wang X, Butturini A, Avramis VI, et al. Adipocytes cause leukemia cell resistance to L-asparaginase via release of glutamine. *Canc Res.* 2013;73(10):2998-3006.
37. Bertrand KA, Giovannucci E, Zhang SM, Laden F, Rosner B, Birmann BM. A prospective analysis of body size during childhood, adolescence, and adulthood and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Canc Prev Res.* 2013;6(8):864-73. 9

38. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91.
39. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(10):772-83.
40. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2000;149(1):139-50.
41. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*. 2001;107(1):E13.
42. Ford ES, Giles WH, Myers GL, Rifai N, Ridker PM, Mannino DM. C-reactive protein concentration distribution among US children and young adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Clin Chem*. 2003;49(8):1353-7.
43. Valle M, Martos R, Gascon F, Canete R, Zafra MA, Morales R. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab*. 2005;31(1):55-62.
44. Utsal L, Tillmann V, Zilmer M, Maestu J, Purge P, Jurimae J, et al. Elevated serum IL-6, IL-8, MCP-1, CRP, and IFN-gamma levels in 10- to 11-year-old boys with increased BMI. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(1):31-9.
45. Skinner AC, Steiner MJ, Henderson FW, Perrin EM. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood. *Pediatrics*. 2010;125(4):e801-9.
46. Soriano-Guillen L, Hernandez-Garcia B, Pita J, Dominguez-Garrido N, Del Rio-Camacho G, Rovira
 - a. High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(1):R1-4.
47. Nagel G, Rapp K, Wabitsch M, Buchele G, Kroke A, Zollner I, et al. Prevalence and cluster of cardiometabolic biomarkers in overweight and obese schoolchildren: results from a large survey in southwest Germany. *Clin Chem*. 2008;54(2):317-25.
48. Caballero AE, Bousquet-Santos K, Robles-Osorio L, Montagnani V, Soodini G, Porrmatikul S, et al. Overweight Latino children and adolescents have marked endothelial dysfunction and subclinical vascular inflammation in association with excess body fat and insulin resistance. *Diab Care*. 2008;31(3):576-82.
49. Maffeis C, Silvagni D, Bonadonna R, Grezzani A, Banzato C, Tato L. Fat cell size, insulin sensitivity, and inflammation in obese children. *J Pediatr*. 2007;151(6):647-52.

50. Carolan E, Hogan AE, Corrigan M, Gaotswe G, O'Connell J, Foley N, et al. The impact of childhood obesity on inflammation, innate immune cell frequency, and metabolic microRNA expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):E474-8.
51. Schipper HS, Nuboer R, Prop S, van den Ham HJ, de Boer FK, Kesmir C, et al. Systemic inflammation in childhood obesity: circulating inflammatory mediators and activated CD14⁺⁺ monocytes. *Diabetologia.* 2012;55(10):2800-10.
52. Landgraf K, Friebe D, Ullrich T, Kratzsch J, Dittrich K, Herberth G, et al. Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):E556-64.
53. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res.* 2009;29(6):313-26.10
54. Breslin WL, Johnston CA, Strohacker K, Carpenter KC, Davidson TR, Moreno JP, et al. Obese Mexican American children have elevated MCP-1, TNF-alpha, monocyte concentration, and dyslipidemia. *Pediatrics.* 2012;129(5):e1180-6.
55. Parkner T, Sorensen LP, Nielsen AR, Fischer CP, Bibby BM, Nielsen S, et al. Soluble CD163: a biomarker linking macrophages and insulin resistance. *Diabetologia.* 2012;55(6):1856-62.
56. Mangge H, Schauenstein K, Stroedter L, Griesl A, Maerz W, Borkenstein M. Low grade inflammation in juvenile obesity and type 1 diabetes associated with early signs of atherosclerosis. *Exp Clin Endocrinol Diab.* 2004;112(7):378-82.
57. Zawada AM, Rogacev KS, Rotter B, Winter P, Marell RR, Fliser D, et al. SuperSAGE evidence for CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes as a third monocyte subset. *Blood.* 2011;118(12):e50-61.
58. Poitou C, Dalmás E, Renovato M, Benhamo V, Hajduch F, Abdennour M, et al. CD14^{dim}CD16⁺ and CD14⁺CD16⁺ monocytes in obesity and during weight loss: relationships with fat mass and subclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(10):2322-30.
59. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest.* 2006;116(6):1494-505.
60. Lynch L, Nowak M, Varghese B, Clark J, Hogan AE, Toxavidis V, et al. Adipose tissue invariant NKT cells protect against diet-induced obesity and metabolic disorder through regulatory cytokine production. *Immunity.* 2012;37(3):574-87.

61. Lynch L, O'Shea D, Winter DC, Geoghegan J, Doherty DG, O'Farrelly C. Invariant NKT cells and CD1d(+) cells amass in human omentum and are depleted in patients with cancer and obesity. *Eur J Immunol.* 2009;39(7):1893-901.
62. Schipper HS, Rakhshandehroo M, van de Graaf SF, Venken K, Koppen A, Stienstra R, et al. Natural killer T cells in adipose tissue prevent insulin resistance. *J Clin Invest.* 2012;122(9):3343-54.
63. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest.* 2007;117(5):1137-46.
64. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Ann Rev Immunol.* 2011;29:235-71.
65. Sun JC, Lanier LL. NK cell development, homeostasis and function: parallels with CD8(+) T cells. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(10):645-57.
66. O'Rourke RW, Kay T, Scholz MH, Diggs B, Jobe BA, Lewinsohn DM, et al. Alterations in T cell subset frequency in peripheral blood in obesity. *Obes Surg.* 2005;15(10):1463-8.
67. Lynch LA, O'Connell JM, Kwasnik AK, Cawood TJ, O'Farrelly C, O'Shea DB. Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? *Obesity.* 2009;17(3):601-5.
68. Imai K, Matsuyama S, Miyake S, Suga K, Nakachi K. Natural cytotoxic activity of peripheral blood lymphocytes and cancer incidence: an 11-year follow-up study of a general population. *Lancet.* 2000;356(9244):1795-9.
69. Sbarbati A, Osculati F, Silvagni D, Benati D, Galie M, Camoglio FS, et al. Obesity and inflammation: evidence for an elementary lesion. *Pediatrics.* 2006;117(1):220-3.

~ About the Authors ~

Donal O'Shea



Prof. Donal O'Shea, MB, BCh, BAO, MD, FRCPI, FRCP (UK)

Oddział Endokrynologii i Diabetologii
St. Vincent's University Hospital
Elm Park
Dublin 4

Kariera (Wykształcenie i Zatrudnienie)

Kwalifikacje

1989 MB BCh BAO University College Dublin

1996 MD, Imperial College School of Science, Medicine and Technology, London

Konsultujący Endokrynolog, St Vincent's University Hospital and St Columcille's Hospital, Dublin.

Profesor Medycyny, University College Dublin.

Przewodniczący Obesity Research Group, St Vincent's University Hospital, Dublin

Nagrody

1987. Auditor University College Dublin Medical Society.

1988. University College Dublin Medical Society President's Prize

1989. UCD and Mater Hospital Leonard Prize in Medicine

1993. Wellcome Trust Research Training Fellowship

1996. Patrick M Meenan UCDMGA Inaugural Research Medal

1998. Norman Plummer Prize for Postgraduate Clinical Research

1999. Imperial College School of Medicine Undergraduate Teacher of the Year

2006. Irish Endocrine Society O'Donovan Medal for group's research activity

2003-2008 & 2010 UCD Premier Award for Undergraduate Teaching Excellence

Nagrody ufundowane

- Pięć Stypendiów Newmana dla doktorantów naukowców od Fundacji UCD, 4 ufundowane przez Sanofi-Aventis: Otyłość, dysfunkcja immunologiczna i przewlekłe zapalenie. 2006-2008 (Dr Lydia Lynch), 2008-2010 (Dr Andrew Hogan), 2011-2013 (Dr Conor Woods), 2013-2015 (Dr

Laura Tobin). Jedno ze stypendiów ufundowane przez Ipsen; 2011-2013 (Dr G Gaostwe). Wartość każdego to 95,000 €

- Diabetes Federation of Ireland Health Research Board Project Grant 2006 – 2008. Rozmiar adipocytów I cukrzyca typu 2 w otyłości: badanie pacjentów po operacjach bariatrycznych . Wartość €181,000.
- Health Research Board Clinical Research Training Fellowship 2007-2009. metabolicznie zdrowi otyli oraz zapalenie tkanki tłuszczowej. Główny supervisor. Aplikant Dr Jean O’Connel. Wartość €183,000.
- Irish Heart Foundation Project Grant, 2009–2011. Palenie tytoniu I rozwój cukrzycy. Wartość €156,000
- National Children’s Research Centre Obesity Consortium Project Grant 2011-2014. P Przewlekłe zapalenie I dysregulacja funkcjonowania komórek układu immunologicznego u otyłych dzieci I nastolatków. Wartość €234,756
- Paediatric SpR fundowane na 2 lata by uzyskać tytuł MD w projekcji fundowanym przez CRC, Wartość €120,000

Działalność naukowa

W mojej karierze naukowej udało mi się stworzyć spójny zbiór publikacji w dotychczasowej liczbie 75 artykułów naukowych w dziedzinie otyłości i cukrzycy. W ostatnim czasie mój zespół badawczy opublikował prace z zakresu związku efektów immunologicznych z wyżej wymienionymi zaburzeniami.

Do tej pory byłem promotorem 4 klinicystów (Dr’s Khatib, Abusnana, Cawood and O’Connell) w przewodach doktorskich I jednego w ubieganiu się o tytuł MD (Dr Bashir). Ponadto mam zapisanych do siebie 4 doktorantów (Dr’s Woods, Ahern, Gaoawste and Carolan) oraz 2 kandydatów do tytułu MD (Dr’s Kattak & Armin). De Erin carolan I jej następcą Dr Meenal Mavinkurve podejeli się prowadzenia projektów badawczych nad otyłością dziecięcą we współpracy z Dr Declan Cody of Our Lady’s Children’s Hospital. Razem z Dr Braian’em Kirby współnadzorowałem pracę dermatolog (Dr Anne Marie Tobin) w uzyskaniu tytułu doktorskiego oraz z Prof. Walter’em Mc Nicholas’em, współnadzoruję Dr Briana Kenta w ubieganiu się o tytuł doktorski. Obydwoje oni uczestniczą I prezentują swoje plany badawczo-eksperymentalne na naszych cotygodniowych spotkaniach. Nadzorowałem dwoje dietetyków z naszej jednostki badawczej w prowadzeniu ich Prac Magisterskich (Alison Quinn I Lorraine Cooney). Zwłaszcza cieszę się z faktu, iż kolejny z naszych dietetyków, (Cathy Breen), znalazła czas na otwarcie przewodu doktorskiego. Ukończyła ona transfer swojego doktoratu I jest na ostatnim roku studiów, posiada już 3 publikacje oparte na podstawie swojej pracy doktorskiej. Obecnie mam pod opieką 3 naukowców po doktoratach (Dr Andrew Hogan, Dr Michelle Corrigan I Dr Laura Tobin). Moi obecnie studenci są w trakcie ukończenia swoich studiów zmierzających do uzyskania tytułów PhD/MD z doskonałymi perspektywami na publikowanie prac badawczych.

Publikacije

1. Ahern T, Khattak A, O'Malley E, Dunlevy C, Kilbane M, Woods C, McKenna MJ, O'Shea D. Association Between Vitamin D Status and Physical Function in the Severely Obese. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Apr 15;jc 20141704. PMID:24735426.
2. Breen C, Ryan M, McNulty B, Gibney MJ, Canavan R, O'Shea D. High saturated-fat and low-fibre intake: a comparative analysis of nutrient intake in individuals with and without type 2 diabetes. *Nutr Diabetes.* 2014 Feb 3;4:e104. doi: 10.1038/nutd.2014.2. PMID: 24492470 [PubMed] Related citations
3. Carolan E, Hogan AE, Corrigan M, Gaotswe G, O'Connell J, Foley N, O'Neill LA, Cody D, O'Shea D. The impact of childhood obesity on inflammation, innate immune cell frequency and metabolic 13 microRNA expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan 1;jc20133529. [Epub ahead of print] PMID: 24423308 [PubMed - as supplied by publisher]
4. Hogan AE, Gaoatswe G, Lynch L, Corrigan MA, Woods C, O'Connell J, O'Shea D. Glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2013 Dec 21. [Epub ahead of print] PMID: 24362727 [PubMed - as supplied by publisher]
5. Breen C, Ryan M, Gibney MJ, Corrigan M, O'Shea D. Glycemic, insulinemic, and appetite responses of patients with type 2 diabetes to commonly consumed breads. *Diabetes Educ.* 2013 May-Jun;39(3):376-86. doi: 10.1177/0145721713479675. Epub 2013 Mar 12.
6. O'Shea D, Corrigan M, Dunne MR, Jackson R, Woods C, Gaoatswe G, Moynagh ON, O'Connell J, Hogan AE. Changes in Human dendritic cell number and function in severe obesity may contribute to increased susceptibility to viral infection. *Int J Obes (Lond).* 2013 Feb 26;doi:1038/ijo. PMID 23439322.
7. Farah N, Hogan AE, O'Connor N, Kennelly MM, O'Shea D, Turner MJ. Correlation between maternal inflammatory markers and fetomaternal adiposity. *Cytokine.* 2012 Oct;60(1):96-9. doi: 10.1016/j.cyto.2012.05.024. Epub 2012 Jun 20.
8. Lynch L, Nowak M, Varghese B, Clark J, Hogan AE, Toxavidis V, Balk SP, O'Shea D, O'Farrelly C, Exely MA. Adipose tissue invariant iNKT cells protect against diet-induced obesity and metabolic disorder through regulatory cytokine production. *Immunity.* 2012 Sep 21;37(3):547-87. PMID 22981538.
9. Macanane O, O'Shea D, Warmington SA, Green S, Egaña M. Gymnasium-based unsupervised exercise maintains benefits in oxygen uptake kinetics obtained following supervised training in type 2 diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2012 Aug;37(4):599-609. Epub 2012 May 7.

10. O'Connor E, Kiely C, O'Shea D, Green S, Egaña M. Similar level of impairment in exercise performance and oxygen uptake kinetics in middle-aged men and women with type 2 diabetes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012 Jul 1;303(1):R70-6. Epub 2012 Apr 25.
11. Ahern T, Tobin AM, Corrigan M, Hogan A, Sweeney C, Kirby B, O'Shea D. Glucagon-like peptide-1 analogue therapy for psoriasis patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Jun 13 [Epub ahead of print]
12. Sahebally SM, Burke JP, O'Shea D, Geoghegan J. The effect of gastric band slippage on patient body mass index and quality of life. *Obes Surg*. 2012 May;22(5):773-6.
13. Hogan AE, Corrigan MA, O'Reilly V, Gaoatswe G, O'Connell J, Doherty DG, Lynch L, O'Shea D. Cigarette smoke alters the invariant natural killer T cell function and may inhibit anti-tumor responses. *Clin Immunol*. 2011 Sep;140(3):229-35. Epub 2011 Feb 2.
14. Hogan AE, Tobin AM, Ahern T, Corrigan MA, Gaoatswe G, Jackson R, O'Reilly V, Lynch L, Doherty DG, Moynagh PN, Kirby B, O'Connell J, O'Shea D. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: lessons from obesity, diabetes and psoriasis. *Diabetologia*. 2011 Nov;54(11):2745-54. Epub 2011 Jul 9.
15. Sahebally SM, Burke JP, O'Shea D, Geoghegan J. The Effect of Gastric Band Slippage on Patient Body Mass Index and Quality of Life. *Obes Surg*. 2011 Oct 20. [Epub ahead of print] PMID: 22012490.
16. Mac Ananey O, Malone J, Warmington S, O'Shea D, Green S, Egaña M. Cardiac output is not related to the slowed O₂ uptake kinetics in type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Jun;43(6):935-42. 14
17. O'Connell J, Lynch L, Hogan A, Cawood TJ, O'Shea D. Preadipocyte factor-1 is associated with metabolic profile in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;96(4):E680-4. Epub 2011 Jan 20.
18. Brogan A, Hevey D, O'Callaghan G, Yoder R, O'Shea D. Impaired decision making among morbidly obese adults. *J Psychosom Res*. 2011 Feb;70(2):189-96. Epub 2010 Nov 19.
19. Abbasakoor NO, Healy ML, O'Shea D, Maguire D, Muldoon C, Sheahan K, O'Toole D. Metastatic insulinoma in a patient with type 2 diabetes mellitus: case report and review of the literature. *Int J Endocrinol*. 2011;2011:124078. Epub 2011 Feb 10.
20. MacAnaney O, Reilly H, O'Shea D, Egaña M, Green S. Effect of type 2 diabetes on the dynamic response characteristics of leg vascular conductance during exercise. *Diab Vasc Dis Res*. 2011 Jan;8(1):12-21.

21. Judge EP, Phelan D, O'Shea D. Beyond statin therapy: a review of the management of residual risk in diabetes mellitus. *J R Soc Med.* 2010 Sep;103(9):357-62.
22. Cawood TJ, Bashir M, Brady J, Murray B, Murray PT, O'Shea D. Urinary collagen IV and π GST: potential biomarkers for detecting localized kidney injury in diabetes—a pilot study. *Am J Nephrol.* 2010;32(3):219-25. Epub 2010 Jul 20.
23. Tobin AM, Veale DJ, Fitzgerald O, Rogers S, Collins P, O'Shea D, Kirby B. Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2010 Jul;37(7):1386-94. Epub 2010 May 15.
24. O'Connell J, Kieran P, Gorman K, Ahern T, Cawood TJ, O'Shea D. BMI \geq 50 kg/m² is associated with a younger age of onset of overweight and a high prevalence of adverse metabolic profiles. *Public Health Nutr.* 2010 Jul;13(7):1090-8. Epub 2010 Jan 26.
25. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, Thomsen AB, Søndergaard RE, Davies M. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. *Lancet.* 2010 Apr 24;375(9724):1447-56.

~ **Jak korzystać z tego artykułu** ~

Możesz **używać, udostępniać i kopiować te treści**, cytując ten artykuł w następujący sposób:

D. O'Shea. Wczesne Zaburzenia Immunologiczne Wywołane Otyłością u Dzieci. The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity. Źródło: ebook.ecog-obesity.eu

Upewnij się również, że podczas korzystania z tej treści masz **odpowiedni kredyt**. Odwiedź ebook.ecog-obesity.eu/terms-use/summary/, aby uzyskać więcej informacji.

~ **Słowo końcowe** ~

Dziękuję Ci za przeczytanie tego artykułu.

Jeśli uważasz, że ten artykuł jest wartościowy, udostępnij go komuś, kto może być nim zainteresowany.

Odwiedź także ebook.ecog-obesity.eu, aby przeczytać i pobrać więcej informacji związanych z otyłością dziecięcą.