

Received: 2011.07.22
Accepted: 2011.11.24
Published: 2012.01.02

Matczyna otyłość a rozwój mięśni szkieletowych u potomstwa – płodowe pochodzenie zaburzeń metabolicznych*

Maternal obesity and the development of skeletal muscle in offspring – fetal origin of metabolic disorders

Kamil Grabiec, Marta Milewska, Katarzyna Grzelkowska-Kowalczyk

Katedra Nauk Fizjologicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

Streszczenie

Brak optymalnych warunków do życia dla rozwijającego się płodu, z powodu niewłaściwego odżywiania matki, otyłości, zapalenia lub cukrzycy naraża płód na sygnały humoralne, które modyfikują metabolizm, parametry wzrostu i prowadzą do zaburzeń metabolicznych w późniejszym życiu. Rozwój płodowy jest najważniejszy dla rozwijających się mięśni szkieletowych, tkanki o istotnej funkcji metabolicznej. Obecnie wiadomo, że otyłość matki indukuje stan zapalny u płodu, w konsekwencji doprowadzając do modyfikacji rozwoju płodowych mięśni szkieletowych. Zmiany w prawidłowym przebiegu płodowej miogenezy związane z matczyną otyłością mogą powstawać w wyniku kilku mechanizmów, takich jak: zaburzenia ścieżki sygnałowej Wnt/ β -kateniny, obniżenie aktywności kinazy zależnej od AMP przez cytokinę TNF- α , zwiększona aktywność czynnika jądrowego NF- κ B w odpowiedzi na stan zapalny, co doprowadza do osłabienia syntezy miogenego czynnika MyoD, oraz wzrost ekspresji TGF- β 1. Dużą rolę w rozwoju płodu przypisuje się zmianom epigenetycznym spowodowanym przez otyłość matki. Kwasy tłuszczowe zawarte w diecie oddziałują na rozwój tkanek wrażliwych na insulinę zarówno w okresie płodowym jak i pourodzeniowym. Fenotyp włókien mięśni szkieletowych może odgrywać istotną rolę w rozwoju otyłości, przy czym uważa się, że włókna o fenotypie I (wolnokurczliwe, tlenowe) mogą chronić przed wystąpieniem otyłości i insulinooporności. Poznanie mechanizmów bezpośredniego wpływu matczyną otyłości na rozwój tkanek u potomstwa może się przyczynić do ograniczenia występowania chorób metabolicznych w późniejszym życiu.

Słowa kluczowe:

jądrowy czynnik NF- κ B • matczyna otyłość • mięśnie szkieletowe • miogeneza płodowa • ścieżka sygnałowa AMPK • typy włókien mięśniowych • wielonienasycone kwasy tłuszczowe • Wnt/ β -katenina

Summary

Suboptimal fetal environments due to inadequate maternal nutrition, obesity, inflammation or gestational diabetes expose the fetus to humoral cues that alter metabolism and growth parameters leading to metabolic disturbances later in life. The fetal stage is crucial for the development of skeletal muscle, a tissue playing an important role in metabolism. Maternal obesity induces inflammation in the fetus causing modifications in the development of fetal skeletal muscle.

*Publikacja została sfinansowana z grantu MNiSW nr N N308 006236

Changes in the normal course of myogenesis may arise through several mechanisms: changes in WNT/ β -catenin signaling pathway, decreased AMPK activity evoked by TNF- α , increased activity of NF- κ B in response to inflammation, which leads to a decrease in myogenic factor MyoD, and increased expression of TGF β 1. Modification in fetal development associated with maternal obesity is attributed to epigenetic changes. Polyunsaturated fatty acids supplied in the diet did affect the development of insulin-sensitive tissues during both the fetal and postnatal period. The specific phenotype of skeletal muscle fibers may play a role in the development of obesity, i.e. fiber phenotype I (slow, oxidative) may protect against obesity and insulin resistance. Exploring the mechanisms of direct impact of maternal obesity on the development of tissues in the offspring may help to reduce the occurrence of metabolic diseases in later life.

Key words: nuclear factor NF- κ B • maternal obesity • skeletal muscle • fetal myogenesis • AMPK signaling pathway • muscle fiber type • polyunsaturated fatty acids • Wnt/ β -catenin

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=973505>

Word count: 4309

Tables: –

Figures: 1

References: 78

Adres autorki: dr hab. Katarzyna Grzelkowska-Kowalczyk, prof. SGGW; Katedra Nauk Fizjologicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, ul. Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa; e-mail: k_grzel_kow@poczta.fm

Wykaz skrótów: **AICAR** – 5-aminoimidazolo-4-karboksamido-1-beta-D-rybofuranosyd (5-aminoimidazole-4-carboxamide 1-beta-D-ribofuranoside); **AMPK** – kinaza zależna od adenylo-1-monofosforanu (AMP-activated protein kinases); **APC** – kompleks promujący anafazę (anaphase promoting complex); **CaMKK** – kinazy białkowe kinazy zależnej od wapnia/kalmoduliny (calmodulin-dependent protein kinase kinases); **CEBP α** – białko wzmacniające wiązanie (enhancer binding protein); **FOXO** – czynniki transkrypcyjne z rodziny FOXO (forkhead box O); **GSK3 β** – 3 kinaza syntezy glikogenu β (glycogen synthase kinase-3 β); **IL-6** – interleukina 6 (interleukin 6); **JNK** – kinaza N-końcowa c-Jun (c-Jun N-terminal kinases); **MAPK** – kinaza aktywowana mitogenami (mitogen-activated protein kinases); **MEF2** – czynnik transkrypcyjny MEF2 (myocyte enhancer factor-2); **MRF** – miogenne czynniki regulatorowe (myogenic regulatory factors); **Myf5** – czynnik miogenezy 5 (myogenic factor 5); **MyoD** – myoblast determination protein; **NF- κ B** – czynnik transkrypcji jądrowej kappa B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); **PAX** – białka PAX (Paired box protein); **PGC1 α** – koaktywator 1 α receptora γ aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator); **PPAR γ** – receptor γ aktywowany przez proliferatory peroksysomów (peroxisome proliferator-activated receptor- γ); **PP2C** – fosfataza białkowa 2C (protein phosphatase 2C); **TCF/LEF** – czynnik komórek T/limfatyczny czynnik wzmacniający (T-cell specific factor/lymphoid enhancer factor); **TGF- β** – transformujący czynnik wzrostu β (transforming growth factor β); **TLR4** – receptor Toll-podobny 4 (Toll-like receptor 4); **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworów α (tumor necrosis factor α); **TRAF-6** – 6 czynnik powiązany z receptorem czynnika martwicy nowotworów (tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated-factor-6); **WNT** – białka wingless and int (wingless and int).

WPROWADZENIE – MATCZYNA OTYŁOŚĆ A ZDROWIE POTOMSTWA

Otyłość jest rosnącym, poważnym problemem w krajach rozwiniętych i niektórych rozwijających się. Według badań National Health and Nutrition Examination przeprowadzonych w latach 1999–2002, 26% nieciążarnych kobiet w wieku 20–39 lat wykazuje nadwagę, a 29% spełnia kryteria otyłości [25]. Ponadto notuje się niepokojącą zmianę w kierunku przyrostu masy ciała w czasie ciąży oraz tendencję wzrostową dziecięcej otyłości. Badania epidemiologiczne

wyraźnie dowodzą ścisłego związku między otyłością matki i otyłością u potomstwa. Matczyna otyłość może niekorzystnie wpłynąć na rozwój płodu, powodując trwałe efekty u potomstwa, takie jak skłonność do otyłości i cukrzycy. Coraz więcej danych wskazuje, że otyłość i insulinooporność u wielu pacjentów mają pochodzenie płodowe [78].

Czynniki humoralne związane z otyłością i cukrzycą typu 2 mogą oddziaływać na tkankę mięśniową za pośrednictwem kilku mechanizmów.

Zwiększona podaż glukozy wywołuje aktywację syntezy heksozoamin [13] oraz zwiększoną aktywność różnych izoform kinazy białkowej C, nasila formowanie końcowych produktów późnej glikozylacji [36] i generowanie reaktywnych form tlenu [62], które mogą pośredniczyć w rozwoju oporności na insulinę. Według najnowszej hipotezy, wysokie stężenie glukozy prowadzi do spadku masy mięśni szkieletowych zarówno poprzez osłabienie syntezy białka jak i pobudzenie proteolizy [58]. Istnieją również dowody na działanie końcowych produktów późnej glikozylacji stymulujące miogenezę [57].

Zarówno nasycone jak i nienasycone kwasy tłuszczowe zwiększają degradację białka w mysich mioblastach przez aktywację kinazy E3 w szlaku ubiquitynozależnym [75] i w ten sposób mogą się przyczyniać do utraty masy mięśni szkieletowych. Ponadto uważa się, że niektóre kwasy tłuszczowe mogą pobudzać kinazę białkową aktywowaną mitogenami (MAPK), co potencjalnie prowadzi do stymulacji proliferacji komórek [34].

ROZWÓJ MIĘŚNI SZKIELETOWYCH

Mięśnie szkieletowe są jednym z głównych miejsc wykorzystania glukozy i kwasów tłuszczowych i stanowią około 40–50% masy ciała dorosłego człowieka. Jest to główna tkanka odpowiedzialna za insulinoporność u osób otyłych i cierpiących na cukrzycę typu 2 [39]. Etap płodowy jest decydujący dla rozwoju mięśni szkieletowych, ponieważ po urodzeniu zwykle nie wzrasta liczba włókien mięśniowych [77]. Komórki mięśni szkieletowych pochodzą od mezenchymalnych komórek macierzystych, których rozwój podlega regulacji przez zespół czynników transkrypcyjnych, takich jak „wingless and int” (Wnt), PAX3 i PAX7 oraz miogenne czynniki regulatorowe (MRF) [72]. W dalszym przebiegu, miogenne komórki prekursorowe różnicują w mioblasty, a następnie miotuby pod wpływem MRF, do których zalicza się MyoD, Myf5, miogeninę i Myf6 (znany także jako MRF4). Rozwój mięśni szkieletowych może być w przybliżeniu podzielony na trzy etapy: embrionalny, płodowy i poporodowy. Etap miogenezy rozpoczyna się podczas rozwoju zarodkowego, w trakcie którego tworzą się pierwotne włókna mięśniowe. Wtórna miogenezę podczas etapu płodowego jest odpowiedzialna za formowanie większości włókien mięśniowych [19]. Wtórne włókna mięśniowe powstają z miogennych komórek prekursorowych, które pierwotnie są utrzymywane w niezróżnicowanym, proliferacyjnym stanie. Te prekursorowe komórki różnicują w mioblasty i podlegają fuzji, formując wtórne włókna mięśniowe równoległe do pierwotnych włókien, tworząc większą część mięśnia szkieletowego. Rozwój mięśni szkieletowych ma mniejsze znaczenie w podziale składników pokarmowych niż rozwój układu nerwowego, narządów wewnętrznych i kości, co czyni miogenezę procesem wrażliwym na zmiany w żywieniu [76]. Ze względu na podobieństwa między owczą i ludzką ciążą, owce są często wykorzystywane do badań nad rozwojem ciąży i płodu [29].

Formowanie się wtórnych włókien mięśniowych i adipogeneza rozpoczyna się w połowie trwania ciąży u ludzi i owiec, a w późnym okresie ciąży u gryzoni [48]. W płodowych mięśniach występuje duża liczba mezenchymalnych

komórek macierzystych, które mogą się różnicować w komórki adipogenne w połowie trwania ciąży. Wzrost tkanki tłuszczowej w późniejszym życiu jest spowodowany zarówno hipertrofią, jak i hiperplazją komórek, jednak nowe adipocyty wytworzone w późniejszym okresie życia są przeważnie umiejscowione w trzewnych, pozaotrzewnowych i podskórnych magazynach tłuszczowych [20]. Zatem wewnątrzmięśniowa adipogeneza zachodząca podczas etapu płodowego ma dominujący wpływ na liczbę adipocytów wewnątrz mięśni i predysponuje mięśnie potomstwa do gromadzenia tłuszczu z powodu hipertrofii adipocytów, co może mieć znaczenie w ewentualnym późniejszym rozwoju insulinoporności [3].

Etap płodowy jest także związany z fibrogenezą. Fibroblasty powstające podczas tego etapu syntetyzują składniki tkanki łącznej, która tworzy omięsną i namięsną w płodowych mięśniach szkieletowych w późnym etapie ciąży. Wyniki nielicznych badań sugerują, że matczynie odżywianie wpływa na zawartość tkanki łącznej w mięśniach szkieletowych. U świń, najstarsze i najmniejsze prosięta w miocie, które doświadczyły ograniczenia składników pokarmowych podczas etapu płodowego, mają wyższe stężenie kolagenu w mięśniach szkieletowych w życiu dorosłym, niż inne osobniki z miotu [30].

Prawdopodobnym mechanizmem modyfikacji miogenezy w życiu płodowym może być zatem zmniejszenie gęstości miocytów poprzez odwrócenie różnicowania mezenchymalnych komórek macierzystych z „kierunku miogennego”, na korzyść adipogenezy i fibrogenezy. Ostatnie prace wykazały zmniejszoną średnicę pierwotnych włókien mięśniowych u płodów otyłych matek. Zgodnie z tą obserwacją, główne regulatory miogenezy: MyoD i miogena, uległy obniżeniu zarówno na poziomie mRNA jak i produktu białkowego. W opisywanym badaniu naukowcy zaobserwowali również, że matczyna otyłość spowodowała wzrost przestrzeni między włóknami mięśniowymi i pęczkami mięśniowymi [65]. Przestrzenie te były wypełnione kolagenem, co świadczy o nasileniu fibrogenezy. Mimo iż połowa ciąży u owiec jest zbyt wczesnym okresem do wykrycia dojrzałych adipocytów, poziom markerów adipogenezy był zwiększony w mięśniach płodów otyłych matek [78]. Podsumowując, dane te wyraźnie wskazują, że matczyna otyłość modyfikuje rozwój płodowy mięśni szkieletowych poprzez zmianę zarówno wewnątrzmięśniowej macierzy, jak i samych włókien mięśniowych.

Komórki satelitowe są heterogenną grupą komórek o potencjale miogennym, umiejscowione pod błoną podstawną włókien mięśniowych i są niezbędne do wzrostu oraz regeneracji mięśni [18]. Włókna mięśniowe, błona podstawna, wewnątrzmięśniowe adipocyty i fibroblasty tworzą tzw. „niszę” komórek satelitowych, która kontroluje aktywację, proliferację i różnicowanie tych komórek [33]. Hamowanie miogenezy, miejscowa odpowiedź zapalna i zwiększenie przestrzeni międzykomórkowych powodują zmianę warunków „niszy”, co potencjalnie modyfikuje funkcjonowanie komórek satelitowych potomstwa podczas regeneracji i hipertrofii mięśni, w ten sposób wywierając długotrwałe efekty fizjologiczne. Ponadto hamowanie miogenezy może osłabiać funkcje mięśni szkieletowych u potomstwa, np. zmniejszając siłę skurczu.

WPŁYW OTYŁOŚCI NA AKTYWNOŚĆ SZLAKÓW SYGNAŁOWYCH ZWIĄZANYCH Z MIOGENEZĄ

Stan zapalny budzi duże zainteresowanie z powodu związku z kilkoma chorobami, takimi jak nowotwory, cukrzyca i otyłość. Otyłość wywołuje przewlekły stan zapalny o umiarkowanym nasileniu, który może być pierwotną przyczyną chorób z nią związanych, a interleukina 6 (IL-6) i czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α) są zaliczane do najlepiej zbadanych mediatorów stanu zapalnego związanych ze zwiększoną zawartością tkanki tłuszczowej [61]. Prawdopodobnie matczyrna otyłość indukuje stan zapalny u płodu, który modyfikuje rozwój płodowy mięśni szkieletowych poprzez hamowanie miogenezy i pobudzanie adipogenezy [9].

WNT/ β -katenina

Klasyczna ścieżka sygnałowa WNT/ β -katenina odgrywa główną rolę w tworzeniu mezodermy i jest dobrze poznana [37]. Wiązanie białek Wnt z receptorami powierzchniowymi z rodziny *Frizzled* (FZD) aktywuje białka z rodziny *Disheveled* (DSH), podstawowe komponenty związanego z błoną kompleksu receptora Wnt, które hamują aktywność kompleksu kolejnych czynników: aksyny, kinazy syntazy glikogenowej GSK3 β i kompleksu promującego anafazę (APC), który rozkłada β -kateninę. Na skutek hamowania rozkładu, pula cytoplazmatycznej β -kateniny ulega stabilizacji, β -katenina podlega translokacji do jądra komórkowego i oddziałuje z członkami rodziny czynników transkrypcyjnych TCF/LEF (czynnik komórek T/limfatyczny czynnik wzmacniający) pobudzając transkrypcję swoistych genów docelowych.

Ścieżka sygnałowa Wnt jest niezbędna do prawidłowego przebiegu wczesnej, embrionalnej miogenezy oraz do procesów regeneracyjnych mięśni szkieletowych. Pobudzenie ścieżki Wnt prowadzi do przekształcenia pluripotentnych zarodkowych komórek nowotworowych linii P19 w miogenną linię komórkową, co przejawia się wzrostem ekspresji zarówno genów docelowych dla szlaku Wnt jak i miogennych czynników transkrypcyjnych: MyoD, Myf5 i miogeniny [50]. Jednak β -katenina jest niezbędna do odpowiedzi wzrostowej na mechaniczne obciążenie w mięśniach szkieletowych, czego dowiodły badania, w których blokowanie ekspresji tego białka całkowicie zahamowało przerost obciążanych włókien mięśniowych [6]. Autorzy tego odkrycia zaproponowali uznanie β -kateniny za ważne molekularne ogniwo, w którym występuje konwergencja wielu szlaków sygnałowych kontrolujących fizjologiczny wzrost tkanki mięśniowej. Nadekspresja β -kateniny prowadziła do nasilenia procesów naprawczych mięśni, po uszkodzeniu spowodowanym niedokrwieniem [32]. Efekt ten przejawiał się:

- aktywacją angiogennych komórek progenitorowych i komórek satelitowych,
- zwiększoną proliferacją mioblastów i komórek śródbłonna,
- hamowaniem apoptozy w obu typach komórek,
- zwiększoną ekspresją czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF) w miocytach, zwiększeniem gęstości naczyń włosowatych i usprawnieniem miejscowego przepływu krwi.

Podsumowując powyższe dowody można stwierdzić, że klasyczna ścieżka sygnałowa Wnt/ β -katenina ma kluczowe znaczenie dla pobudzenia miogenezy.

Udział ścieżki sygnałowej Wnt/ β -katenina w prawidłowym rozwoju mięśni szkieletowych polega również na hamowaniu ukierunkowania mezenchymalnych komórek macierzystych do adipogennej linii komórkowej i ich końcowego różnicowania w adipocyty [16]. Klasyczna ścieżka Wnt/ β -katenina hamuje adipogenezę zarówno białej, jak i brunatnej tkanki tłuszczowej przez blokowanie indukcji czynników transkrypcyjnych PPAR γ i CEBP α . Ścieżka ta blokuje również termogeny program poprzez hamowanie koaktywatora 1- α PPAR γ (PGC1 α). Gen *Wnt10B* wykazuje wysoką ekspresję w preadipocytach, która obniża się szybko podczas różnicowania. Ekstropowa ekspresja *wnt10b* w preadipocytach 3T3-L1 sprzyja stabilizacji wolnej cytosolowej postaci β -kateniny i blokuje adipogenezę, podczas gdy surowica odpornościowa anti-Wnt10B dodana do pożywki kultur komórkowych 3T3-L1 pobudza różnicowanie adipocytów [19]. Transgeniczne myszy wykazujące nadekspresję *Wnt10B* przejawiały 50% spadek całkowitego tłuszczu ciała i były odporne na akumulację białej tkanki tłuszczowej wywołaną dietą wysokotłuszczową [38]. Przeciwnie, niedobór *Wnt10B* powodował zwiększoną ekspresję genów adipogennych i przyczyniał się do zwiększenia lipogennej potencjału mioblastów i nadmiernej akumulacji lipidów we włóknach mięśniowych [69]. Ponadto wykazano, że bezpośrednio pobudzenie ścieżki sygnałowej Wnt w szczurzych mezenchymalnych komórkach macierzystych zwiększyło miogenezę i hamowało adipogenezę, o czym świadczyło tworzenie wielojądrowych miotub oraz wzrost ekspresji MyoD, miogeniny, desminy i łańcucha ciężkiego miozyny, z jednoczesnym obniżeniem stężeń PPAR γ i CEBP α [60].

KINAZA BIAŁKOWA ZALEŻNA OD AMP

Kinaza zależna od adenozylo-monofosforanu (AMPK) jest kinazą serynowo-treoninową składającą się z podjednostki katalitycznej α i dwóch podjednostek regulatorowych, β i γ . AMPK pełni rolę „strażnika statusu energetycznego”, jest aktywowana po wyczerpaniu puli ATP przy wzroście współczynnika AMP: ATP w komórce i odpowiada za regulację aktywności przemian anabolicznych (zużycie ATP) i katabolicznych (wytwarzanie ATP), przez co utrzymuje poziom energii komórkowej [24]. Aktywna AMPK nasila oksydację kwasów tłuszczowych i hamuje ich syntezę *de novo*. Aktywacja enzymu jest związana z fosforylacją podjednostki α AMPK w pozycji Thr172 przez kinazę LKB1 i kinazy białkowe kinazy zależnej od wapnia/kalmoduliny (CaMKK) [74]. Fosfataza białkowa 2C (PP2C) defosforyluje ufosforylowaną resztę Thr172 podjednostki α AMPK, co prowadzi do inaktywacji kinazy [63].

Dostępne dane wskazują, że AMPK może mieć udział w regulacji miogenezy. Swoista aktywacja AMPK przez 5-aminoimidazolo-4-karboxamid-1-beta-D-rybofuranozyd (AICAR) zwiększa ekspresję miogennego czynnika wzmacniającego 2 (MEF2), który nasila miogenezę [5]. Wykazano, że aktywność AMPK jest dodatnio skorelowana z umięśnieniem i ujemnie skorelowana z zawartością wewnątrzmięśniowych adipocytów u bydła [67], co sugeruje udział tej kinazy w zmianie ukierunkowania mezenchymalnych komórek macierzystych z adipogenezy do miogenezy.

Badania wskazują również na ważną rolę AMPK w regulacji adipogenezy. Aktywacja tej kinazy hamuje ekspresję

PPAR γ i CEBP α w komórkach 3T3-L1 i u otyłych myszy [21]. Przekarmienie ciężarnych owiec zahamowało aktywność AMPK w płodowych mięśniach szkieletowych i zwiększyło ekspresję PPAR γ , markera adipogenezy. Prawdopodobnym mechanizmem wyjaśniającym hamowanie adipogenezy przez AMPK jest regulacja działania PPAR γ . AMPK fosforyluje karboksylazę acetylo-koenzymu A (ACC) w pozycji Ser79, co hamuje działanie tego enzymu i tworzenie malonylo-koenzymu A (malonylo-CoA) [8]. Jednak akumulacja malonylo-CoA zmniejsza oksydację kwasów tłuszczowych i zwiększa lipogenezę, czego skutkiem jest wewnątrzkomórkowa akumulacja kwasów tłuszczowych. Zgromadzone kwasy tłuszczowe są znanym ligandem PPAR γ , zatem pobudzają adipogenezę.

Czynnik martwicy nowotworu α , jeden z mediatorów odpowiedzi zapalnej, obniża aktywność AMPK w mięśniach szkieletowych [63]. TNF- α reguluje aktywność AMPK przez pobudzenie fosfatazy PP2C, co prowadzi do defosforylacji i inaktywacji AMPK. U płodów otyłych owiec stężenie TNF- α we krwi było wyraźnie podwyższone, co może stanowić główną przyczynę hamowania AMPK w mięśniach szkieletowych. Ścieżka sygnałowa AMPK podlega hamowaniu przez przewlekły stres oksydacyjny połączony ze stanem zapalnym o umiarkowanym nasileniu związanym z otyłością [78] oraz ciała ketonowe, których stężenie jest podwyższone w otyłości i cukrzycy [51]. Podsumowując, rosnąca liczba dowodów potwierdza pogląd, iż otyłość hamuje aktywność AMPK, co stanowi kolejny mechanizm prowadzący do osłabienia miogenezy i nasilenia adipogenezy w mięśniach szkieletowych płodów otyłych matek.

Jądrowy czynnik κ B (NF- κ B)

Ścieżka sygnałowa stanu zapalnego jest głównie zależna od szlaku czynnika jądrowego κ B [61]. Konserwatywna, powszechnie występująca kinaza IKK α o strukturze „helisa-pętla-helisa”, oraz kinaza IKK β fosforylują białko inhibitorowe I κ B, co powoduje jego ubikwitynację i degradację. Proces ten uwalnia NF- κ B z nieaktywnego kompleksu z I κ B i umożliwia translokację czynnika do jądra komórkowego, gdzie aktywuje on transkrypcję określonych genów, kodujących m.in. IL6, TNF i ligand 2 chemokiny o motywie C-C (CCL2), których ekspresja nasila stan zapalny. Kinaza N-końcowa c-Jun (JNK) jest kolejnym mediatorem stanu zapalnego aktywowanym w otyłości [66]. Szlak JNK aktywuje białko Jun, które wywołuje ekspresję genów związanych ze stanem zapalnym [64].

Coraz więcej danych wskazuje na udział NF- κ B w różnicowaniu mięśni szkieletowych [7]. Mimo iż pozostaje niewyjaśnione czy NF- κ B pobudza, czy hamuje proces różnicowania mięśni szkieletowych, więcej danych wydaje się potwierdzać pogląd, iż pełni on funkcję inhibitora miogenezy. Mechanizmy leżące u podstaw tego hamującego wpływu mogą być następujące: NF- κ B p65 tłumi miogenezę w odpowiedzi na TNF- α poprzez osłabienie syntezy MyoD lub przez indukcję cykliny D1 [23].

Odpowiedź zapalna powoduje migrację monocytów, które wydzielają reaktywne formy tlenu i wywołują stres oksydacyjny [59]. W odpowiedzi na stres oksydacyjny dochodzi do aktywacji czynników transkrypcyjnych z rodziny *forkhead* (FOXO) sprzyjających przeżyciu komórek

ssaków przez pobudzenie ich do wyjścia z cyklu komórkowego i wejścia w stan spoczynkowy [11]. Stan zapalny aktywuje czynniki FOXO [4,68], które konkurują z czynnikami TCF w interakcjach z β -kateniną. Zatem w reakcji na stan zapalny β -katenina służy przede wszystkim jako kofaktor czynników transkrypcyjnych FOXO [43], co hamuje aktywność transkrypcyjną TCF i obniża ekspresję genów docelowych, takich jak MyoD. Istotnie, zmniejszone wiązanie pomiędzy TCF i β -kateniną obserwuje się przy nadekspresji czynników FOXO i komórkowym stresie oksydacyjnym [28]. W badaniach z wykorzystaniem modelu otyłości u owiec zaobserwowano odpowiedź zapalną w płodowych mięśniach szkieletowych, która zwiększyła tworzenie się kompleksu FOXO/ β -katenina, hamowała miogenezę i pobudzała adipogenezę [65]. Takie działanie było prawdopodobnie związane z ograniczeniem tworzenia się kompleksu transkrypcyjnego β -katenina/TCF [65]. We wcześniejszych badaniach naukowcy zaobserwowali zwiększony stres oksydacyjny i wyższe stężenie TNF- α w mięśniach pochodzących od płodów otyłych owiec [78].

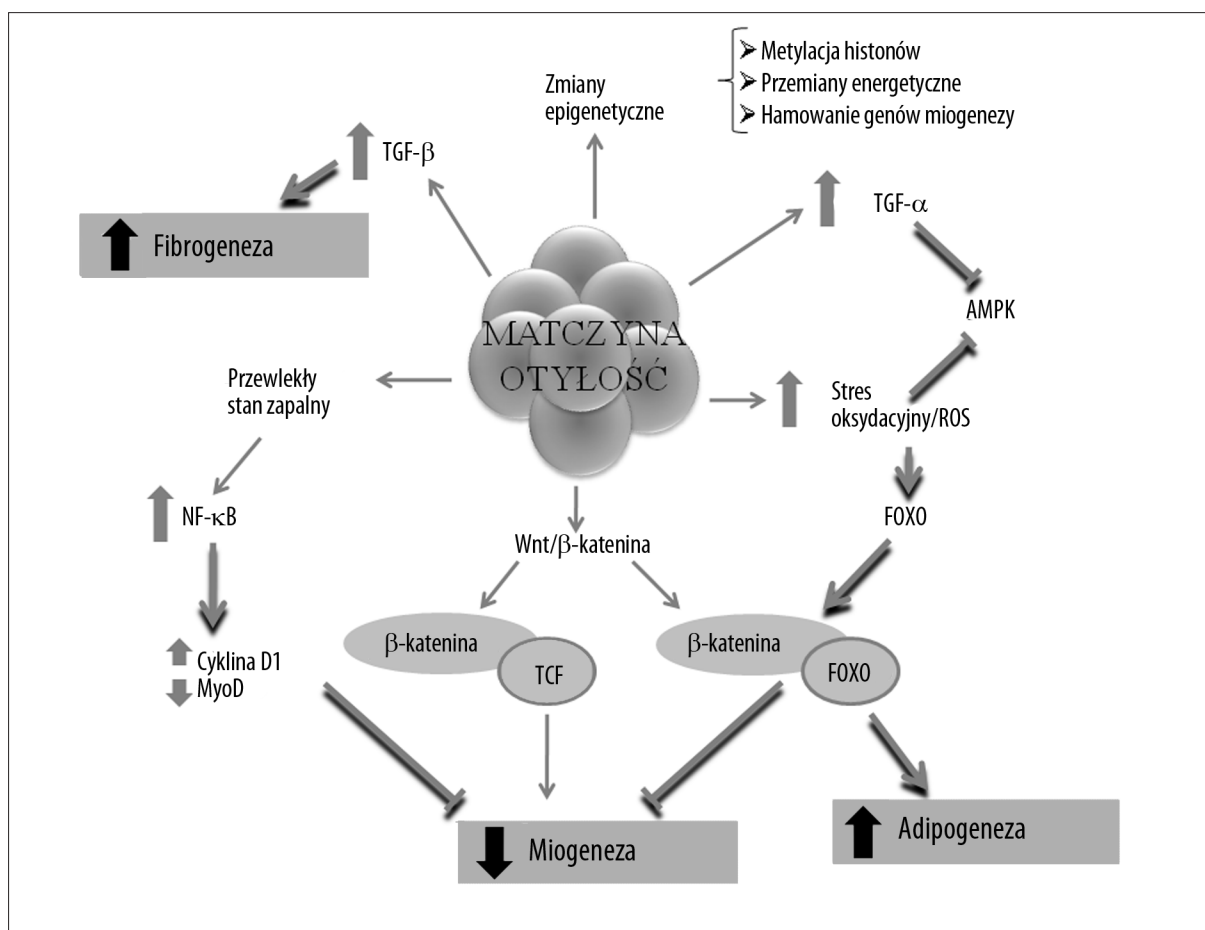
Stan zapalny może modyfikować rozwój mięśni szkieletowych płodu poprzez hamowanie miogenezy oraz pobudzenie adipogenezy [65]. NF- κ B podlega aktywacji podczas różnicowania komórek tłuszczowych [10]. Mutacja z utratą funkcji w TLR4, receptorze, który indukuje ścieżkę sygnałową NF- κ B, zapobiega otyłości wywoływanej dietą [66]. Jednakże istnieją przeczące temu doniesienia, według których ścieżka sygnałowa NF- κ B hamuje ekspresję genów swoistych dla adipocytów poprzez obniżenie ekspresji PPAR γ w komórkach 3T3-L1 [14] i mezenchymalnych komórkach macierzystych [26]. Możliwą przyczyną takich kontrowersji mogą być dawki leków zapalnych stosowane w badaniach prowadzonych na hodowlach komórkowych. Wiadomo, że ostra odpowiedź zapalna hamuje wzrost komórek i wywołuje apoptozę, nie tylko w adipocytach, ale także w innych komórkach, co jest całkowicie odmiennie od przewlekłego stanu zapalnego wywołanego otyłością, który jest przewlekły i charakteryzuje się niskim nasileniem. Dotychczas zgromadzono jednak dość liczne dowody potwierdzające rolę NF- κ B w pobudzaniu adipogenezy w warunkach *in vivo* [10,26,56].

INNE ŚCIEŻKI SYGNAŁOWE I ZMIANY EKSPRESJI GENÓW

Ponieważ miogeneza, adipogeneza i fibroogeneza z mezenchymalnych komórek macierzystych są regulowane przez ekspresję jednego lub większej liczby genów, matczynie odżywianie może zmieniać rozwój płodowych mięśni poprzez zmiany epigenetyczne.

Białka z grup Polycomb (PcG) i Trithorax (TrxG) regulują metylację histonów, która prowadzi do dodatkowych zmian epigenetycznych podczas różnicowania komórek [55].

Obecnie brak jest dostępnych danych łączących matczynie odżywianie z modyfikacjami epigenetycznymi w mięśniach szkieletowych płodów. Jednak pośrednie dowody potwierdzają zmiany epigenetyczne w głównych genach regulujących rozwój. Matczyna dieta zmienia ekspresję PPAR w płodowych mięśniach szkieletowych poprzez metylację DNA [54]. Niedawno wykazano, że otyłość matki wywołuje zmiany epigenetyczne w genach metabolizmu energetycznego u naczelnych [1]. Podjednostka p65 czynnika



Ryc. 1. Modyfikacje wybranych szlaków przekazywania sygnałów kontrolujących rozwój mięśni szkieletowych płodu, wywołane przez matczyną otyłość. Grubszą linią zaznaczono względny, spowodowany otyłością, wzrost aktywności poszczególnych szlaków sygnałowych. Strzałka ↓ lub ↑ oznacza sumaryczny efekt wszystkich szlaków

jądrowego NF-κB może hamować miogenezę przez pobudzenie ekspresji białka YY1 z grupy Polycomb [70], powodując trimetylację histonu H3 i zahamowanie ekspresji genów miogennych. Ostatni dowód sugeruje związek pomiędzy stanem zapalnym a modyfikacjami epigenetycznymi głównych genów regulujących miogenezę i adipogenezę, co stanowi dodatkowy mechanizm łączący zapalenie z rozwojem mięśni szkieletowych w życiu płodowym.

Istnieją inne ścieżki aktywowane w związku z otyłością matczyną i prawdopodobnie zaangażowane w różnicowanie mezenchymalnych komórek macierzystych w mięśniach szkieletowych płodu. Jedną z nich jest szlak przekazywania sygnału transformującego czynnika wzrostu. Transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β 1) działa immunosupresyjnie i uczestniczy w rozwoju mięśni szkieletowych [46]. Co ciekawe, TGF- β 1 bierze udział w przekształceniu mezenchymalnych komórek macierzystych w fibroblasty. W uszkodzonych mięśniach szkieletowych różnicowanie mezenchymalnych komórek macierzystych w fibroblasty jest zwiększone przez autokrynnie wytwarzanie TGF- β 1 [35], co nasila fibrogenezę. Jednak znaczenie ścieżki sygnałowej TGF- β 1 w rozwoju płodowych mięśni szkieletowych nie zostało jeszcze poznane, mimo że związany z nią czynnik wzrostu, miostatyna, był intensywnie badany ze względu na swoją rolę ujemnego regulatora rozwoju płodowych mięśni szkieletowych. W ostatnich

latach podjęto również prace, mające na celu powiązanie miostatyny z otyłością i opornością na insulinę. Okazało się, że myszy pozbawione miostatyny przejawiają znaczną redukcję masy tkanki tłuszczowej i nie są podatne na wystąpienie insulinooporności wywołanej dietą wysokotłuszczową, co wydaje się pośrednim efektem zmian metabolicznych w mięśniach szkieletowych, ponieważ sygnał miostatyny jest hamowany przede wszystkim w mięśniach, a nie w tkance tłuszczowej [22]. Ostatnie badania *in vivo* udowodniły, że utrata funkcji przez miostatynę poprawia wrażliwość na insulinę oraz zwiększa wykorzystanie glukozy [22,73]. Według najnowszych obserwacji, miostatyna reguluje metabolizm glukozy w komórkach mięśniowych, poprzez wpływ na jej wychwyt i zużycie, w czym pośredniczy ścieżka sygnałowa zależna od AMPK [15].

Podsumowując, według aktualnego stanu wiedzy istnieje kilka mechanizmów, za pośrednictwem których otyłość matki, przez wpływ na rozwój mięśni szkieletowych płodu, może prowadzić do zaburzeń metabolicznych w okresie pourodzeniowym (ryc. 1).

ZRÓŻNICOWANIE WŁÓKIEŃ MIĘŚNIOWYCH A OTYŁOŚĆ

Mięśnie szkieletowe są heterogenną tkanką składającą się z włókien, które różnią się pod względem metabolizmu i parametrów skurczu i występują w różnych proporcjach

w poszczególnych mięśniach. Na podstawie tych właściwości włókna mięśniowe są klasyfikowane w dwa główne typy. Włókna typu I lub wolnokurczliwe, tlenowe (SO) wymagają dłuższego czasu do osiągnięcia maksymalnego napięcia i są bogate w mitochondria, a ATP czerpią głównie z metabolizmu tlenowego, co czyni je stosunkowo odpornymi na zmęczenie. Włókna mięśniowe typu II lub szybko kurczliwe są podzielone na dwie podgrupy: typ IIa, szybko kurczliwe, tlenowe i glikolityczne (FOG) oraz typ IIb lub szybko kurczliwe i glikolityczne (FG). Typ IIa charakteryzuje się szybkim czasem do osiągnięcia maksymalnego napięcia i wykazuje pośrednie właściwości metaboliczne oraz morfologiczne między typem I włókien i typem IIb. Włókna IIb cechuje krótki czas do osiągnięcia maksymalnego napięcia i niewielkie zagęszczenie mitochondriów, poza tym są one mniej zależne od metabolizmu tlenowego, niż typ I lub IIa, ponieważ czerpią ATP głównie z glikolizy, co powoduje, że męczą się szybciej, niż włókna innych typów. Proporcje między liczbą włókien różnych typów różnią się między osobnikami i są cechą dziedziczną. U świń krzyżowanie rasy Duroc i świni wielkiej białej wskazuje na dziedziczność typów włókien, zwłaszcza włókien typu I. Podobnie u ludzi, dziedziczność włókien typu I jest większa niż włókien typu II [42]. Jednakże proporcje w typach włókien mięśniowych nie są stałe w ciągu życia i fenotyp mięśni wykazuje plastyczność i zdolność do adaptacji w odpowiedzi na wiele sygnałów np. ćwiczenia fizyczne [44]. Okazuje się, że trening sprinterski zwiększa udział włókien IIa, podczas gdy trening wytrzymałościowy ma tendencję do zmiany włókien typu IIb do IIa i zwiększania rozmiaru włókien typu I, co usprawnia wykorzystanie tłuszczów jako substratu energetycznego.

Coraz więcej dowodów wskazuje, że określony fenotyp włókien mięśniowych może odgrywać rolę w rozwoju otyłości. Na przykład zmniejszenie proporcji włókien typu I i IIa oraz zwiększenie IIb [49] zaobserwowano u osobników otyłych, co sugeruje ogólne zmniejszenie zdolności tkanki mięśniowej do utleniania. Podobnie jest u otyłych szczurów Zucker, wykazujących cukrzycę, u których stwierdzono mniejszy odsetek włókien typu IIa oraz zaobserwowano zmniejszenie poziomu ekspresji genów związanych z metabolizmem tlenowym [2]. Utlenianie lipidów jest również zmniejszone u osobników otyłych, lecz może być usprawnione przez czynniki, które powodują zwiększenie zdolności utleniania w mięśniach lub przez ćwiczenia fizyczne, ale nie przez zmniejszenie masy ciała [47]. Obserwacja ta jest istotna, ponieważ wskazuje na potrzebę zmiany typu włókien mięśniowych w celu zmiany pojemności tlenowej i stanowi uzasadnienie włączenia wysiłku fizycznego jako podstawowego elementu programów mających na celu osiągnięcie długotrwałej utraty masy ciała. Rzeczywiście, pojawiły się sugestie, że włókna o fenotypie typu I mogą bezpośrednio lub pośrednio chronić zarówno przed otyłością jak i insulinoopornością wywołaną dietą oraz że na podstawie zdolności oksydacyjnej mięśni można skuteczniej ocenić wrażliwość na insulinę, niż na podstawie stężenia triglicerydów lub długołańcuchowego acylo-CoA. To ostatnie twierdzenie jest zgodne z obserwowanymi różnicami we wrażliwości na insulinę między mięśniami składającymi się w dużej mierze z włókien typu I, insulino-wrażliwych i tych składających się w dużej mierze z włókien typu II, insulinoopornych [12].

Niedawne odkrycia, że główny regulator metabolizmu tłuszczów PPAR δ , receptor aktywowany przez proliferatory peroksisomów (peroxisome proliferator-activated receptors), odznacza się wysoką ekspresją w mięśniach i wpływa na formowanie włókien mięśniowych typu I, potwierdzają związek między typami włókien mięśniowych, metabolizmem tłuszczów i otyłością [71]. Czynniki PPAR należą do nadrodziny receptorów jądrowych składających się z trzech izoform: α i β , znanych jako δ oraz γ . PPAR regulują transkrypcję w wyniku aktywacji przez kwasy tłuszczowe dostarczone z pożywieniem, zwłaszcza wielonienasycone kwasy tłuszczowe oraz kontrolują wiele procesów metabolicznych. PPAR odgrywają rolę w kontrolowaniu homeostazy glukozy i kwasów tłuszczowych oraz osłabieniu otyłości, hiperlipidemii i oporności na insulinę, zidentyfikowane jako potencjalny cel nowych metod terapii leczenia zespołu metabolicznego [40]. Najwyższą ekspresję w mięśniach szkieletowych wykazuje izoforma PPAR δ , przy czym ekspresja tego białka różni się w zależności od typów mięśni [71]. PPAR δ wykazuje najwyższą ekspresję w mięśniach o wysokiej zawartości włókien typu I. Doświadczenia z użyciem metody ukierunkowanej ekspresji aktywnej postaci PPAR δ w komórkach mięśniowych wykazały wzrost ekspresji włókien typu I w mięśniach szkieletowych pod wpływem tego białka. Podobne wyniki otrzymano w badaniach na myszach, którym podawano agonistę PPAR δ , co powodowało u tych zwierząt zwiększenie oporności na zmęczenie oraz sprzyjało obniżeniu tendencji do otyłości. Podobnie u ludzi wykazano, że ekspresja PPAR δ jest wyższa w włóknach tlenowych, przy czym do zwiększenia ekspresji tego białka dochodzi u sportowców [71], natomiast obniżony jego poziom występuje u pacjentów chorujących na cukrzycę [47]. Wydaje się zatem, że istnieje związek pomiędzy proporcją typów włókien mięśniowych i otyłością, zwłaszcza że obecność włókien tlenowych może zabezpieczać przed otyłością. Pojawia się jednak pytanie, czy dla wystąpienia określonego fenotypu włókien mięśniowych mogą mieć znaczenie warunki rozwoju prenatalnego.

Jeżeli obserwowane zmiany w proporcjach typów włókien związane z otyłością są jej przyczyną, ustalenie jakie zmiany w miogenezie i, w szczególności, we właściwościach typów włókien mogą doprowadzić do obserwowanego fenotypu otyłości, nabiera istotnego znaczenia. Najbardziej prawdopodobnym obszarem dla „zaprogramowania” otyłości byłaby wtórna miogeneza, co powodowałoby wystąpienie połączenia włókien typu I, IIa i IIb. W większości badań stosuje się model prenatalnego matczynego niedożywienia do oceny podatności potomstwa na otyłość. Wykazano, że zmiany okołourodzeniowe wywołane przez 50% ograniczenia żywienia u ciężarnych owiec, prowadzą do redukcji całkowitej liczby włókien wraz z redukcją wtórnych włókien, co sugeruje przedwczesną fuzję [53]. Z kolei manipulacja środowiskiem przed implantacją skutkowałą wzrostem stosunku wtórnych do pierwotnych włókien mięśniowych u płodów [45]. Wcześniejsze obserwacje przeprowadzone na mięśniach szkieletowych ocznych płodów nie wykazały wpływu matczynnej otyłości na proporcje pierwotnych i wtórnych włókien mięśniowych [78]. Inne prace sugerują jednak, iż średnica pierwotnych włókien mięśniowych jest zmniejszona u płodów otyłych matek [65] czego konsekwencją może być zwiększona podatność na rozwój zaburzeń metabolicznych i otyłości w późniejszym okresie życia.

ROLA KWASÓW TŁUSZCZOWYCH W ROZWOJU TKANEK WRAŻLIWYCH NA INSULINĘ

Wyniki prac badawczych wskazują, że zawartość kwasów tłuszczowych w diecie, zarówno w okresie płodowym jak i postnatalnym, może mieć wpływ na rozwój tkanek. Przenikanie związków lipidowych przez łożysko jest ograniczone, ale wiadomo, że zmiany w zawartości tłuszczu w diecie matki modyfikują rozwój płodowy i pourodzeniowy potomstwa [27]. U szczurów zwiększone spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych roślinnych przez matkę w czasie ciąży i laktacji skutkuje podwyższonym poziomem triacylogliceroli, cholesterolu i insuliny w osoczu krwi oraz wzmożoną ekspresją białka TRAF-6 (czynnik związany z receptorem TNF) i obniżoną ekspresją receptora adiponektyny w pozaozrownej tkance tłuszczowej w 21. dniu życia u potomstwa. Zaburzenia poziomu wymienionych białek sygnałowych okazały się tkankowoswoiste, ponieważ występowały w tkance tłuszczowej, ale nie w mięśniach szkieletowych, i prawdopodobnie stanowią mechanizm odpowiedzialny za rozwój hiperinsulinemii i dyslipidemii [17].

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe, takie jak kwas linołowy (C18: 2n-6) i α -linolenowy (C18: 3n-3) oraz ich długołańcuchowe pochodne: kwas arachidonowy (C20: 4n-6), eikozapentaenowy (C20: 5n-3) i dokozaheksaenowy (C22: 6n-3) również modyfikują rozwój i metabolizm tkanki tłuszczowej, prawdopodobnie za pośrednictwem eikozanoidów, zwłaszcza prostaglandyn (PGD₂, PGE₂, PGF₂ α , PGI₂) [41]. Dotychczas nie jest pewne, czy czynnikiem istotnym dla regulacji adipogenezy jest bezwzględny wzrost podaży jednego ze związków, czy raczej ich względny udział w diecie, przy czym uważa się, że kwasy z grupy n-6 promują rozwój tkanki tłuszczowej, podczas gdy kwasy n-3 wykazują antyadipogenne działanie. Ostatnie obserwacje Pouteau i wsp. [52] przeprowadzone na świnkach morskich wykazały, że niskie spożycie kwasu α -linolenowego we wczesnym okresie pourodzeniowym sprzyja odtuszczeniu u dorosłych osobników. Zgodnie z powyższą opinią, wcześniejsze badania przeprowadzone w układzie *in vitro* na modelu szczurzych preadipocytów linii 3T3-L1 ujawniły hamowanie różnicowania komórek i ich aktywności lipolitycznej przez kwas dokozaheksaenowy, co w połączeniu z zaobserwowanym efektem apoptotycznym może stanowić mechanizm prowadzący do ograniczenia rozwoju tkanki tłuszczowej [31].

Według nielicznych danych, kwasy tłuszczowe mogą również oddziaływać na procesy związane ze wzrostem i rozwojem mięśni szkieletowych. W badaniach Lee i wsp. [34] wielonienasycone kwasy tłuszczowe z grupy n-6: linołowy, γ -linołowy i arachidonowy oraz kwas oleinowy,

stymulowały proliferację mysich mioblastów w kulturach *in vitro*, podczas gdy kwasy z grupy n-3: α -linolenowy, eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy oraz nasycone kwasy tłuszczowe (palmitynowy i stearynowy), nie wykazały takiego efektu. Obserwacje te zachęcają do podjęcia dalszych badań, w szczególności poszukiwania odpowiedzi na pytanie, czy i w jakim stopniu matczyzna otyłość, za pośrednictwem czynników humoralnych, modyfikuje potencjał proliferacyjny płodowych mioblastów oraz determinuje liczbę komórek mięśniowych podejmujących program różnicowania, co pozwoliłoby wnioskować o masie urodzeniowej potomstwa.

PODSUMOWANIE

Obecnie wiele dowodów przemawia za ważnym znaczeniem warunków środowiska wewnątrzmacicznego zarówno dla rozwoju płodu, jak i dla potencjalnych predyspozycji do wystąpienia zaburzeń metabolicznych w późniejszym życiu. Narastający problem otyłości i zachorowań na cukrzycę typu 2 w Polsce i na świecie dotyczy zarówno populacji ludzkiej, jak i zwierząt towarzyszących człowiekowi. Nadwaga i otyłość powodują u ludzi i zwierząt podobne zagrożenia zdrowotne, zatem badanie potencjalnego wpływu czynników humoralnych związanych z otyłością na rozwój tkanek płodu ma wymiar ogólnobiologiczny.

Prawidłowy rozwój płodowy mięśni szkieletowych jest decydującym czynnikiem dla zdrowia potomstwa. Matczyzna otyłość modyfikuje rozwój mięśni u płodu przez przesunięcie różnicowania mezenchymalnych komórek macierzystych z miogenezy w kierunku adipogenezy i fibrogenezy. Przypuszcza się, że zmiana ta trwale wpływa na właściwości mięśni szkieletowych potomstwa. Istniejące dowody wskazują na ważną rolę zapalenia w zmianach rozwojowych płodowych mięśni szkieletowych. Przewlekły stan zapalny związany z otyłością matki może zmieniać rozwój płodowych mięśni szkieletowych poprzez trzy główne mechanizmy, które obejmują:

- hamowanie ścieżki sygnałowej Wnt,
- zahamowanie działania kinazy białkowej zależnej od AMP,
- aktywację jądrowego czynnika NF- κ B i
- modyfikacje epigenetyczne.

Względny udział każdego z opisanych mechanizmów w patogenezie otyłości i zaburzeń metabolicznych pozostaje do ustalenia. Przyszłe prace badawcze prowadzone w tym zakresie mogą stworzyć perspektywę opracowania metod zapobiegania zaburzeniom rozwoju i wzrostu mięśni szkieletowych w życiu płodowym, a w konsekwencji zmniejszania ryzyka zaburzeń metabolicznych u dorosłych osobników.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Aagaard-Tillery K.M., Grove K., Bishop J., Ke X., Fu Q., McKnight R., Lane R.H.: Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: maternal diet modifies the primate fetal epigenome. *J. Mol. Endocrinol.*, 2008; 41: 91–102
- [2] Adachi T., Kikuchi N., Yasuda K., Anahara R., Gu N., Matsunaga T., Yamamura T., Mori C., Tsujimoto G., Tsuda K., Ishihara A.: Fibre type distribution and gene expression levels of both succinate dehydrogenase and peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α of fibres in the soleus muscle of Zucker diabetic fatty rats. *Exp. Physiol.*, 2007; 92: 449–455

- [3] Aguiari P., Leo S., Zavan B., Vindigni V., Rimessi A., Bianchi K., Franzin C., Cortivo R., Rossato M., Vettor R., Abatangelo G., Pozzan T., Pinton P., Rizzuto R.: High glucose induces adipogenic differentiation of muscle-derived stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008; 105: 1226–1231
- [4] Alikhani M., Alikhani Z., Graves D.T.: FOXO1 functions as a master switch that regulates gene expression necessary for tumor necrosis factor-induced fibroblast apoptosis. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 12096–12102

- [5] Al-Khalili L., Chibalin A.V., Yu M., Sjödin B., Nylén C., Zierath J.R., Krook A.: MEF2 activation in differentiated primary human skeletal muscle cultures requires coordinated involvement of parallel pathways. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2004; 286: C1410–C1416
- [6] Armstrong D.D., Wong V.L., Esser K.A.: Expression of β -catenin is necessary for physiological growth of adult skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2006; 291: C185–C188
- [7] Bakkar N., Wang J., Ladner K.J., Wang H., Dahlman J.M., Carathers M., Acharyya S., Rudnicki M.A., Hollenbach A.D., Guttridge D.C.: IKK/NF- κ B regulates skeletal myogenesis via a signaling switch to inhibit differentiation and promote mitochondrial biogenesis. *J. Cell Biol.*, 2008; 180: 787–802
- [8] Bandyopadhyay G.K., Yu J.G., Ofrecio J., Olefsky J.M.: Increased malonyl-CoA levels in muscle from obese and type 2 diabetic subjects lead to decreased fatty acid oxidation and increased lipogenesis; thiazolidinedione treatment reverses these defects. *Diabetes*, 2006; 55: 2277–2285
- [9] Bayol S.A., Simbi B.H., Bertrand J.A., Stickland N.C.: Offspring from mothers fed a 'junk food' diet in pregnancy and lactation exhibit exacerbated adiposity that is more pronounced in females. *J. Physiol.*, 2008; 586: 3219–3230
- [10] Berg A.H., Lin Y., Lisanti M.P., Scherer P.E.: Adipocyte differentiation induces dynamic changes in NF- κ B expression and activity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2004; 287: E1178–E1188
- [11] Bowerman B.: Cell biology. Oxidative stress and cancer: a β -catenin convergence. *Science*, 2005; 308: 1119–1120
- [12] Bruce C.R., Anderson M.J., Carey A.L., Newman D.G., Bonen A., Kriketos A.D., Cooney G.J., Hawley J.A.: Muscle oxidative capacity is a better predictor of insulin sensitivity than lipid status. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 5444–5451
- [13] Burén J., Liu H.X., Lauritz J., Eriksson J.W.: High glucose and insulin in combination cause insulin receptor substrate-1 and -2 depletion and protein kinase B desensitization in primary cultured rat adipocytes: possible implications for insulin resistance in type 2 diabetes. *Eur. J. Endocrinol.*, 2003; 148: 157–167
- [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 Y., Ye J., Cao L., Zhang Y., Xia W., Zhu D.: Myostatin regulates glucose metabolism via the AMP-activated protein kinase pathway in skeletal muscle cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2010; 42: 2072–2081
- [16] Christodoulides C., Lagathu C., Sethi J.K., Vidal-Puig A.: Adipogenesis and WNT signalling. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2009; 20: 16–24
- [17] de Oliveira J.L., Oyama L.M., Hachul A.C., Biz C., Ribeiro E.B., Oller do Nascimento C.M., Pisani L.P.: Hydrogenated fat intake during pregnancy and lactation caused increase in TRAF-6 and reduced AdipoR1 in white adipose tissue, but not in muscle of 21 days old offspring rats. *Lipids Health Dis.*, 2011; 10: 22
- [18] Dhawan J., Rando T.A.: Stem cells in postnatal myogenesis: molecular mechanisms of satellite cell quiescence, activation and replenishment. *Trends Cell Biol.*, 2005; 15: 666–673
- [19] Du M., Zhu M.J.: Fetal Programming of Skeletal Muscle Development. Boca Raton, FL: CRC Press; 2009
- [20] Feve B.: Adipogenesis: cellular and molecular aspects. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 19: 483–499
- [21] Giri S., Rattan R., Haq E., Khan M., Yasmin R., Won J.S., Key L., Singh A.K., Singh I.: AICAR inhibits adipocyte differentiation in 3T3L1 and restores metabolic alterations in diet-induced obesity mice model. *Nutr. Metab.*, 2006; 3: 31
- [22] Guo T., Jou W., Chanturiya T., Portas J., Gavriloova O., McPherron A.C.: Myostatin inhibition in muscle, but not adipose tissue, decreases fat mass and improves insulin sensitivity. *PLoS One*, 2009; 4: e4937
- [23] Guttridge D.C., Mayo M.W., Madrid L.V., Wang C.Y., Baldwin A.S. Jr.: NF- κ B-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science*, 2000; 289: 2363–2366
- [24] Hardie D.G., Hawley S.A., Scott J.W.: AMP-activated protein kinase – development of the energy sensor concept. *J. Physiol.*, 2006; 574: 7–15
- [25] 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; 291: 2847–2850
- [26] Hemmrich K., Thomas G.P., Abberton K.M., Thompson E.W., Rophael J.A., Penington A.J., Morrison W.A.: Monocyte chemoattractant protein-1 and nitric oxide promote adipogenesis in a model that mimics obesity. *Obesity*, 2007; 15: 2951–2957
- [27] Herrera E.: Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine*, 2002; 19: 43–55
- [28] Hooijboom D., Essers M.A., Polderman P.E., Voets E., Smits L.M., Burgering B.M.: Interaction of FOXO with β -catenin inhibits β -catenin/T cell factor activity. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283: 9224–9230
- [29] Husted S.M., Nielsen M.O., Tygesen M.P., Kiani A., Blache D., Ingvarsen K.L.: Programming of intermediate metabolism in young lambs affected by late gestational maternal undernourishment. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007; 293: E548–E557
- [30] Karunaratne J.F., Ashton C.J., Stickland N.C.: Fetal programming of fat and collagen in porcine skeletal muscles. *J. Anat.*, 2005; 207: 763–768
- [31] Kim H.K., Della-Fera M., Lin J., Baile C.A.: Docosaheptaenoic acid inhibits adipocyte differentiation and induces apoptosis in 3T3-L1 preadipocytes. *J. Nutr.*, 2006; 136: 2965–2969
- [32] Kim K.I., Cho H.J., Hahn J.Y., Kim T.Y., Park K.W., Koo B.K., Shin C.S., Kim C.H., Oh B.H., Lee M.M., Park Y.B., Kim H.S.: β -catenin overexpression augments angiogenesis and skeletal muscle regeneration through dual mechanism of vascular endothelial growth factor-mediated endothelial cell proliferation and progenitor cell mobilization. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26: 91–98
- [33] Kuang S., Gillespie M.A., Rudnicki M.A.: Niche regulation of muscle satellite cell self-renewal and differentiation. *Cell Stem Cell*, 2008; 2: 22–31
- [34] Lee J.H., Tachibana H., Morinaga Y., Fujimura Y., Yamada K.: Modulation of proliferation and differentiation of C2C12 skeletal muscle cells by fatty acids. *Life Sci.*, 2009; 84: 415–420
- [35] Li Y., Foster W., Deasy B.M., Chan Y., Prisk V., Tang Y., Cummins J., Huard J.: Transforming growth factor- β 1 induces the differentiation of myogenic cells into fibrotic cells in injured skeletal muscle: a key event in muscle fibrogenesis. *Am. J. Pathol.*, 2004; 164: 1007–1019
- [36] Libby P., Plutzky J.: Diabetic macrovascular disease: the glucose paradox? *Circulation*, 2002; 106: 2760–2763
- [37] Liu X., Rubin J.S., Kimmel A.R.: Rapid, Wnt-induced changes in GSK3 β associations that regulate β -catenin stabilization are mediated by α proteins. *Curr. Biol.*, 2005; 15: 1989–1997
- [38] Longo K.A., Wright W.S., Kang S., Gerin I., Chiang S.H., Lucas P.C., Opp M.R., MacDougald O.A.: Wnt10b inhibits development of white and brown adipose tissues. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 35503–35509
- [39] Lowell B.B., Shulman G.I.: Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science*, 2005; 307: 384–387
- [40] Luquet S., Lopez-Soriano J., Holst D., Fredenrich A., Melki J., Rassoulzadegan M., Grimaldi P.A.: Peroxisome proliferator-activated receptor δ controls muscle development and oxidative capability. *FASEB J.*, 2003; 17: 2299–2301
- [41] MacDougald O.A., Mandrup S.: Adipogenesis: forces that tip the scales. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2002; 13: 5–11
- [42] Maltin C.A.: Muscle development and obesity: Is there a relationship? *Organogenesis*, 2008; 4: 158–169
- [43] Manolagas S.C., Almeida M.: Gone with the Wnts: β -catenin, T-cell factor, forkhead box O, and oxidative stress in age-dependent diseases of bone, lipid, and glucose metabolism. *Mol. Endocrinol.*, 2007; 21: 2605–2614
- [44] Martin W.H. III: Effects of acute and chronic exercise on fat metabolism. *Exerc. Sport Sci. Rev.*, 1996; 24: 203–231
- [45] Maxfield E.K., Sinclair K.D., Broadbent P.J., McEvoy T.G., Robinson J.J., Maltin C.A.: Short-term culture of ovine embryos modifies fetal myogenesis. *Am. J. Physiol.*, 1998; 274: E1121–E1123
- [46] McLennan I.S., Koishi K.: The transforming growth factor-betas: multifaceted regulators of the development and maintenance of skeletal muscles, motoneurons and Schwann cells. *Int. J. Dev. Biol.*, 2002; 46: 559–567
- [47] Mensink M., Hesselink M.K., Russell A.P., Schaart G., Sels J.P., Schrauwen P.: Improved skeletal muscle oxidative enzyme activity and restoration of PGC-1 α and PPAR β / gene expression upon rosiglitazone treatment in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Obes.*, 2007; 31: 1302–1310
- [48] Muhlhauser B.S., Duffield J.A., McMillen I.C.: Increased maternal nutrition stimulates peroxisome proliferator activated receptor- γ , adiponectin, and leptin messenger ribonucleic acid expression in adipose tissue before birth. *Endocrinology*, 2007; 148: 878–885
- [49] Oberbach A., Bossenz Y., Lehmann S., Niebauer J., Adams V., Paschke R., Schön M.R., Blüher M., Punkt K.: Altered fiber distribution and fiber-specific glycolytic and oxidative enzyme activity in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006; 29: 895–900

- [50] Pan W., Jia Y., Wang J., Tao D., Gan X., Tsiokas L., Jing N., Wu D., Li L.: Beta-catenin regulates myogenesis by relieving I-mfa-mediated suppression of myogenic regulatory factors in P19 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 17378–17383
- [51] Pelletier A., Coderre L.: Ketone bodies alter dinitrophenol-induced glucose uptake through AMPK inhibition and oxidative stress generation in adult cardiomyocytes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007; 292: E1325–E1332
- [52] Pouteau E., Aprikian O., Grenot C., Reynaud D., Pace-Asciak C., Cuilleron C.Y., Castañeda-Gutiérrez E., Moulin J., Pescia G., Beysen C., Turner S., Macé K.: A low α -linolenic intake during early life increases adiposity in the adult guinea pig. *Nutr. Metab.*, 2010; 7: 8
- [53] Quigley S.P., Kleemann D.O., Kakar M.A., Owens J.A., Natrass G.S., Maddocks S., Walker S.K.: Myogenesis in sheep is altered by maternal feed intake during the peri-conception period. *Anim. Reprod. Sci.*, 2005; 87: 241–251
- [54] Rees W.D., McNeil C.J., Maloney C.A.: The roles of PPARs in the fetal origins of metabolic health and disease. *PPAR Res.*, 2008; 459030
- [55] Reik W.: Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature*, 2007; 447: 425–432
- [56] Reyna S.M., Ghosh S., Tantiwong P., Meka C.S., Eagan P., Jenkinson C.P., Cersosimo E., Defronzo R.A., Coletta D.K., Sriwijitkamol A., Musi N.: Elevated toll-like receptor 4 expression and signaling in muscle from insulin-resistant subjects. *Diabetes*, 2008; 57: 2595–2602
- [57] Riuzzi F., Sorci G., Donato R.: RAGE expression in rhabdomyosarcoma cells results in myogenic differentiation and reduced proliferation, migration, invasiveness, and tumor growth. *Am. J. Pathol.*, 2007; 171: 947–961
- [58] Russell S.T., Rajani S., Dhadha R.S., Tisdale M.J.: Mechanism of induction of muscle protein loss by hyperglycaemia. *Exp. Cell Res.*, 2009; 315: 16–25
- [59] Sell H., Eckel J.: Monocyte chemotactic protein-1 and its role in insulin resistance. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2007; 18: 258–262
- [60] Shang Y.C., Zhang C., Wang S.H., Xiong F., Zhao C.P., Peng F.N., Feng S.W., Yu M.J., Li M.S., Zhang Y.N.: Activated beta-catenin induces myogenesis and inhibits adipogenesis in BM-derived mesenchymal stromal cells. *Cytherapy*, 2007; 9: 667–681
- [61] Shoelson S.E., Herrero L., Naaz A.: Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*, 2007; 132: 2169–2180
- [62] Song F., Jia W., Yao Y., Hu Y., Lei L., Lin J., Sun X., Liu L.: Oxidative stress, antioxidant status and DNA damage in patients with impaired glucose regulation and newly diagnosed Type 2 diabetes. *Clin. Sci.*, 2007; 112: 599–606
- [63] Steinberg G.R., Michell B.J., van Denderen B.J., Watt M.J., Carey A.L., Fam B.C., Andrikopoulos S., Proietto J., Görgün C.Z., Carling D., Hotamisligil G.S., Febbraio M.A., Kay T.W., Kemp B.E.: Tumor necrosis factor α -induced skeletal muscle insulin resistance involves suppression of AMP-kinase signaling. *Cell Metab.*, 2006; 4: 465–474
- [64] Strle K., Broussard S.R., McCusker R.H., Shen W.H., LeClerc J.M., Johnson R.W., Freund G.G., Dantzer R., Kelley K.W.: C-jun N-terminal kinase mediates tumor necrosis factor- α suppression of differentiation in myoblasts. *Endocrinology*, 2006; 147: 4363–4373
- [65] Tong J.F., Yan X., Zhu M.J., Ford S.P., Nathanielsz P.W., Du M.: Maternal obesity downregulates myogenesis and β -catenin signaling in fetal skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2009; 296: E917–E924
- [66] Tsukumo D.M., Carvalho-Filho M.A., Carvalheira J.B., Prada P.O., Hirabara S.M., Schenka A.A., Araujo E.P., Vassallo J., Curi R., Velloso L.A., Saad M.J.: Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 2007; 56: 1986–1998
- [67] Underwood K.R., Means W.J., Zhu M.J., Ford S.P., Hess B.W., Du M.: AMP-activated protein kinase is negatively associated with intramuscular fat content in longissimus dorsi muscle of beef cattle. *Meat Sci.*, 2008; 79: 394–402
- [68] van der Horst A., Burgering B.M.: Stressing the role of FoxO proteins in lifespan and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2007; 8: 440–450
- [69] Vertino A.M., Taylor-Jones J.M., Longo K.A., Bearden E.D., Lane T.F., McGehee R.E. Jr., MacDougald O.A., Peterson C.A.: Wnt10b deficiency promotes coexpression of myogenic and adipogenic programs in myoblasts. *Mol. Biol. Cell.*, 2005; 16: 2039–2048
- [70] Wang H., Hertlein E., Bakkar N., Sun H., Acharyya S., Wang J., Carathers M., Davuluri R., Guttridge D.C.: NF-kappaB regulation of YY1 inhibits skeletal myogenesis through transcriptional silencing of myofibrillar genes. *Mol. Cell. Biol.*, 2007; 27: 4374–4387
- [71] Wang Y.X., Zhang C.L., Yu R.T., Cho H.K., Nelson M.C., Bayuga-Ocampo C.R., Ham J., Kang H., Evans R.M.: Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPAR δ . *PLoS Biol.*, 2004; 2: e294
- [72] Westerweel P.E., Verhaar M.C.: Directing myogenic mesenchymal stem cell differentiation. *Circ. Res.*, 2008; 103: 560–561
- [73] Wilkes J.J., Lloyd D.J., Gekakis N.: Loss-of-function mutation in myostatin reduces tumor necrosis factor α production and protects liver against obesity-induced insulin resistance. *Diabetes*, 2009; 58: 1133–1143
- [74] Witczak C.A., Fujii N., Hirshman M.F., Goodyear L.J.: Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase- α regulates skeletal muscle glucose uptake independent of AMP-activated protein kinase and Akt activation. *Diabetes*, 2007; 56: 1403–1409
- [75] Zhou Q., Du J., Hu Z., Walsh K., Wang X.H.: Evidence for adipose-muscle cross talk: opposing regulation of muscle proteolysis by adiponectin and fatty acids. *Endocrinology*, 2007; 148: 5696–705
- [76] Zhu M.J., Ford S.P., Means W.J., Hess B.W., Nathanielsz P.W., Du M.: Maternal nutrient restriction affects properties of skeletal muscle in offspring. *J. Physiol.*, 2006; 575: 241–250
- [77] Zhu M.J., Ford S.P., Nathanielsz P.W., Du M.: Effect of maternal nutrient restriction in sheep on the development of fetal skeletal muscle. *Biol. Reprod.*, 2004; 71: 1968–1973
- [78] Zhu M.J., Han B., Tong J., Ma C., Kimzey J.M., Underwood K.R., Xiao Y., Hess B.W., Ford S.P., Nathanielsz P.W., Du M.: AMP-activated protein kinase signalling pathways are down regulated and skeletal muscle development impaired in fetuses of obese, over-nourished sheep. *J. Physiol.*, 2008; 586: 2651–2664

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.