

Karolina Kłoda<sup>1</sup>, Artur Mierzecki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>MEDFIT Karolina Kłoda, Szczecin

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

# Im mniej tkanki tłuszczowej, tym lepiej?

## The less adipose tissue the better?

### Streszczenie

Przez wiele lat tkankę tłuszczową uważano głównie za magazyn energii i przypisywano jej funkcję termoizolacyjną oraz ochronną wobec narządów wewnętrznych. Od czasu odkrycia w 1994 r. hormonu wydzielanego przez adipocyty – leptyny, zwrócono uwagę na rolę endokrynną tkanki tłuszczowej. Nadal jednak, szczególnie w świadomości społecznej, otyłość traktowana jest jako „cecha”, „defekt kosmetyczny”, „przejściowa trudność”, a nie jako choroba wymagająca leczenia opartego na dowodach naukowych (*evidence-based medicine* – EBM). Otyłość jako choroba przewlekła i bardzo powszechna wiąże się z wieloma powikłaniami i pogorszeniem jakości życia. Odkładanie się tkanki tłuszczowej wynika ze współistniejących czynników prowadzących do dodatniego bilansu energetycznego. Ze względu na to, że komórki tkanki tłuszczowej wykazują aktywność metaboliczną, hormonalną i prozapalną, zaburzenie ich homeostazy powoduje rozwój innych chorób. Autorzy artykułu skupili się na właściwościach i skutkach zdrowotnych nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej oraz możliwości jej redukcji dzięki wsparciu farmakoterapeutycznemu.

### Słowa kluczowe

adipocyt, nadwaga, otyłość, zapalenie

### Abstract

For many years adipose tissue was considered mainly as an energy store and was attributed with thermal and protective functions for internal organs. Since the discovery in 1994 of the hormone secreted by adipocytes: leptin, attention has turned to the endocrine role of adipose tissue. However, especially in the public consciousness, obesity is still treated as a “trait”, a “cosmetic defect”, a “temporary difficulty”, and not as a disease requiring evidence-based medicine (EBM). Obesity as a chronic and extremely common disease is associated with many complications and deterioration of quality of life. The deposition of adipose tissue results from concomitant factors leading to a positive energy balance. Because fat tissue cells show metabolic, hormonal, and pro-inflammatory activity, the disruption of their homeostasis causes the development of other diseases. This article will focus on the properties and health effects of excessive body fat as well as the possibility of its reduction due to pharmacotherapeutic support.

### Key words

adipocyte, inflammation, obesity, overweight

## Wstęp

Nowa rzeczywistość okresu pandemii od wiosny do jesieni 2020 r. skutkowałą wzrostem masy ciała u 28% Polaków w wieku 20 lat i starszych. Takie doniesienia przedstawiono w tegorocznym raporcie Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny. Pokazał on też, że nadwaga i otyłość odpowiadają w Polsce za 14,2% zgonów oraz za utratę 12,4% lat przeżytych w zdrowiu [1]. Otyłość jako choroba przewlekła i bardzo powszechna wiąże się z wieloma powikłaniami i pogorszeniem jakości życia. Odkładanie się tkanki tłuszczowej wynika ze współistniejących czynników prowadzących do dodatniego bilansu energetycznego. Ze względu na to, że komórki tkanki tłuszczowej (m.in. adipocyty, komórki immunologiczne) wykazują aktywność metaboliczną, hormonalną i prozapalną, ich nadmierne nagromadzenie powoduje rozwój innych chorób [2, 3]. Dlatego strategię leczenia kieruje się nie tylko do osób z nieprawidłowym ( $> 25 \text{ kg/m}^2$ ) wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI), lecz także do osób z prawidłową masą ciała otyłych metabolicznie (*metabolically obese normal weight* – MONW) [4]. Niniejszy artykuł skupia się na właściwościach i skutkach zdrowotnych nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej.

## Tkanka tłuszczowa podskórna i trzewna

Przez wiele lat tkankę tłuszczową uważano głównie za magazyn energii i przypisywano jej funkcję termoizolacyjną oraz ochronną wobec narządów wewnętrznych. Od czasu odkrycia w 1994 r. hormonu wydzielanego przez adipocyty – leptyny, zwrócono uwagę na rolę endokrynną tkanki tłuszczowej. Nadal jednak, szczególnie w świadomości społecznej, otyłość traktowana jest jako „cecha”, „defekt kosmetyczny”, „prześciowa trudność”, a nie jako choroba wymagająca leczenia opartego na dowodach naukowych (*evidence-based medicine* – EBM) [4–6]. Za prawidłową zawartości tłuszczu w organizmie przyjmuje się 12–20% u mężczyzn i 20–30% u kobiet, aczkolwiek u osób aktywnych fizycznie, trenujących może być ona niższa. Według jednej z definicji Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) za otyłość uznaje się nadmiar tłuszczu w organizmie  $\geq 25\%$  u mężczyzn i  $\geq 35\%$  u kobiet [4]. Dystrybucję tkanki tłuszczowej korelującą z BMI uważa się za najważniejszy wskaźnik zaburzeń metabolicznych i kardiologicznych [5, 7]. Podstawowym magazynem tłuszczu w organizmie jest tkanka podskórna (65–70%). U kobiet więk-

sze ilości tkanki tłuszczowej znajdują się zazwyczaj w okolicy ud, bioder i pośladków, natomiast u mężczyzn w okolicy brzusznej. Pozostała część tkanki tłuszczowej stanowi depozyt trzewny, pozatrzewnowy i zlokalizowany w obrębie narządów płciowych. Ze względu na zróżnicowanie czynnościowe i strukturalne tkanki tłuszczowej podskórnej względem trzewnej należy rozdzielić ich wpływ na homeostazę organizmu i podkreślić istotnie bardziej negatywne oddziaływanie nadmiaru tkanki tłuszczowej trzewnej na stan zdrowia. Wynika ono z jej wcześniej wspomnianych funkcji – m.in. uwalniania adipokin i cytokin (nazywanych zbiorczo adipocytokinami) o odrębnym profilu w stosunku do tkanki tłuszczowej podskórnej. Znaczenie ma również większa aktywność metaboliczna, w tym lipolityczna, adipocytów wisceralnych i nasilone uwalnianie przez nie kwasów tłuszczowych oraz intensyfikacja glukoneogenezy [3, 5]. Znając podstawy patogenetyczne rozwoju choroby otyłościowej, dysponujemy szeregiem argumentów za tym, by nie uznać jej wyłącznie za „problem kosmetyczny” oraz by stosować strategię zapobiegającą i włączać odpowiednie leczenie, gdy już dojdzie do jej rozwoju [8].

## Aktywność hormonalna i prozapalna tkanki tłuszczowej

Adipocytokiny wydzielane przez tkankę tłuszczową i obecnie w niej komórki układu immunologicznego w publikacjach naukowych bywają dzielone na „klasyczne” i „nowe”. Spośród klasycznych wiele ma związek przede wszystkim z odpowiedzią zapalną. Należą do nich: czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), interleukina 1 $\beta$  (*interleukin 1 $\beta$*  – IL-1 $\beta$ ), interleukina 6 (*interleukin 6* – IL-6), białko C reaktywne (*C-reactive protein* – CRP), fibrynogen, rezystyna i białko chemotaktyczne monocytów (*monocyte chemoattractant protein-1* – MCP-1). Leptyna odpowiada natomiast za regulację głodu i wspólnie z adiponektyną wpływa na wzrost wrażliwości na insulinę [9]. Istnieje wiele doniesień naukowych opisujących związki klasycznych adipocytokin nie tylko z procesami obserwowanymi *in vitro*, lecz także licznymi powikłaniami otyłości *in vivo*. Również badania własne autorki wykazały korelacje pomiędzy stężeniami adiponektyny i rezystyny a przebudową mięśnia sercowego w chorobie niedokrwiennej serca [10]. Nowe adipocytokiny są także związane głównie z odpowiedzią zapalną. Należą do nich m.in. interleukina 8 (*interleukin 8* – IL-8), dipeptydylopeptydaza 4 (*dipeptidyl pepti-*

dase-4 – DPP4), apelina, granzym B, haptoglobina. Spośród nowych adipocytokin omentyna zwiększa wrażliwość na insulinę. Z łatwością znajdziemy wiele doniesień wiążących te substancje z utrzymującym się przewlekłym stanem zapalnym i zaburzeniami gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej prowadzącymi do rozwoju cukrzycy typu 2 i chorób sercowo-naczyniowych [9].

W sytuacji nadmiernego poboru energii i niedostatecznego jej wydatkowania, czyli przy dodatnim bilansie kalorycznym, dochodzi do gromadzenia kwasów tłuszczowych w adipocytach. Prowadzi to do zwiększenia ich rozmiaru (hipertrofii) i przebudowy strukturalnej, a jednocześnie jest sygnałem do uruchomienia odpowiedzi zapalnej mediowanej poprzez adipocytokiny [9]. Innymi słowy – odkładająca się w nadmiarze tkanka tłuszczowa nie jest biernym magazynem energii, ale narządem wysyłającym sygnały o zaburzeniu homeostazy komórkowej (stresie oksydacyjnym). Taki stan jest punktem wyjścia dla utrzymującego się przewlekłego stanu zapalnego, skutkującego licznymi zaburzeniami i rozwojem chorób [2, 3]. W kontekście rozpowszechnienia nadwagi i otyłości, również wśród dzieci, w warunkach praktyki lekarza rodzinnego mamy do czynienia z setkami chorych. Ci pacjenci często wymagają opieki wielodyscyplinarnej ze względu na zróżnicowane powikłania [11].

### **Aktywność metaboliczna tkanki tłuszczowej a insulinooporność**

W ostatnich latach nastąpił wzrost zainteresowania opinii publicznej pojęciem insulinooporności. Nie jest ona chorobą, tylko stanem obniżonej wrażliwości na insulinę, ale pacjenci coraz częściej proszą o jej diagnozowanie i leczenie. Dodatkowo są skłonni obarczać różnie rozumianą insulinooporność odpowiedzialnością za otyłość i niepowodzenia jej leczenia [12]. Czy mają rację?

Adipocyty magazynują tłuszcz przede wszystkim w postaci trójglicerydów, ale także w formie diglicerydów, monoglicerydów, cholesterolu i fosfolipidów. Reakcja metaboliczna tkanki tłuszczowej zależy od wpływu wielu czynników, w tym insuliny, katecholamin i wysiłku fizycznego [5, 13]. Jak wspomniano wcześniej, metabolizm komórek depozytu wisceralnego jest bardziej nasilony w stosunku do podskórnego. Aby zrozumieć, na czym polega, należy przyjrzeć się drodze, którą podążają tłuszcze w organizmie, oraz roli insuliny w tym procesie [14]. Lipidy gromadzone są w adipocycie na dwa sposoby: wychwyty z krwiobiegu po posiłku oraz syntezy

*de novo*, czyli lipogenezy z substratów węglowodanowych – głównie glukozy. Insulina oddziałująca na adipocyt promuje wychwyt glukozy przez transportery (GLUT4) i skierowanie jej do komórki tłuszczowej. Gdy utrzymywany jest dodatni bilans kaloryczny i następuje magazynowanie nadmiernej ilości tłuszczów, a więc zwiększenie rozmiaru adipocytu, powstaje stres oksydacyjny. W jego wyniku uwalnianie są mediatory reakcji zapalnej i dochodzi do infiltracji makrofagów. W takim środowisku adipocyt traci swoją wrażliwość na insulinę ze względu na wpływ różnych substancji (cytokin będących mediatorami zapalenia) i wymaga zwiększenia stężeń insuliny w celu efektywnego wychwyty glukozy. Tym samym dochodzi do dysfunkcji hormonalnej i insulinooporności, a w dalszym etapie pojawia się hiperinsulinemia jako mechanizm kompensacyjny [4, 5].

Można więc łatwo wyciągnąć wniosek, że to nadmiar tkanki tłuszczowej jest przyczyną insulinooporności, a nie odwrotnie. Oprócz zespołów genetycznych warunkujących nieprawidłowości w budowie insuliny czy innych rzadkich sytuacji klinicznych, w znakomitej większości przypadków insulinooporność jest skutkiem nadwagi i otyłości, a nie ich przyczyną. Brak wrażliwości na insulinę ma następstwa dotyczące nie tylko gospodarki węglowodanowej, lecz także lipidowej. Wynika to z fizjologicznej roli insuliny, jaką jest hamowanie procesu lipolizy, czyli rozkładu tłuszczów. Przy narastającej insulinooporności dochodzi do nasilenia lipolizy i wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w krążeniu. To z kolei jest przyczyną ekstopowego gromadzenia się tłuszczu prowadzącego m.in. do miażdżycy i niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) [4].

### **Korzyści z redukcji masy ciała – zmniejszenia ilości tkanki tłuszczowej**

Opisane wyżej procesy patofizjologiczne mogą ulec wycofaniu lub poprawie dzięki uzyskaniu ujemnego bilansu energetycznego. Poznano i udowodniono liczne korzyści wynikające z redukcji ilości tkanki tłuszczowej, nawet jeśli postrzegana jest jako relatywnie niewielka. Utrzymujące się 3–5-procentowe obniżenie wyjściowej masy ciała, głównie w obrębie tłuszczu trzewnego, może istotnie korzystnie wpłynąć na stężenie trójglicerydów, glukozy i odsetka HbA<sub>1c</sub> oraz ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 [15]. Pacjenci miewają nierealistyczne oczekiwania co do osiągniętych efektów. Traktują działania

w kierunku redukcji masy ciała jako przejściowe i nakierowane ma maksymalnie wysoki wynik w jak najkrótszym czasie. Dlatego warto przy każdej konsultacji poświęconej leczeniu nadwagi lub otyłości podkreślać konieczność stałych zmian w stylu życia i powolnego, ale trwałego obniżenia masy ciała [15]. Jeśli redukcja jest większa i wynosi ok. 10%, może dodatkowo obniżyć ciśnienie tętnicze i wpłynąć korzystnie na wszystkie frakcje lipidogramu. Efektem może być zmniejszenie zapotrzebowania na niektóre leki stosowane przez pacjenta. Jest to ważny argument, którego można użyć w rozmowie na temat zaangażowania się w proces leczenia nadwagi i otyłości. Wymierny efekt zdrowotny skutkujący ograniczeniem ilości przyjmowanych tabletek jest dość częstą motywacją dla pacjentów z licznymi powikłaniami [15]. Redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego i zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań otyłości następuje już przy 5–10-procentowej redukcji masy ciała. W przypadku niektórych pacjentów może być konieczne dalsze obniżanie masy ciała, a ogólna poprawa zdrowia będzie wynikała z długotrwałe utrzymywanej redukcji. Dzięki takiemu działaniu zmniejsza się śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelność ogólna [14].

### **Wpływ farmakoterapii na redukcję tkanki tłuszczowej**

Doniesienia naukowe potwierdziły, że stosowanie metod nefarmakologicznych w celu długotrwałego utrzymania zredukowanej masy ciała jest mało skuteczne (zwykle 3–5% masy wyjściowej) [3]. Dlatego dla zwiększenia efektywności terapii nadwagi i otyłości sięga się po środki farmakologiczne. Obecnie dostępne i zarejestrowane do leczenia otyłości w Polsce są: orlistat, preparat chlorowodorku naltreksonu z chlorowodorkiem bupropionu i liraglutyd. Leki te różnią się mechanizmami działania, a przez to wpływem na organizm pacjenta. Orlistat ogranicza trawienie i wchłanianie tłuszczów przyjętych z posiłkiem poprzez hamowanie lipaz przewodu pokarmowego. Preparat naltreksonu z bupropionem wpływa na ośrodki głodu i sytości oraz na układ nagrody. Działanie addytywne tych substancji powoduje stymulowanie i wydłużanie odczucia sytości z jednoczesnym zmniejszeniem odczuwania apetytu. Liraglutyd, który jest analogiem ludzkiego glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1), nasila zależne od glukozy wydzielanie insuliny z komórek  $\beta$  trzustki, wpływając też na wydzielanie glukagonu. W niewielkim stopniu opóźnia opróżnianie żołądka i reguluje pobór pokarmu poprzez zwiększanie

kluczowych sygnałów sytości i zmniejszanie kluczowych sygnałów głodu, wpływając też na odczuwanie apetytu. Wybór preparatu należy uzależnić od jego skuteczności, wskazań i przeciwwskazań u danego pacjenta oraz potencjalnych działań niepożądanych. Krótkotrwałe stosowanie farmakoterapii (3–6 miesięcy) nie jest rekomendowane i nie przynosi odległych korzyści zdrowotnych [8].

Randomizowane badanie z 2011 r. porównujące użycie placebo i orlistatu przez okres 24 tygodni wykazało, że u osób przyjmujących orlistat doszło do istotnej redukcji tkanki tłuszczowej trzewnej. Grupa badana obejmowała 123 osoby z BMI 25–34,9 kg/m<sup>2</sup> oraz obwodem talii > 88 cm u kobiet i > 102 cm u mężczyzn. Należy podkreślić, że uczestnicy badania zostali poproszeni o stosowanie diety opartej w 50% na węglowodanach, w 30% na tłuszczach i w 20% na białkach, o wartości energetycznej obniżonej o 500 kcal w stosunku do indywidualnego zapotrzebowania. Dodatkowo byli zachęceni do aktywności fizycznej (30–45 minut chodzenia pięć razy w tygodniu). Okazało się, że w obu grupach zmniejszyła się zawartość tkanki tłuszczowej trzewnej, ale u osób przyjmujących orlistat istotnie bardziej (9,4% vs 15,7%). Autorzy tego badania wskazują mechanizm działania orlistatu, którym jest ograniczanie wchłaniania tłuszczów z przewodu pokarmowego, jako potencjalnie odpowiedzialny za redukcję depozytu trzewnego tkanki tłuszczowej [16].

Podobne badanie, trwające również 24 tygodnie, przeprowadzono dla preparatu chlorowodorku naltreksonu z chlorowodorkiem bupropionu. Włączono do niego 107 osób, spośród których 23 przyjmowały placebo, 15 naltrekson, 12 bupropion, a 57 preparat łączony. Wszyscy uczestnicy mieli zdiagnozowaną chorobę otyłościową (BMI 30–40 kg/m<sup>2</sup>) bez powikłań. Pozostawali na diecie o wartości energetycznej obniżonej o 500 kcal w stosunku do zapotrzebowania oraz chodzili przez 30 minut przez większość dni tygodnia. Najbardziej istotne obniżenie zawartości tkanki tłuszczowej trzewnej obserwowano w grupie przyjmującej preparat łączony naltreksonu z bupropionem. Autorzy badania nie podjęli się szczegółowego wytłumaczenia tego związku. Wskazywali raczej na większą skuteczność połączenia dwóch substancji leczniczych w redukcji masy ciała, głównie tkanki tłuszczowej, w stosunku do placebo czy też względem tych samych substancji stosowanych oddzielnie [17].

Dysponujemy szeregiem badań oceniających wpływ liraglutynu na zawartość tkanki tłuszczowej trzew-

nej, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* [18]. Ze względu na możliwość porównania z wyżej wymienionymi doniesieniami, a jednocześnie zapoznania z najnowszą – tegoroczną – wiedzą warto omówić amerykańską publikację Neelanda i wsp. Szczegółową, randomizowaną analizę z podwójnie ślepą próbą objęli oni 128 osób z chorobą otyłościową ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) lub z nadwagą ( $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) i współistniejącym zespołem metabolicznym (według kryteriów NCEP-ATP III), ale bez cukrzycy typu 2. Uczestnicy badania stosowali dietę o obniżonej wartości energetycznej o 500 kcal opartą w 50% na węglowodanach, w 30% na tłuszczach i w 20% na białkach oraz regularną aktywność fizyczną zgodną z wytycznymi (150 minut na tydzień). Spośród nich 73 osoby otrzymały liraglutyd, a pozostałe placebo. Odnosząc się do mediany 36 tygodni, zaobserwowano spadek zawartości tkanki tłuszczowej trzewnej o 1,62% w grupie placebo i aż o 12,49% w grupie stosującej liraglutyd. Co ważne, istotnie zmniejszyła się łączna zawartość tłuszczu w organizmie uczestników, a więc nie tylko depozytu trzewnego, lecz także podskórnego oraz zlokalizowanego w wątrobie. Autorzy wskazują na kilka mechanizmów działania liraglutynu, które wpływają na modyfikację dystrybucji tkanki tłuszczowej. Znaczenie mają zmniejszenie stężenia glukagonu w osoczu, opóźnione opróżnianie żołądka oraz hamowanie odczuwania głodu i apetytu poprzez szlaki neuronalne. Dodatkowo obserwowano, że dzięki redukcji tkanki tłuszczowej trzewnej zmniejszył się stan zapalny, a profil metaboliczny stawał się bardziej korzystny [19]. Co istotne, podobne wyniki uzyskano również u osób chorujących na cukrzycę typu 2 oraz typu 1 [20, 21].

Warto podkreślić, że redystrybucja tkanki tłuszczowej podczas stosowania liraglutynu jest pochodną nie tylko zmniejszenia poboru pokarmów, lecz także bezpośredniego pobudzenia receptorów GLP-1 adipocytów. Takie działanie wpływa na zmniejszenie ekspresji kompleksu enzymatycznego syntazy kwasów tłuszczowych (*fatty acid synthase* – FAS), a tym samym zahamowanie lipogenezy i ograniczenie hipertrofii adipocytów. Ma to znaczenie również dla profilu lipidowego, ponieważ zmniejsza uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych i obniża stężenie cholesterolu całkowitego [22]. Liraglutyd nie tylko moduluje syntezę kwasów tłuszczowych w adipocytach, lecz także stymuluje termogenezę w brunatnej tkance tłuszczowej, zwiększając wydatek energetyczny [23]. W badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy przeszli operację bariatryczną, wykonano

biopsje podskórnej i trzewnej tkanki tłuszczowej. Wykazano istotnie wyższą ekspresję receptorów GLP-1 w depozycie trzewnym w stosunku do depozytu podskórnego. Ekspresja w tkance tłuszczowej trzewnej korelowała odwrotnie z masą ciała i obwodem talii. Sugeruje to, że pacjenci z chorobą otyłościową i cukrzycą typu 2 charakteryzują się zaburzeniem przekazywania sygnału pomiędzy GLP-1 a jego receptorem, co powoduje zmniejszoną wrażliwość na GLP-1 w tkance tłuszczowej. Zwrócono też uwagę na doniesienia opisujące związki depozytu perikardialnego z insulinoopornością i chorobami sercowo-naczyniowymi [10, 24].

### Podsumowanie

Tkanka tłuszczowa odgrywa ważną rolę, która nie ogranicza się wyłącznie do magazynowania energii i termoizolacji. Jest narządem endokrynnym zbudowanym z aktywnych metabolicznie komórek, biorącym udział w stałej wymianie informacji poprzez liczne mediatory. Jest jednym z niezbędnych elementów biorących udział w utrzymaniu homeostazy organizmu. W warunkach dodatniego bilansu energetycznego nadmierne odkładanie się tłuszczów powoduje zaburzenie funkcji hormonalnej adipocytów, stres oksydacyjny i uwolnienie mediatorów stanu zapalnego. Długotrwałe zaburzenia prowadzą do rozwoju ogólnoustrojowych powikłań, w tym dyslipidemii, miażdżycy, cukrzycy typu 2. Odpowiadając na przewrotne pytanie postawione w tytule niniejszego artykułu, należy stwierdzić, że nadmiar szkodzi. Tkanka tłuszczowa jest istotna dla prawidłowego funkcjonowania organizmu, jednak w przypadku zwiększenia jej ilości należy dążyć do jej redukcji, aby ograniczyć szkody wywoływane przez procesy patofizjologiczne związane z długotrwałym stanem zapalnym i dysfunkcją hormonalną. Farmakoterapia zwiększa skuteczność postępowania leczniczego i ma znaczenie dla istotnej redukcji tkanki tłuszczowej trzewnej.

### Piśmiennictwo

1. Wojtyński B, Goryński P (red.). Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2020.
2. Olszanecka-Glinianowicz M, Ostrowska L. Otyłość. W: Interna Szczeklika. Gajewski P (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2018; 2262-2279.
3. Ostrowska L, Bogdański P. Nowoczesna terapia otyłości w pytaniach i odpowiedziach. Wydanie I, Warszawa 2020.
4. Olszanecka-Glinianowicz M (red.). Obesitologia kliniczna. Alfa-Medica Press 2021.



5. Murawska-Ciałowicz E. Tkanka tłuszczowa – charakterystyka morfologiczna i biochemiczna różnych depozytów. *Postepy Hig Med Dosw* 2017; 71: 466-484.
6. Cinti S. The adipose organ. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 73: 9-15.
7. Wajchenberg B. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Rev* 2000; 21: 697-738.
8. Kłoda K. Leczenie nadwagi i otyłości u dorosłych – praktyczne wskazówki dla lekarza POZ. *Lekarz POZ* 2019; 5: 281-287.
9. Barchetta I, Cimini FA, Ciccarelli G i wsp. Sick fat: the good and the bad of old and new circulating markers of adipose tissue inflammation. *J Endocrinol Invest* 2019; 42: 1257-1272.
10. Puchałowicz K, Kłoda K, Dziedziejko V i wsp. Association of adiponectin, leptin and resistin plasma concentrations with echocardiographic parameters in patients with coronary artery disease. *Diagnostics* 2021; 11: 1774.
11. Kłoda K. Leczenie otyłości przez lekarza rodzinnego. Komentarze ekspertów do Kanadyjskich wytycznych praktyki klinicznej w otyłości u dorosłych – wpływ na polską praktykę. *Lekarz POZ* 2020; 6: 233-250.
12. Napiórkowska L, Franek E. Insulinooporność a stan przedcukrzycowy. *Post N Med* 2017; 30: 84-88.
13. Langin D. In and out: adipose tissue lipid turnover in obesity and dyslipidemia. *Cell Metab* 2011; 14: 569-570.
14. Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA i wsp. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 343-368.
15. Zasady postępowania w nadwadze i otyłości w praktyce lekarza rodzinnego. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej oraz Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością. *Lek Rodz* 2017; 3 (wydanie specjalne): 1-56.
16. Smith SR, Stenlof KS, Greenway FL i wsp. Orlistat 60 mg reduces visceral adipose tissue: a 24-week randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 1796-803.
17. Smith SR, Fujioka K, Gupta AK i wsp. Combination therapy with naltrexone and bupropion for obesity reduces total and visceral adiposity. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 863-866.
18. Zhu E, Yang Y, Zhang J i wsp. Liraglutide suppresses obesity and induces brown fat-like phenotype via Soluble Guanylyl Cyclase mediated pathway in vivo and in vitro. *Oncotarget* 2016; 7: 81077-81089.
19. Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR i wsp. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 595-605.
20. van Eyk HJ, Paiman EHM, Bizino MB i wsp. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial to assess the effect of liraglutide on ectopic fat accumulation in South Asian type 2 diabetes patients. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 87.
21. Ghanim H, Batra M, Green K i wsp. Liraglutide treatment in overweight and obese patients with type 1 diabetes: A 26-week randomized controlled trial; mechanisms of weight loss. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 1742-1752.
22. Chen J, Zhao H, Ma X i wsp. GLP-1/GLP-1R signaling in regulation of adipocyte differentiation and lipogenesis. *Cell Physiol Biochem* 2017; 42: 1165-1176.
23. Beiroa D, Imbernon M, Gallego R i wsp. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes* 2014; 63: 3346-3358.
24. Ejarque M, Guerrero-Pérez F, de la Morena N i wsp. Role of adipose tissue GLP-1R expression in metabolic improvement after bariatric surgery in patients with type 2 diabetes. *Sci Rep* 2019; 9: 6274.

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Karolina Kłoda  
MEDFIT Karolina Kłoda  
ul. Narutowicza 13E/11  
70-240 Szczecin  
e-mail: wikarla@gazeta.pl