



# Zmiany hormonalne w przebiegu choroby otyłościowej

## Hormonal changes in obesity

Marcin Maciej Dereziński<sup>1,A–B,D</sup>, Krzysztof Przeorski<sup>2,A–C</sup>, Katarzyna Kliniec<sup>2,D–F</sup>,  
Mateusz Mendowski<sup>3,A,E–F</sup>, Patrycja Zuziak<sup>3,A,C,E</sup>

<sup>1</sup> Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Wrocław, Polska

<sup>2</sup> Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu, Polska

<sup>3</sup> Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka – Centrum Medycyny Ratunkowej, Wrocław, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych,

D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Dereziński MM, Przeorski K, Kliniec K, Mendowski M, Zuziak P. Zmiany hormonalne w przebiegu choroby otyłościowej. Med Srod. 2023; 26(1–2): 20–25. doi: 10.26444/ms/169786

### ■ Streszczenie

**Wprowadzenie i cel pracy.** Otyłość jest środowiskową chorobą przewlekłą, której znaczenie w zdrowiu publicznym stale rośnie. Tkanka tłuszczowa wykazuje aktywność hormonalną, a produkowane przez nią substancje, zwane adipokinami, biorą udział m.in. w regulacji podaży energetycznej oraz magazynowaniu energii. Ponadto wiele badań wskazuje na wpływ poziomu tkanki tłuszczowej i otyłości na aktywność innych hormonów produkowanych w organizmie człowieka. Celem niniejszej pracy jest przegląd dostępnej literatury na temat hormonów produkowanych przez tkankę tłuszczową oraz innych wybranych hormonów z nią związanych i podsumowanie wiedzy dotyczącej zależności pomiędzy nimi.

**Opis stanu wiedzy.** Leptyna jako plejotropowy hormon reguluje ilość tkanki tłuszczowej w organizmie i odpowiada m.in. za uczucie sytości. Rezystyna jest jednym z kluczowych hormonów prowadzących do rozwoju insulinooporności. Adiponektyna uwrażliwia komórki na działanie insuliny, działa przeciwzapalnie, a także ma właściwości przeciwzapalne. Lipokalina ma właściwości prozapalne. Tkanka tłuszczowa wpływa na stężenia hormonów tarczycy, prolaktyny, hormonów płciowych oraz na układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA).

**Podsumowanie.** Rolą tkanki tłuszczowej – poza magazynowaniem energii – jest m.in. wydzielanie adipokin. Wśród nich należy wymienić m.in. leptynę, rezystynę, adiponektynę oraz wisfatynę. Modyfikują one metabolizm tkanki tłuszczowej, regulują uczucie sytości, rozwój insulinooporności i procesy miażdżycowe. Ponadto wykazano wpływ części z nich na ryzyko rozwoju cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych. Należy zaznaczyć, że rola tkanki tłuszczowej w gospodarce hormonalnej organizmu jest tylko częściowo poznana, ale jej zrozumienie może pomóc w skuteczniejszym leczeniu otyłości.

### Słowa kluczowe

otyłość, tkanka tłuszczowa, adipokiny, hormony

### ■ Abstract

**Introduction and Objective.** Obesity is an environmental chronic disease and its significance in public health is constantly increasing. Adipose tissue exhibits hormonal activity and the substances it produces, called adipokines play a role in the regulation of energy supply and energy storage, among other functions. Moreover, numerous studies indicate a connection between the level of adipose tissue, obesity and activity of other hormones produced in the human body. The aim of this study is to review the available literature on hormones produced by adipose tissue, as well as other selected hormones associated with it, and to summarize knowledge regarding the relationships between them.

**Brief description of the state of knowledge.** Leptin, as a pleiotropic hormone, regulates the amount of adipose tissue in the body and is responsible, among other things, for the feeling of satiety. Resistin is one of the key hormones leading to the development of insulin resistance. Adiponectin sensitizes cells to the action of insulin, has anti-atherosclerotic properties and also exhibits anti-inflammatory properties. Lipocalin 2 has pro-inflammatory properties. Adipose tissue affects the levels of thyroid hormones, prolactin, sex hormones and influences the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS).

**Summary.** In addition to energy storage, adipose tissue secretes adipokines. Most important are leptin, resistin, adiponectin, and visfatin. They modulate metabolism of adipose tissue, regulate the feeling of satiety, insulin resistance and atherosclerotic processes. Furthermore, their impact on the risk of developing diabetes and cardiovascular diseases has been demonstrated. It should be noted that the role of adipose tissue in the hormonal regulation of the body is only partially understood, but understanding it may contribute to more effective treatment of obesity.

### Key words

obesity, adipose tissue, adipokines, hormones

### WPROWADZENIE I CEL PRACY

Otyłość jest przewlekłą chorobą, której znaczenie w zdrowiu publicznym stale rośnie. Do rozwoju choroby otyłościowej zachodzi w wyniku długotrwałego nadmiernego spożywania

✉ Adres do korespondencji: Marcin Maciej Dereziński, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, ul. H.M. Kamieńskiego 73a, 51-124 Wrocław, ul. Kręta 21/46, 50-233 Wrocław, Polska  
E-mail: marcindereziński97@gmail.com

kalorii, ale jej etiologia jest wieloczynnikowa i uwarunkowana społecznie, kulturowo, genetycznie, a także epigenetycznie. Tkanka tłuszczowa jest dynamiczną strukturą, w której stale zachodzą procesy akumulacji oraz rozkładania kwasów tłuszczowych. Wykazuje ona również aktywność hormonalną, a produkowane przez nią substancje, zwane adipokinami, biorą udział m.in. w regulacji podaży energetycznej oraz magazynowaniu energii. W tym artykule autorzy zwracają uwagę na zaawansowaną hormonalną aktywność tkanki tłuszczowej oraz zależności stężeń pomiędzy adipokinami, ilością tkanki tłuszczowej oraz wzajemnym oddziaływaniu z innymi hormonami. Badania nad endokrynologicznym aspektem choroby otyłościowej są niezbędne dla lepszego zrozumienia istoty tej choroby oraz identyfikacji nowych dróg terapeutycznych. Celem niniejszej pracy jest subiektywny przegląd dostępnej literatury traktującej o hormonach produkowanych przed tkankę tłuszczową oraz innych wybranych hormonach z nią związanych i podsumowanie wiedzy dotyczącej zależności pomiędzy nimi. Autorzy wybrali adipokiny, które z jednej strony wydają się najlepiej poznane, z drugiej zaś mają największy wpływ na układ hormonalny.

## METODY

Autorzy niniejszej pracy w okresie między lutym a kwietniem 2023 roku dokonali subiektywnego przeglądu publikacji dostępnych w serwisach PubMed i Google Scholar. W analizie wzięto pod uwagę wyniki wyszukiwania następujących słów kluczowych i fraz: „obesity”, „fat tissue”, „adipose tissue”, „adipokines”, „hormones”, „resistin”, „leptin”, „adiponectin”, „lipocalin”, „insulin”, „visfatin”. Uwzględniono w niej wyłącznie artykuły dostępne w angielskiej wersji językowej, opublikowane w latach 1995–2023. Szczególną uwagę zwrócono na te opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

W celu przybliżenia podstawowych informacji, będących wprowadzeniem do tematu pracy, wykorzystano artykuły poruszające ogólne zagadnienia związane z tkanką tłuszczową i otyłością. Następnie wyselekcjonowano wybrane artykuły poruszające temat hormonów wytwarzanych przez tkankę tłuszczową oraz wpływu otyłości na gospodarkę hormonalną organizmu. Kryteriami wyłączenia były brak dostępnej anglojęzycznej wersji publikacji i data publikacji wcześniejsza niż rok 1995.

## OPIS STANU WIEDZY

### Definicja otyłości

Otyłość definiowana jest jako stan, w którym dochodzi do nadmiernej akumulacji tkanki tłuszczowej, a wartość wskaźnika BMI przekracza 30. Istnieje korelacja pomiędzy wskaźnikiem BMI a ilością tkanki tłuszczowej w organizmie. Warto jednak zauważyć, że wskaźnik BMI nie niesie informacji o rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej w poszczególnych częściach ciała [1].

Sama choroba otyłościowa jest czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, chorób nowotworowych, chorób nerek i wątroby, depresji, obturacyjnego bezdechu sennego, chorób zwyrodnieniowych, a także cukrzycy [2].

### Budowa tkanki tłuszczowej

Tkanka tłuszczowa jest nie tylko magazynem energii, ale należy ją także rozpatrywać jako część układu hormonalnego [3].

Głównym elementem tkanki tłuszczowej są adipocyty, które wypełnione są kroplami tłuszczu [3]. Obok adipocytów występują liczne komórki, takie jak komórki krwi, pericyty oraz komórki nabłonka. Co ważne, tkanka tłuszczowa jest tkanką dynamiczną. Oznacza to, że podlega ona ciągłej przebudowie, jest ukrwiona, a także wydziela hormony.

Tworzenie tkanki tłuszczowej określa się mianem adipogenezy. Jest to proces różnicowania się preadipocytów w dojrzałe komórki tłuszczowe. U ssaków istnieją dwa rodzaje tkanki tłuszczowej: tkanka tłuszczowa brązowa oraz tkanka tłuszczowa biała. Główną rolą brązowej tkanki tłuszczowej jest proces termogenezy. Badania przeprowadzone w ubiegłej dekadzie dowiodły istnienia tego rodzaju tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka [4]. Przypuszcza się, że – poza produkcją ciepła – bierze ona udział w utrzymaniu należynej masy ciała oraz zapobieganiu insulinooporności. Z kolei biała tkanka tłuszczowa pełni przede wszystkim rolę magazynu energii, a także zapewnia izolację termiczną. W zależności od jej lokalizacji dzieli się ją na trzewną oraz podskórną [5]. Hormony wydzielane przez tkankę tłuszczową określa się mianem adipokin.

### Geneza otyłości

Choroba otyłościowa jest uwarunkowana m.in. genetycznie, epigenetycznie, społecznie i kulturowo. Dużą rolę ogrywa również brak równowagi pomiędzy przyjmowanymi kaloriami a zużywaną energią. Jest ona czynnikiem ryzyka wystąpienia wielu chorób, w tym cukrzycy typu 2 oraz chorób sercowo-naczyniowych, które znacząco obniżają jakość życia osób chorych [6]. W ostatnich latach wskazuje się też na rolę dysbiozy jelitowej w patogenezie otyłości [7]. Dotychczasowe badania podkreślają, że redukcja masy ciała u osób z chorobą otyłościową może znacząco poprawić stan flory jelitowej [8].

### Leptyna jako hormon syntetyzowany przez tkankę tłuszczową

Leptyna produkowana jest poprzez tkankę tłuszczową i – w mniejszej ilości – przez łożysko, zęby, żołądek a nawet mózg. Jest hormonem plejotropowym, który reguluje ilość tkanki tłuszczowej w organizmie i odpowiada m.in. za uczucie sytości. Poziom leptyny spada podczas niedostatecznej podaży energii z pożywienia, a rośnie wraz z ponownym przyjęciem pokarmu [9].

Obrodovic i wsp. wskazują, że przyrost liczby komórek tłuszczowych prowadzi do proporcjonalnego wzrostu poziomu leptyny. Hormon ten następnie łączy się z odpowiednimi receptorami w mózgu, a w efekcie powoduje zahamowanie przyjmowania kolejnych posiłków i zachęca organizm do spożytkowania większej ilości energii. Z kolei w okresie głodowania poziom leptyny szybko spada, sygnalizując organizmowi ostrą depryzacją energetyczną [9].

Badania sugerują, że obniżenie poziomu leptyny związane ze spadkiem masy ciała aktywuje szlaki neuroendokrynne, które promują ponowny wzrost podaży energii. Proces ten obejmuje narastanie uczucia głodu oraz zachowania behawioralne prowadzące do oszczędzania energii poprzez obniżenie stężenia hormonów tarczycy, co spowalnia metabolizm [10].

Wydaje się jednak, że długotrwałe wysokie stężenia leptyny powodują odwrotny efekt. Zjawisko to określa się mianem oporności na leptynę – leptynooporności. Jest ona ściśle związana z otyłością, a także opornością na insulinę. Warto zaznaczyć, że u osób z nadmierną masą ciała stężenia leptyny są zdecydowanie wyższe niż u osób o masie ciała prawidłowej [11].

Wykazano, że już 4-dniowe ograniczenie spożycia pokarmu połączone z wysiłkiem fizycznym prowadzi do spadku stężenia leptyny. Ponadto dowiedziono, że ćwiczenia typu sprint wykonywane podczas głodu wzmagają sygnalizowanie leptyny w mięśniach [12].

Leptynę próbowano zastosować w leczeniu choroby otyłościowej. Niemniej jednak dotychczasowe próby wprowadzenia terapii leptynozastępczej okazały się rozczarowujące [13].

W badaniu zasugerowano, że wyższe stężenia leptyny, obok wzrostu masy ciała oraz obwodu w talii, są niezależnym czynnikiem ryzyka obniżenia zarówno całkowitego, jak i wolnego testosteronu. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że leptyna hamuje proces steroidogenezy w jądrach [14].

### Rezystyna

Kolejnym ważnym hormonem wytwarzanym przez tkankę tłuszczową jest rezystyna. W organizmie człowieka wytwarzana jest ona przede wszystkim przez krążące we krwi makrofagi. Syntetyzowana jest także w innych komórkach i tkankach, takich jak komórki śledziony czy też szpiku kostnego. Rezystyna wydaje się jednym z kluczowych hormonów prowadzących do rozwoju insulinooporności. Zauważono także, że bierze ona udział w procesach miażdżycowych, dysfunkcji nabłonka, aktywacji stanu zapalnego i tym samym przyczynia się do rozwoju choroby niedokrwiennej serca [15].

Zauważono dodatnią korelację pomiędzy ilością tkanki tłuszczowej a wysokością stężenia rezystyny [16, 17]. Dodatkowo stwierdzono, że wyższe stężenia rezystyny wiążą się z większym ryzykiem rozwinięcia cukrzycy typu 2 [18].

Rezystyna wydaje się także brać udział w patogenezie chorób nowotworowych. Zaobserwowano m.in., że może promować proliferację komórek w nowotworach takich jak rak piersi oraz angiogenezę w *osteocarcinoma* i *chondrosarcoma*. Podwyższone stężenia rezystyny łączone są z opornością na chemioterapię. Co ciekawe, przeprowadzone dotychczas badania wykazały, że stężenia rezystyny są wyższe u kobiet z rakiem endometrium w porównaniu do zdrowych kobiet o porównywalnej masie ciała [19].

### Adiponektyna

Adiponektyna jest hormonem, który produkowany jest przez tkankę tłuszczową, mięśnie a także kardiomiocyty. Uwrażliwia ona komórki na działanie insuliny, działa przeciwmiążdżycowo, a także wykazuje właściwości przeciwzapalne [20].

Adiponektyna oddziałuje na mięśnie, zwiększając zużycie glukozy, promuje syntezę receptora GLUT-4 oraz hamuje produkcję glikogenu. Ponadto jest ona hormonem autokrynym i wywiera także wpływ na samą tkankę tłuszczową oraz zwiększa wychwyt glukozy z krwiobiegu do komórek. Dzieje się to m.in. za sprawą mechanizmu pobudzania zawartych w tkance tłuszczowej komórek macierzystych do różnicowania się w adipocyty [20].

Wykazano, że stężenie adiponektyny jest niższe u pacjentów z nadwagą i otyłością. Wraz ze spadkiem masy ciała i ograniczeniem podaży kalorii stężenie adiponektyny rośnie [21].

Badania na myszach sugerują, że adiponektyna ma działanie przeciwzapalne oraz przeciwmiążdżycowe w mechanizmie supresji nabłonkowej ekspresji czynników adhezyjnych, takich jak e-selektyna, oraz cytokin prozapalnych [22].

### Lipokalina-2

Lipokalina-2 jest stosunkowo niedawno odkrytą adipokiną, która syntetyzowana jest przede wszystkim przez białą tkankę tłuszczową, wątrobę i nerki; znajduje się także w wielu komórkach organizmu, takich jak neutrofile i makrofagi [23]. Odpowiedzialna jest za transport małych i hydrofobowych cząsteczek (steroidów, wolnych kwasów tłuszczowych, prostaglandyn i niektórych hormonów) do narządów docelowych. Wydaje się obecnie, że ma ona działanie przeciwbakteryjne i prozapalne. Prawdopodobnie jest w stanie niszczyć macierz pozakomórkową. Doniesienia sugerują występowanie podwyższonego stężenia lipokaliny w tkankach dotkniętych chorobami metabolicznymi takimi jak otyłość i cukrzyca typu 2 [24].

Badania na zwierzętach wykazują, że brak lipokaliny-2 prowadzi do zwiększonej glukoneogenezy wątrobowej, zmniejszonej zdolności oksydacyjnej mitochondriów, zaburzenia metabolizmu lipidów i zwiększenia stanu zapalnego [25]. Badania *in vitro* dowodzą, że wrażliwość adipocytów na insulinę wzrasta w przypadku pozbawienia ich środowiska lipokaliny-2 [23].

### Wisfatyna

Wisfatyna jest adipokiną wytwarzaną przede wszystkim przez trzewną tkankę tłuszczową, wątrobę, mięśnie, płuca, kardiomiocyty, szpik kostny oraz nerki. Wyróżnia się jej formę wewnątrz- oraz zewnątrzkomórkową. Główną rolą wewnątrzkomórkowej formy wisfatyny jest udział w syntezie dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD). Tym samym bierze ona udział w szlakach komórkowych a wraz z sirtuinami kontroluje procesy fizjologiczne takie jak cykl dobowy. Inhibicja tej formy wisfatyny zwiększa podatność komórki na stres oksydacyjny i zaburza jej wzrost. Forma zewnątrzkomórkowa pełni rolę podobną do roli cytokin, regulując ok. 50 różnych genów kodujących czynniki stanu zapalnego oraz stymulując uwalnianie mediatorów stanu zapalnego. Wisfatyna posiada również właściwości zbliżone do insuliny – zwiększa wychwyt i transport glukozy do komórek oraz pobudza lipogenezę. W badaniach na zwierzętach udokumentowano, że hormon ten zwiększa insulino-wrażliwość. Wykazano także, że we wczesnych stadiach otyłości wisfatyna bierze udział w procesie zapalnym tętnic i dysfunkcji śródbłonna naczyń.

Stężenia wisfatyny w surowicy są związane z wieloma chorobami metabolicznymi, takimi jak otyłość, cukrzyca oraz zespół policystycznych jajników. Wyniki badań nad rolą wisfatyny w patogenezie tych chorób są jednak rozbieżne. Dakroub i wsp. wskazują, że nie można jednoznacznie określić roli wisfatyny w patomechanizmie ww. chorób jedynie na podstawie stężeń osoczowych tego hormonu. Jest to spowodowane tym, że jest ona wydzielana również przez inne tkanki i komórki. Badacze sugerują także, że istnieją specyficzne warunki metaboliczne, które mogą kontrolować stężenia wisfatyny. Dlatego też niezbędne są dalsze badania, które pozwolą wyjaśnić związek pomiędzy wisfatyną a chorobami metabolicznymi [26].

### **Wpływ tkanki tłuszczowej na układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA)**

Tkanka tłuszczowa produkuje nawet 30% krążącego angiotensynogenu, będącego prohormonem angiotensyny i kluczową częścią układu renina–angiotensyna–aldosteron. Badania wskazują także, że tkanka tłuszczowa odpowiada za pozanadnerczową produkcję aldosteronu. Wskazuje to na ważną rolę blokowania szlaku RAA w leczeniu nadciśnienia u osób z otyłością [27].

### **TNF-alfa – czynnik martwicy nowotworów**

Związek ekspresji TNF-alfa z poziomem tkanki tłuszczowej zauważono już w 1995 roku. W badaniu, po wykluczeniu osób z bardzo zaawansowaną otyłością (BMI > 45), wykazano, że ekspresja mRNA dla TNF-alfa rosła wraz ze wzrostem ilości tkanki tłuszczowej. Zauważono także, że podaż przeciwciał przeciwko TNF-alfa może podnosić wrażliwość na insulinę, niemniej jednak wyniki badań w tym zakresie są rozbieżne [28]. TNF-alfa na zasadzie oddziaływania parakrynego może również wspierać rozwój tkanki tłuszczowej [29].

Warto podkreślić, że czynnik martwicy nowotworów, obok roli cytokiny prozapalnej, wydaje się pełnić w tkance tłuszczowej określone funkcje, takie jak obniżanie aktywności lipazy lipoproteinowej i zmniejszanie ekspresji GLUT4; powoduje również insulinooporność [30]. TNF-alfa obniża także produkcję omawianej wcześniej adiponektyny.

Inne badanie wykazało jednak, że stosowanie inhibitorów TNF-alfa prowadzi do wzrostu masy ciała oraz BMI [31].

### **Wpływ otyłości na działanie insuliny**

Zmiany w stężeniach wspomnianych wcześniej hormonów mogą prowadzić do osłabienia działania insuliny bądź nasilenia jej aktywności [32–34]. Wraz ze wzrostem ilości tkanki tłuszczowej maleje stężenie adipokin, które wzmagają działanie insuliny, a rośnie stężenie adipokin, które ją osłabiają. Prowadzi to do rozwoju insulinooporności tkanek i komórek ciała. Insulinooporność jest to stan, w którym tkanka normalnie wrażliwa na insulinę (np. tkanka mięśniowa, tkanka tłuszczowa czy też komórki mięśnia sercowego) reagują na insulinę w mniejszym stopniu. Wydaje się jednak, że mechanizm insulinooporności wynika także z innych niż hormonalne czynników. Badacze podnoszą rolę hiperinsulinizmu, dysfunkcji mitochondriów, lipotoksyczności oraz przewlekłego zapalenia [35].

### **Otyłość a zaburzenia czynności tarczycy**

Związek otyłości i chorób tarczycy jest przedmiotem wielu badań. Dotychczasowe badania wykazały, że nawet niewielkie zmiany w funkcji tarczycy wiążą się z dużymi zmianami masy ciała. Naukowcy wskazują, że u osób z chorobą otyłościową stosunek fT3 do fT4 oraz poziom fT3 są wyższe niż u osób o prawidłowej masie ciała [36].

Wyższe wartości TSH oraz niższe wartości fT4 wiązały się zazwyczaj z występowaniem wyższych wartości BMI [37, 38].

Należy jednak podkreślić, że korelacja ta nie oznacza prostej przyczynowości. Badania sugerują, że w chorobie otyłościowej dochodzi do aktywacji osi podwzgórze–przysadka–tarczyca. Podwyższone stężenie TSH może powodować stan zapalny o niewielkim nasileniu. Prawdopodobnie otyłość, stan zapalny oraz lipotoksyczność mogą wspólnie prowadzić do dysfunkcji tarczycy [39].

Wykazano także, że otyłość silnie koreluje z występowaniem niedoczynności tarczycy [40]. W metaanalizie

wykazano, że choroba otyłościowa jest czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób autoimmunologicznych tarczycy. Fakt ten wiąże się z zaburzeniem w stężeniach adipokin i promowaniem przewlekłego stanu zapalnego o niskiej intensywności. W badaniu tym nie wykazano, aby nadczynność tarczycy miała wpływ na otyłość [40].

Co ciekawe, wykazano, że spadek masy ciała u pacjentów z otyłością prowadził do obniżenia stężenia TSH i fT3. Badacze podkreślają także, że sama poprawa kompozycji ciała oraz zwiększenie aktywności fizycznej może prowadzić do obniżenia poziomu TSH i fT3 [41].

### **Otyłość a kortyzol**

Zauważono, że poziom kortyzolu w ślinie wykazuje trend wzrostowy wraz ze zwiększeniem masy ciała oraz koreluje z obwodem talii u mężczyzn i skurczowym ciśnieniem krwi u kobiet. Poza tym nie wykazano związku pomiędzy stężeniem kortyzolu we krwi a otyłością i zespołem metabolicznym [42].

Zauważono także, że długotrwałe podwyższonego poziomu kortyzolu jest ściśle powiązany ze wzrostem masy ciała. Warto zaznaczyć jednak, że nie wszyscy pacjenci z chorobą otyłościową wykazują podwyższonego poziomu kortyzolu. Kortyzol prowadzi do zwiększenia apetytu i preferowania spożywania posiłków wysokoenergetycznych [43].

### **Otyłość a prolaktyna**

Prolaktyna utożsamiana była do tej pory głównie z funkcją reprodukcyjną organizmu oraz związaną z nią laktacją. Niemniej jednak zmiany obserwowane w przebiegu zaburzeń hormonalnych związanych z hiper- bądź hipoprolaktynemią sugerują ścisły wpływ prolaktyny na metabolizm organizmu. Wiązane jest to m.in. z antydopaminergicznym działaniem prolaktyny. Badania na zwierzętach wykazały, że podwyższony poziom prolaktyny prowadzi do zwiększonej ekspresji genów odpowiedzialnych za białka stymulujące apetyt. Pacjenci z *prolactinoma* wykazują również wyższe BMI oraz obwód pasa. Farmakoterapia lekami stosowanymi w hiperprolaktynemii – agonistami receptora dopaminowego – u pacjentów z cukrzycą i bez hiperprolaktynemii prowadzi do poprawy profilu glukozy. Leczenie agonistami receptora dopaminowego u pacjentów z *prolactinoma* również normalizuje masę ciała. Niskie poziomy prolaktyny zostały wskazane jako szkodliwe dla przyrostu masy ciała oraz metabolizmu glukozy i lipidów, co prowadzi do zwiększenia częstości występowania zespołu metabolicznego. Wydaje się także, że stany związane z hiperprolaktynemią powodują upośledzoną tolerancję glukozy i wzrost stężenia insuliny na czczo [44].

Warto podkreślić, że w Stanach Zjednoczonych bromokryptyna zarejestrowana jest także jako lek hipoglikemizujący wykorzystywany w leczeniu cukrzycy typu 2 [45].

Dla kontrastu w badaniu przeprowadzonym przez Ernst i wsp. nie stwierdzono korelacji stężenia prolaktyny ze stopniem otyłości ani ze spadkiem masy ciała po przeprowadzonej operacji bariatrycznej [46].

Z kolei w badaniu z roku 2021 stwierdzono, że u pacjentów z nadwagą i otyłością poziomy prolaktyny były podwyższone w porównaniu z osobami o normalnej wadze [47].

Co ciekawe, Liut i wsp. wykazali, że u pacjentów z nadwagą i otyłością, którzy nie chorują na choroby wynikające z otyłości, stężenia prolaktyny były wyższe niż u pacjentów, którzy cierpią na takie choroby [48].

**Tabela 1.** Podsumowanie informacji o hormonach produkowanych przez tkankę tłuszczową

Hormon	Inne niż tkanka tłuszczowa miejsca produkcji	Funkcja	Wpływ nadmiernej masy ciała na stężenie hormonu
Leptyna	Łożysko, zęby, żołądek, mózg [9]	Regulacja ilości tkanki tłuszczowej, uczucie sytości [9], hamowanie procesu steroidogenezy w jądrach [14]	Wzrost [11]
Rezystyna	Makrofagi, śledziona, szpik kostny [15]	Insulinooporność; rozwój cukrzycy typu 2; udział w procesach miażdżycowych, dysfunkcji nabłonka, aktywacji stanu zapalnego [15], proliferacji komórek w nowotworach w raku piersi, angiogenezie w <i>osteocarcinoma</i> i <i>chondrosarcoma</i> ; oporność na chemioterapię [19]	Wzrost [16, 17]
Adiponektyna	Mięśnie szkieletowe, kardiomiocyty [20]	Uwrażliwienie komórek na działanie insuliny, działanie przeciwmiażdżycowe i przeciwzapalne; zwiększenie zużycia glukozy; promocja syntezy receptora GLUT-4 i hamowanie produkcji glikogenu w mięśniach; zwiększenie wychwyty glukozy z krwi do tkanki tłuszczowej; pobudzenie komórek macierzystych zawartych w tkance tłuszczowej do różnicowania się w adipocyty [20]	Spadek [21]
Lipokalina-2	Wątroba, nerki [23]	Transport małych i hydrofobowych cząsteczek (steroidów, wolnych kwasów tłuszczowych, prostaglandyn i niektórych hormonów) do narządów docelowych; działanie przeciwbakteryjne i prozapalne [24]	Wzrost [24]
Wisfatyna	Wątroba, mięśnie, płuca, kardiomiocyty, szpik kostny, nerki [26]	Forma wewnątrzkomórkowa – udział w syntezie NAD; regulacja procesów metabolicznych oraz cyklu dobowego; forma zewnątrzkomórkowa – regulacja ekspresji genów stanu zapalnego, stymulacja uwalniania mediatorów stanu zapalnego; zwiększenie wychwyty i transportu glukozy do komórek; lipogeneza; poprawa insulinowrażliwości; udział w procesie zapalnym tętnic i dysfunkcji nabłonka we wczesnych fazach otyłości [26]	Sprzeczne wyniki badań naukowych [26]

### Otyłość a estrogeny

Głównym źródłem estrogenów w wieku przedmenopauzalnym jest synteza jajnikowa. Aromataza pozwala również na obwodową konwersję androgenów do żeńskich hormonów płciowych. Jest to proces, który ma szczególne znaczenie u mężczyzn i u osób otyłych. Niemniej jednak w innych sytuacjach krążące estrogeny powstają poprzez aromatyzację ich prekursorów w tkance tłuszczowej. Należy podkreślić, że otyłe kobiety przed menopauzą miały niższe poziomy estrogenów niż kobiety o prawidłowej masie ciała [49]. Tendencja ta odwracała się jednak po menopauzie. Warto podkreślić, że w powyższym badaniu określono, że związek ten jest niezależny od wieku, rasy, a także od tego, czy pali się papierosy.

### Otyłość a testosteron

Mężczyźni chorujący na otyłość znacznie częściej mają niższe stężenia testosteronu od mężczyzn o prawidłowej masie ciała. Wykazano, że otyłość zaburza syntezę testosteronu w jądrach [50]. Poziomy tego hormonu poniżej normy zwiększają akumulację tłuszczu, szczególnie brzuszego. Hormonalna terapia zastępcza u otyłych mężczyzn z obniżonym poziomem testosteronu odwraca tę tendencję i powoduje wzrost beztłuszczowej masy ciała, poprawia insulinowrażliwość i profile biochemiczne związane z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Badacze podkreślają również rolę testosteronu w zmianach dotyczących pewności siebie, zmniejszenia uczucia osłabienia i podniesienia wytrzymałości. W badaniu wykazano, że obniżenie BMI z 30 do 25 może spowodować wzrost stężenia testosteronu o 13% [51].

## PODSUMOWANIE

Otyłość to choroba przewlekła, której główną przyczyną jest nadmierna podaż energii. Wzrost znaczenia i wpływu tego zaburzenia na społeczeństwo spowodował konieczność lepszego zrozumienia jego aspektów endokrynologicznych. Tkanka tłuszczowa, oprócz innych pełnionych funkcji, wykazuje aktywność hormonalną. Wydziela specyficzne substancje, nazywane adipokinami, do których należą m.in.

leptyna, rezystyna, adiponektyna, lipokalina-2 i wisfatyna. Ponadto tkanka tłuszczowa wpływa na inne hormony produkowane w organizmie. Leptyna jest opowiedziana za regulację ilości tkanki tłuszczowej, zaangażowana jest w kontrolę głodu i wpływa na uczucie sytości. Choroba otyłościowa związana jest z opornością tkanek ustroju na leptynę, co skutkuje zaburzeniem transdukcji sygnałów sytości i powiązane jest ze spożywaniem większej ilości pokarmu.

Rezystyna, której stężenie jest większe u osób otyłych niż u osób z prawidłową masą ciała, może przyczyniać się do rozwoju insulinooporności, miażdżycy, stanu zapalnego i choroby niedokrwiennej serca. Związana jest z patogenezą cukrzycy typu 2 oraz może pełnić pewną rolę w kancerogenezie.

Adiponektyna działa przeciwmiażdżycowo, przeciwzapalnie i zwiększa wrażliwość tkanek na hipoglikemizujące działanie insuliny. Jej stężenie u osób cierpiących z powodu otyłości jest obniżone, co związane jest ze wzrostem ryzyka rozwoju cukrzycy oraz chorób sercowo-naczyniowych.

Lipokalina-2 wykazuje działanie prozapalne, a jej stężenie jest zwiększone u osób dotkniętych chorobami metabolicznymi. Rola wisfatyny w patogenezie chorób metabolicznych pozostaje obiektem badań naukowych. Bierze ona udział w wielu szlakach metabolicznych, regulacji cyklu dobowego, posiada właściwości insulinomimetyczne oraz odgrywa rolę w stanie zapalnym tętnic i dysfunkcji nabłonka we wczesnych fazach otyłości. Otyłość związana jest ponadto m.in. z nieprawidłowym poziomem żeńskich i męskich hormonów płciowych oraz prolaktyny.

Zrozumienie procesów poruszanych w artykule pozwoli na skuteczniejsze leczenie pacjentów zmagających się z problemem otyłości.

## PIŚMIENNICTWO

1. Nuttall FQ. Body mass index: Obesity, BMI, and health: A critical review. *Nutrition Today*. 2015;50(3):117–128.
2. Pi-Sunyer X. The medical risks of obesity. *Postgrad Med*. 2009;121(6):21–33.
3. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. *Archiv Med Sci*. 2013;9(2):191–200.

4. Wójcik B, Górski J. Brown adipose tissue in adult humans: distribution and function. *Endokrynol. Otyłość. Zaburzenia Przemiany Materii*. 2011;7(1):34–40.
5. Dongre UJ. Adipokines in Insulin Resistance: Current Updates. *Biosci Biotechnol Res Asia*. 2021;18(2):357–366.
6. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12. doi:10.3389/fendo.2021.706978
7. Gao R, Zhu C, Li H, et al. Dysbiosis Signatures of Gut Microbiota Along the Sequence from Healthy, Young Patients to Those with Overweight and Obesity. *Obesity*. 2018;26(2):351–361.
8. Breton J, Galmiche M, Déchelotte P. Dysbiotic Gut Bacteria in Obesity: An Overview of the Metabolic Mechanisms and Therapeutic Perspectives of Next-Generation Probiotics. *Microorganisms*. 2022;10(2). doi:10.3390/microorganisms10020452
9. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol*. 2021;12. doi:10.3389/fendo.2021.585887
10. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, et al. Narrative review: The role of leptin in human physiology: Emerging clinical applications. *Ann Intern Med*. 2010;152(2):93–100.
11. Kumar R, Mal K, Razaq MK, et al. Association of Leptin With Obesity and Insulin Resistance. *Cureus*. 2020. doi:10.7759/cureus.12178
12. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabol Clin Experimental*. 2015;64(1):24–34.
13. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, et al. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? *Nutrients*. 2019;11(11). doi:10.3390/nu11112704
14. Fernandes Negrís Lima T, Nackeran S, Rakitina E, et al. Association of Leptin with Total and Free Testosterone: Results from the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Androgens*. 2020;1(1):94–100.
15. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, et al. Themed Section: Fat and Vascular Responsiveness Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *British J Pharmacol*. 2012 Feb;165(3):622–32. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01369.x
16. Nieva-Vazquez A, Pérez-Fuentes R, Torres-Rasgado E, et al. Serum resistin levels are associated with adiposity and insulin sensitivity in obese hispanic subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(2):143–148.
17. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, et al. Correlation between Serum Resistin Level and Adiposity in Obese Individuals. *Obes Res*. 2003 Aug;11(8):997–1001.
18. Chen BH, Song Y, Ding EL, et al. Circulating levels of resistin and risk of type 2 diabetes in men and women: Results from two prospective cohorts. *Diabetes Care*. 2009;32(2):329–334.
19. Deb A, Deshmukh B, Ramteke P, et al. Resistin: A journey from metabolism to cancer. *Translational Oncology*. 2021;14(10). doi:10.1016/j.tranon.2021.101178
20. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Intern J Molecular Sci*. 2017;18(6). doi:10.3390/ijms18061321
21. Diep Nguyen T. Adiponectin: Role in physiology and pathophysiology. *Int J Prev Med*. 2020;11(1):136.
22. El-Mesallamy HO, Hamdy NM, Salman TM, et al. Adiponectin and sE-selectin concentrations in relation to inflammation in obese type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *Angiology*. 2012;63(2):96–102.
23. Jaber S Al, Cohen A, D'Souza C, et al. Lipocalin-2: Structure, function, distribution and role in metabolic disorders. *Biomed Pharmacotherapy*. 2021;142. doi:10.1016/j.biopha.2021.112002
24. Huang Y, Yang Z, Ye Z, et al. Lipocalin-2, glucose metabolism and chronic low-grade systemic inflammation in Chinese people. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11. doi:10.1186/1475-2840-11-11
25. Dongre UJ. Adipokines in Insulin Resistance: Current Updates. *Biosci Biotechnol Res Asia*. 2021;18(2):357–366.
26. Dakroub A, A Nasser S, Younis N, et al. Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. *Cells*. 2020;9(11). doi:10.3390/cells9112444
27. Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardio-renal Metabolic Syndrome. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):129–137.
28. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue: Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Investigation*. 1995;95(5):2111–2119.
29. Kras KM, Hausman DB, Martin RJ. Tumor Necrosis Factor-Stimulates Cell Proliferation in Adipose Tissue-Derived Stromal-Vascular Cell Culture: Promotion of Adipose Tissue Expansion by Paracrine Growth Factors. *Obes Res*. 2000 Mar;8(2):186–93. doi:10.1038/oby.2000.20
30. Cawthorn WP, Sethi JK. TNF- $\alpha$  and adipocyte biology. *FEBS Letters*. 2008;582(1):117–131. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.11.051
31. Patsalos O, Dalton B, Leppanen J, et al. Impact of TNF- $\alpha$  inhibitors on body weight and BMI: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2020;11. doi:10.3389/fphar.2020.00481
32. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med China*. 2013;7(1):14–24.
33. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol*. 2013;4(JUN). doi:10.3389/fendo.2013.00071
34. Nicholson T, Church C, Baker DJ, et al. The role of adipokines in skeletal muscle inflammation and insulin sensitivity. *J Inflammation (United Kingdom)*. 2018;15(1). doi:10.1186/s12950-018-0185-8
35. Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. 2022 Sep 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29939616.
36. Fu J, Zhang L, An Y, et al. Association between body mass index and thyroid function in euthyroid chinese adults. *Med Sci Monitor*. 2021;27. doi:10.12659/MSM.930865
37. Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, et al. Thyroid Function and Obesity. *Eur Thyroid J*. 2012;1(3):159–167.
38. Xu R, Huang F, Zhang S, et al. Thyroid function, body mass index, and metabolic risk markers in euthyroid adults: A cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1). doi:10.1186/s12902-019-0383-2
39. Walczak K, Sieminska L. Obesity and thyroid axis. *Inter J Environ Res Public Health*. 2021;18(18). doi:10.3390/ijerph18189434
40. Song RH, Wang B, Yao QM, et al. The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.02349
41. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metabol*. 2016;20(4):554–557.
42. Abraham SB, Rubino D, Sinaii N, et al. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: A cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. *Obesity*. 2013;21(1):E105–E117.
43. van der Valk ES, Savas M, van Rossum EFC. Stress and Obesity: Are There More Susceptible Individuals? *Current obesity reports*. 2018;7(2):193–203.
44. Pirchio R, Graziadio C, Colao A, et al. Metabolic effects of prolactin. *Front Endocrinol*. 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.1015520
45. Holt RIG, Barnett AH, Bailey CJ. Bromocriptine: Old drug, new formulation and new indication. *Diabetes Obesity Metab*. 2010;12(12):1048–1057.
46. Ernst B, Thurnheer M, Schultes B. Basal serum prolactin levels in obesity-unrelated to parameters of the metabolic syndrome and unchanged after massive weight loss. *Obes Surg*. 2009;19(8):1159–1162.
47. Liu J, Wang Q, Zhang L, et al. Increased Prolactin is an Adaptive Response to Protect Against Metabolic Disorders in Obesity. *Endocr Pract*. 2021;27(7):728–735.
48. Liu J, Zhang L, Fu J, et al. Circulating prolactin level is increased in metabolically healthy obesity. *Endocr Connect*. 2021;10(4):484–491.
49. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause. *Menopause*. 2010;17(4):718–726.
50. Saad F, Aversa A, Isidori AM, et al. Testosterone as Potential Effective Therapy in Treatment of Obesity in Men with Testosterone Deficiency: A Review. *Curr Diabetes Rev*. 2012;8(2):131–143. doi:10.2174/157339912799424573
51. Eriksson J, Haring R, Grarup N, et al. Causal relationship between obesity and serum testosterone status in men: A bidirectional mendelian randomization analysis. *PLoS One*. 2017;12(4). doi:10.1371/journal.pone.0176277