

Marek Demissie, Andrzej Milewicz

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

# Zaburzenia hormonalne w otyłości

## Hormonal disturbances in obesity

### STRESZCZENIE

Otyłość można zdefiniować jako stan, w którym dochodzi do zgromadzenia tłuszczu w stopniu zagrażającym zdrowiu. Coraz więcej dowodów potwierdza rolę tkanki tłuszczowej jako narządu endokrynnego, wpływającego na działanie poszczególnych hormonów. Autorzy omawiają najbardziej podstawowe zaburzenia hormonalne, które często towarzyszą otyłości, dodatkowo przyczyniając się do zaburzeń metabolicznych.

**Słowa kluczowe:** otyłość, zaburzenia hormonalne

### ABSTRACT

Obesity may be defined as the state where the accumulation of fat reaches the grade that threatens the health. Increasing number of evidence confirms a role of adipose tissue as a endocrine organ influencing the action of other hormones. Authors discuss most basic hormonal disturbances frequently accompanying obesity, adding and contributing to metabolic disturbances.

**Key words:** obesity, hormonal disturbances

Otyłość można by zdefiniować jako stan, w którym dochodzi do zgromadzenia tłuszczu w stopniu zagrażającym zdrowiu. W krajach uprzemysłowionych stale rośnie częstość otyłości i chorobowości z nią związanej.

Zadaniem komórek tłuszczowych jest gromadzenie energii w postaci triglicerydów w czasie do-

stępności pożywienia i jej uwalnianie w postaci kwasów tłuszczowych w okresie głodu. Tkanka tłuszczowa jest magazynem o praktycznie nieograniczonej pojemności. Różnicowanie i dojrzewanie komórek tłuszczowych to proces wieloetapowy, wymagający, oprócz insuliny, udziału kilku innych czynników. Jeden z tych wczesnych etapów wymaga oddziaływania pochodnych kwasów tłuszczowych z jądrowym receptorem aktywującym proliferację peroksydomów — PPAR- $\gamma$ . Aktywacja tego procesu zwiększa różnicowanie komórek tłuszczowych. Kilka badań klinicznych sugeruje, że defekt genu PPAR $\gamma$  może się wiązać z otyłością [1].

Zmiany sekrecji hormonów spowodowane dojrzewaniem, reprodukcją i starzeniem się organizmu mają wpływ na masę ciała. Masa ciała w okresie wczesnego dzieciństwa i młodości jest prognostykiem masy ciała w okresie dorosłości. Mimo że otyłość w dzieciństwie i młodości jest ważnym problemem, to jednak większość osób tyje dopiero w późniejszym okresie życia [2].

Większość kobiet przybiera na wadze po powstaniu. W wywiadzie wielu otyłych kobiet istotne znaczenie ma ciąża. Przeciętnie tyją one 2–3 kg, a w wyjątkowych przypadkach nawet 50 kg. Nadwaga często wzrasta po kolejnych porodach [3]. U niektórych kobiet wpływ na wzrost masy ciała mogą mieć doustne środki antykoncepcyjne, chociaż znaczenie tego zjawiska zmniejsza się w związku ze stosowaniem nowszych preparatów zawierających stosunkowo małe dawki hormonów. Jedno z badań oceniających masę ciała przed i po 6 cyklach pobierania 30 mg etylenoestradiolu i 75 mg gestodenu wykazało, że wyjściowy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), odsetek tłuszczu i wody oraz wskaźnik talia/biodra (WHR, *waist/hip ratio*) nie zmieniały się znacząco [3]. Średnio kobiety te przybrały 0,5 kg, co było jednak przejawem zwiększenia odsetka tłuszczu, nie wody. W okresie po menopauzie spadek stężenia krążących estrogenów zmienia biologię komór-

Adres do korespondencji: Marek Demissie  
Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii  
Akademii Medycznej we Wrocławiu, ul. Wybrzeże L. Pasteura 4,  
50-326 Wrocław, tel./faks 784 25 52;  
e-mail: demissie@doctor.com

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 3, 207–209

Copyright © 2003 Via Medica

Nadesłano: 24.01.03      Przyjęto do druku: 31.03.03

rek tłuszczowych, co powoduje wzmożone odkładanie się tłuszczu w obszarze brzuszny [4]. Zwiększenie depozytu tłuszczu wisceralnego (oceniane klinicznie na podstawie obwodu talii albo WHR) jest ważnym czynnikiem określającym ryzyko choroby układu sercowo-naczyniowego. Terapia substytucyjna estrogenami może ograniczać redystrybucję tłuszczu, choć jej nie zapobiega [4].

Również u wielu mężczyzn przejście z aktywnego stylu życia w młodości do bardziej siedzącego w okresie dojrzałym wiąże się ze wzrostem masy ciała. Wzrost masy ciała ma miejsce przez lata dorosłe aż do 5.–6. dekad życia, gdy zaczyna spadać.

Coraz więcej dowodów potwierdza rolę tkanki tłuszczowej jako narządu endokrynnego, wpływającego na działanie poszczególnych hormonów. Zaburzenia hormonalne dodatkowo przyczyniają się do zaburzeń metabolicznych, które często towarzyszą otyłości.

### **Hormony produkowane w tkance tłuszczowej**

Leptyna to cytokina produkowana prawie wyłącznie w tkance tłuszczowej w proporcji do masy tłuszczu, która ma silne działanie hamujące pobór pokarmu. Jest najlepiej poznanym afferentnym sygnałem komórek tłuszczowych wpływającym na ośrodkowy regulator poboru pokarmu, wywołując plejotropową odpowiedź obejmującą kontrolę masy ciała i wydatek energetyczny. Produkcja leptyny jest stymulowana przez insulinę i glukokortykoidy, hamowana zaś przez stymulację adrenergiczną [5].

Odkrycie leptyny zwiększyło zainteresowanie innymi cząstkami sygnalizacyjnymi produkowanymi w tkance tłuszczowej, z których najważniejsze to: adiponektyna, TNF- $\alpha$ , rezystyna, interleukina 6 (Il-6) czy inhibitor aktywatora plazminogenu. Wiele z tych cytokin i hormonów jest potencjalnymi regulatorami homeostazy glukozy, choć ich właściwości biologiczne znacznie się różnią. Leptyna, adiponektyna i rezystyna występują głównie w tkance tłuszczowej, natomiast TNF- $\alpha$  i Il-6 licznie występują również w makrofagach i limfocytach. Stężenia leptyny, TNF- $\alpha$ , Il-6 i rezystyny są podwyższone w otyłości, podczas gdy adiponektyny obniżone. Ponadto, TNF- $\alpha$  i rezystyna prawdopodobnie upośledzają tolerancję glukozy, a leptyna i adiponektyna mają w sumie działanie hipoglikemizujące [6].

### **Insulina**

Insulina odgrywa kluczową rolę w rozwoju otyłości. Jest ważnym czynnikiem aktywującym lipogenezę w komórkach tłuszczowych, ponadto hamuje

lipolizę i jest zaangażowana w różnicowanie komórek tłuszczowych. Stosowanie insuliny albo leków zwiększających wrażliwość na insulinę w terapii cukrzycy prowadzi do zwiększenia masy tłuszczu, w porównaniu z innymi sposobami leczenia cukrzycy. Otyłość charakteryzuje się podwyższonymi stężeniami insuliny na czczo i nadmierną odpowiedzią w teście doustnego obciążenia glukozą. Wykazano, że zwiększaniu się otyłości brzusznej towarzyszy stopniowy wzrost odpowiedzi ze strony glukozy i insuliny po obciążeniu glukozą [7].

### **Hormony kory nadnerczy**

Osoby otyłe charakteryzują się prawidłowymi stężeniami krążącego kortyzolu, prawidłowym rytmem dobowym i prawidłowym wydalaniem dobowym wolnego kortyzolu. Jednak występuje u nich przyspieszona degradacja kortyzolu, która jest kompensowana przez jego zwiększoną produkcję [8]. Prawdopodobnie zwiększenie klirensu kortyzolu jest wtórne do zmniejszenia stężenia globuliny wiążącej kortyzol. Wskazywano również na umiarkowanie podwyższone stężenia kortykotropiny (ACTH) w otyłości, które miałyby wyjaśnić zwiększoną produkcję kortyzolu. Kortyzol ma wpływ na gromadzenie tłuszczu i jego mobilizację, hamuje antylipolityczne działanie insuliny w ludzkich adipocytach i to zjawisko może być szczególnie nasilone w trzewnej tkance tłuszczowej [9]. Ma również działanie przyzwalające na uwalnianie lipidów w odpowiedzi na katecholaminy. Podskórna tkanka tłuszczowa wykazuje większą ekspresję lipazy LPL indukowanej przez kortyzol i większą gęstość receptora glukokortykoidowego niż tkanka podskórna pochodząca z obszaru udowego. To może wyjaśniać obserwowany czynnościowy hiperkortyzolizm wiążący się z otyłością brzuszna. Otyłość wykazuje pewną analogię z zespołem Cushinga, ponieważ oba stany charakteryzują się hiperkortyzolemią i nadmiernym gromadzeniem tłuszczu wisceralnego z podobną kolejnością występowania zmian patofizjologicznych — zwiększenie stężenia kortyzolu prowadzi do niewrażliwości na insulinę i nietolerancji glukozy, zwiększonej glukoneogenezy wątrobowej, zmniejszonego wychwyty wątrobowego insuliny i rozwoju oporności na insulinę w mięśniach szkieletowych.

Podobnie zwiększony obwodowy klirens prowadzi do zwiększenia nadnerczowej produkcji androgenów. Wydalane z moczem 17-ketosteroidy (17-KS- są miarą różnych metabolitów androgenów) są podwyższone w otyłości [10]. Te zmiany w produkcji androgenów nadnerczowych mogą być przejawem kompensacji ich zwiększonego klirensu me-

tabolicznego, choć wynikają również z zaburzeń dynamiki kory nadnerczy.

U zdrowych kobiet, będących w okresie pomenopauzalnym, stężenia androgenów nadnerczowych odwrotnie korelowały ze stężeniami glukozy na czczo. Istnieją również dowody nadmiernej odpowiedzi ze strony androgenów nadnerczowych na ACTH oraz zaburzenia dotyczące samej steroidogenezy nadnerczowej. Obserwowano także zwiększenie obrotu dehydroepiandrosteronu (DHEA) u otyłych kobiet. Istniała również znacząca korelacja między otyłością brzuszną i klirensiem DHEA oraz androstendionu, która sugeruje, że działanie androgenne DHEA może wpływać na dystrybucję tłuszczu [11]. Zatem DHEA może się przyczyniać do gromadzenia tkanki tłuszczowej w obszarze trzewnym, a w konsekwencji do hiperinsulinemii i hiperglikemii.

### Hormony płciowe

W okresie pokwitania steroidy gonadalne powodują zmianę stosunku tłuszczowej do beztłuszczowej masy ciała u chłopców i dziewczynek. Testosteron zwiększa beztłuszczową masę ciała, zaś estrogeny ją zmniejszają. Istnieje zatem znacząca różnica między kobietami a mężczyznami dotycząca wpływu hormonów płciowych na czynność tkanki tłuszczowej.

Mężczyźni z nadmiarem tłuszczu trzewnego często cechują się relatywnie niskimi stężeniami testosteronu i obniżonymi stężeniami globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*) [12]. Leczenie testosteronem otyłych mężczyzn powoduje zmniejszenie otyłości brzusznej oraz poprawę wrażliwości na insulinę i tolerancji glukozy. Suplementacja testosteronu powodowała ponadto zmniejszenie wychwytu lipidów i zwiększenie uwalniania kwasów tłuszczowych w tkance tłuszczowej. U mężczyzn w procesie starzenia spadkowi stężenia testosteronu towarzyszy również wzrost ilości tłuszczu wisceralnego, całkowitego oraz zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała.

Otyłe kobiety charakteryzują się obniżonymi stężeniami krążącej SHBG i w rezultacie zwiększoną frakcją krążącego estradiolu. U otyłych kobiet po menopauzie; stężenia estronu i estradiolu korelują ze stopniem otyłości i masą tłuszczu [13]. Istnieje również związek między masą ciała a nasileniem konwersji testosteronu do estradiolu [14]; 17- $\beta$ -estradiol zmniejsza gęstość receptora androgenowego, u kobiet po owarektomii dochodzi do zwiększenia depozytu tłuszczu wisceralnego. Podobny rodzaj zależności obserwuje się u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCO).

Bardziej centralne gromadzenie tłuszczu u kobiet po menopauzie może być spowodowane utratą ochronnego wpływu estrogenów przed działaniem androgenów [15]. Interesujące jest, że kobiety z hiperandrogenizmem charakteryzują się męskim typem rozmieszczenia tkanki tłuszczowej [15].

### Hormon wzrostu

Hormon wzrostu jest ważnym regulatorem masy ciała w ciągu całego życia. Zarówno u dorosłych, jak i u dzieci z niedoborem hormonu wzrostu dochodzi do zwiększenia ilości tłuszczu podskórnego. U dorosłych osób z niedoborem hormonu wzrostu tłuszcz odkłada się głównie w obszarze tułowia. U pacjentów z hipopituitarizmem leczenie hormonem wzrostu powoduje zmniejszenie ilości tłuszczu wisceralnego [16].

### PIŚMIENNICTWO

1. Ristow M., Muller-Wieland D., Pfeiffer A.: Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 953–959.
2. Bray G.A.: Contemporary Diagnosis and Management of Obesity. Handbooks in Health Care Co., Newtown, Pa 1998.
3. Reubinoff B.E., Grubstein A., Meirou D., Berry E., Schenker J.G., Brzezinski A.: Effects of low-dose estrogen oral contraceptives on weight, body composition, and fat distribution in young women. *Fertil Steril.* 1995; 63: 516–521.
4. Milewicz A., Tworowska U., Demissie M.: Menopausal obesity — myth or fact? *Climacteric* 2001; 4: 273–283.
5. Auwerx J., Staels B.: *Leptin Lancet* 1998; 351: 737–742.
6. Stepan C.M., Lazar M.A.: Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol. Metab.* 2002; 13: 18–23.
7. Kolterman O.G., Insel J., Sackow M., Olefsky M.: Mechanism of insulin resistance in human obesity. *J. Clin. Invest.* 1980; 65: 1272–1284.
8. Migeon C.J., Green O.C., Eckert J.P.: Study of adrenocortical function in obesity. *Metabolism* 1963; 12: 718–730.
9. Cigolini M., Smith U.: Studies on the insulin — antagonistic effect of glucocorticoids. *Metabolism* 1979; 28: 502–510.
10. Simkin V.: Urinary 17-ketosteroid and 17-ketogenic steroid excretion in obese patients. *N. Engl. J. Med.* 1961; 264: 974–977.
11. Kurtz B.R., Givens J.R., Kominder S.: Maintenance of normal circulating levels of androstendione and dehydroepiandrosterone in simple obesity despite increased metabolic clearance rates. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 64: 1261–1267.
12. Bjorntorp P.: The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int. J. Obes.* 1996; 20: 291–302.
13. Meldrum D.R., Davidson B.J., Tatrjn L.V., Judd H.L.: Changes in circulating steroids with aging in post-menopausal women. *Obstet. Gynecol.* 1981; 57: 624–628.
14. Longcope C., Baker R., Johnston C.C.: Androgen and estrogen metabolism: relationship to obesity. *Metabolism* 1986; 35: 235–237.
15. Haffner S.M., Katz M.S., Stern M.P., Dunn J.F.: The relationship of sex hormones to hyperinsulinaemia and hyperglycaemia. *Metabolism* 1988; 37: 683–688.
16. Bengtsson B.A., Lonn L.: Treatment of adults with growth hormone deficiency with recombinant human GH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 78: 960–967.