

**Piotr Fichna,
Bogda Skowrońska**

Klinika Endokrynologii i Diabetologii
Wieków Rozwojowych,
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Otyłość u dzieci i młodzieży a zaburzenia prokreacji wieku dojrzałego — spojrzenie pediatry

**Childhood and adolescent obesity and procreative
disorders in adulthood — pediatrician's point of view**

STRESZCZENIE

Otyłość u dzieci i młodzieży jest epidemicznie narastającym problemem, który nie pozostaje w przedziale wieku rozwojowego, ale przenosi i nasila wszystkie swoje niekorzystne następstwa w wiek dojrzały. Zestawiono relacje, jakie zachodzą między otyłością u dzieci i młodzieży w czasie wczesnego dzieciństwa i dojrzewania a występowaniem zaburzeń czynnościowych układu płciowego u dorosłych. U płci żeńskiej najlepiej opisanym i najczęściej przytaczanym problemem są hiperandrogenizacja i zespół policystycznych jajników, które ujawniają swoje zwiastuny już u dziewczynek, często wraz z otyłością. Ponadto, okazuje się, że zaburzenia hormonalne cyklu miesięcznego w przebiegu otyłości nie tylko kojarzą się z nadmiarem androgenów i PCOS, a także mogą prowadzić do upośledzenia możliwości prokreacyjnych. Chłopcy i mężczyźni również ujawniają bądź nasilają wraz z otyłością zaburzenia dotyczące układu płciowego. Już w okresie prepubertalnym można stwierdzić potencjalnie niekorzystny wpływ otyłości na zewnętrzne narządy płciowe. W czasie zaawansowania dojrzewania płciowego zwiększa się w otyłości ryzyko steato- i/lub ginekomastii, a w wieku dojrzałym może wystąpić hipogonadyzm hipogonadotropowy z negatywnymi konsekwencjami dla płodności męskiej (zaburzenie erekcji, pogorszenie składu i jakości nasienia). Ponadto należy pamiętać o podwyższeniu, wraz z otyłością, ryzyka rozwoju nowotworów dotyczących także układu płciowego, zarówno u kobiet, jaki i u mężczyzn. Jak najwcześniejsze zapobieganie i leczenie otyłości już u dzieci daje szanse na ograniczenie jej niekorzystnego wpływu na dojrzewanie i na funkcje płciowe w wieku dojrzałym. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 1, 46–54)

słowa kluczowe: otyłość, dojrzewanie, gonadotropiny, steroidy płciowe, płodność

ABSTRACT

An obesity of children and adolescents is the problem growing by epidemic manner, which is tracking and exacerbating all pathological consequences into the adulthood. The review

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Piotr Fichna
Klinika Endokrynologii i Diabetologii
Wieków Rozwojowych,
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60–572 Poznań
tel. (61) 604 464 505, 618 491 420
faks: 618 480 291
e-mail: pfichna@ump.edu.pl

gathered relations which are between obesity in early childhood and/or at puberty and disorders of sexual function in adults. The best described and frequently remembered problems in females are hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome (PCOS). They reveal preliminary symptoms in girls, especially with their obesity appearance. Moreover, they are not only disorders limiting procreative possibilities in obese girls and women, but menstrual cycle irregularities without hyperandrogenemia are important too. Boys and men are also affected by obesity which can evoke and/or exacerbate sexual disorders. The obesity has noxious influence even in prepubertal boys, what is visible as pseudo-micropenis and abdominal fatty fold covering the upper part of scrotum. Steatomastia and gynecomastia appear frequently as features concomitant to obesity in course of puberty. Adult obese men may develop hypogonadotropic hypogonadism with further effects on male fertility due to erectile dysfunction and because the decreased sperm quality. At last, it should be mentioned, that there is an increased risk of cancer development in different parts of sexual system in both genders, when obesity is coexistent. The harmful influence of obesity on adult sexual functions in both genders can be prevented in childhood and adolescent period by preserving or restoring proper body mass. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, vol. 1, no 1, 46–54)

key words: obesity, puberty, gonadotropins, sex steroids, fertility

WCZESNY I PRZEPKOLENIOWY WPŁYW OTYŁOŚCI NA ZDROWIE

Otyłość w swoim rozwoju jest uwarunkowana genetycznie oraz charakteryzuje się bardzo silnymi zależnościami środowiskowymi. Nie powstaje raptownie, ale rozwija się z indywidualną dynamiką w ciągu różnych przedziałów życia. Jakie fragmenty tego procesu obserwuje pediatra? Są to te, które przypadają na zakończenie okresu płodowego — czas noworodkowy oraz rozwój niemowlęcy, wczesnego i późniejszego dzieciństwa, a także czas dojrzewania i młodzieńczy (dojrzewanie dokonane, jednak wiek nadal bardzo młody). **Właściwe dla otyłości zaburzenia metaboliczne i hormonalne, które kształtowały się wcześniej, są przenoszone w okresie rozwojowym życia z etapu na etap oraz kontynuowane i z reguły nasilane w dalszym życiu dojrzałego organizmu.** Powstają pytania o to, jak najwcześniej rozpoznawać te nieprawidłowości, jak zatrzymywać ich postęp i jak odwracać ich

szkodliwe następstwa? Czy zatrzymanie oraz odwrócenie otyłościowej patologii jest możliwe i kiedy szanse na taki efekt są największe? Zwykle problemy te są widoczne, kiedy w organizmie dotkniętym chorobą spozstrzega się już bardzo zaawansowane jej następstwa i kiedy niestety wytworzyła się już inna, patologiczna równowaga, którą trudno przywraca się do normy. Charakterystyczne jest zestawienie cech otyłości właściwych dla dzieci i młodzieży, jakie można spotkać w niektórych publikacjach [1], które uwzględniają **występowanie przedwczesnego pubarche, ujawnienie lub zaostrenie otyłości w czasie adrenarche, rozwój hirsutyizmu i zespołu policystycznych jajników (PCOS, polycystic ovary syndrome) w czasie dojrzewania oraz występowanie steatomastii i ginekomastii wraz z otyłością.** Znamiennym jest, że w tym samym opracowaniu porównawczo zestawiono cechy typowe dla otyłości osób dorosłych, wśród których wymieniono oznaki skórne (*acanthosis nigri-*

▶▶ Właściwe dla otyłości zaburzenia metaboliczne i hormonalne są przenoszone w okresie rozwojowym życia z etapu na etap ◀◀

►► Otyłość u dzieci wkraczających w dojrzewanie wiąże się z możliwością zaburzeń tego etapu rozwoju ◀◀

cans, rozstępy), cechy antropometryczne i zaburzenia metaboliczne właściwe także dla otyłości wieku rozwojowego. Doświadczenia zebrane z obserwacji następstw otyłości u osób dorosłych należy wykorzystać do poszukiwania początków tych zaburzeń u dzieci oraz poprzez profilaktykę i/lub wczesną terapię hamować postęp patologii. Niewątpliwie obszar dla takiego działania mieści się w gestii pediatrów, zwłaszcza wobec rozszerzającej się epidemii otyłości u dzieci, co już od wielu lat obserwuje się także w krajach europejskich [2]. Czy rozwój otyłości lub ujawnienie jej predyspozycji w najwcześniejszym dzieciństwie mogą wpływać na sprawność dojrzałego organizmu? Nie tylko szybkie zwiększanie masy ciała w okresie niemowlęcym [3, 4], ale nawet pewne cechy matek jeszcze z czasu ich dojrzewania oraz późniejsze, z czasu ciąży, wpływają na dalszy rozwój dzieci, a później na stan ich zdrowia w wieku dorosłym [5]. Okazuje się, że **pewne predyspozycje są przenoszone przez pokolenia na potomstwo i to nie tylko ze względu na determinację genetyczną, ale także poprzez efekty epigenetyczne oraz wpływ środowiska kształtującego w interakcji z genotypem ostateczny efekt fenotypowy, jakim jest stan zdrowia lub choroby, na przykład otyłość i jej następstwa** [6, 7], w tym sprawność prokreacyjna [8].

OTYŁOŚĆ A DOJRZEWANIE — RÓŻNICE PŁCIOWE

Już u dzieci w wieku prepubertalnym obserwuje się różnice płciowe w patologicznych zjawiskach związanych z otyłością [9]. Okazuje się, że markery zaburzeń metabolicznych u dzieci obu płci w wieku 5–8 lat paradoksalnie ulegają pewnej poprawie (wrażliwość na insulinę, hemoglobina glikowana, cholesterol frakcji HDL, triglicerydy), mimo dalszego narastania otyłości [przyjęto wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) i/lub pochodne tego wskaźnika jako miarę] oraz zwiększania glikemii na czczo.

Z drugiej strony **u dziewczynek obserwuje się większe stężenia triglicerydów i cholesterolu frakcji HDL, a mniejsze stężenie białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*) w porównaniu z chłopcami, co przypisuje się insulinooporności odmiennie manifestowanej zależnie od płci dzieci.**

Otyłość u dzieci wkraczających w dojrzewanie wiąże się z możliwością zaburzeń tego etapu rozwoju. Wyniki obserwacji wskazują na skłonność dziewcząt z otyłością do przyspieszenia początku dojrzewania [10], a u chłopców do jego opóźnienia, chociaż w przypadku chłopców nie ma pełnej zgodności [11]. Nie można poprzestać na tak ogólnym widzeniu tego zjawiska, gdyż relacje otyłości i osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej są bardziej skomplikowane. Taka jest rzadko występująca, genetycznie uwarunkowana **dysfunkcja receptora leptyny** [12], **kiedy u chorych stwierdza się bardzo wczesnie rozpoczynającą się w dzieciństwie i szybko postępującą otyłość, zaburzenia immunologiczne oraz opóźnione dojrzewanie spowodowane hipogonadyzmem hipogonadotropowym.** Jednocześnie stężenia leptyny we krwi badanych chorych nie są na tyle wysokie, aby sugerować ten rodzaj zaburzenia i kierować diagnostykę w stronę defektu receptora. Jest to jednak bardzo dobry przykład, który wskazuje, jak ważne jest ośrodkowe działanie tej właśnie adipokiny w zakresie regulacji czynności dokrewnej układu płciowego. Opisy tego problemu, opierające się na rozległej analizie piśmiennictwa zarówno eksperymentalnego, jak i klinicznego, wskazują [13], że znany u ludzi sekularny trend przyspieszający początek dojrzewania współwystępuje z przyspieszeniem rozwoju somatycznego i narastaniem otyłości w relacji wskazującej na pierwotne zmiany masy ciała, a wtórnie do nich wcześniejsze dojrzewanie. Wiek *menarche*, początek rozwoju piersi i pojawiania się owłosienia łonowego spostrzegane w odniesieniu do

BMI mogłyby być niejako surogatem oceny zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie. Natomiast **leptyna ma raczej znaczenie przyczynające dla początku dojrzewania, a nie bezpośrednio je indukujące**. Celowość tego zjawiska tłumaczy się potrzebą zapewnienia w organizmie dziewczynki odpowiedniego depozytu energetycznego — tłuszczowego, zanim zostanie uaktywniona hormonalna oś reprodukcyjna, co ma zabezpieczać w czasie przyszłej ciąży ją jako matkę i jej dziecko.

Wyniki innych badań [14] wskazują, że **fenomen wczesnego dojrzewania promowany otyłością u dziewcząt (ale niewystępujący u chłopców) można zawęzić do wpływu jej centralnej postaci (ocenianej np. obwodem talii)**. Co więcej prognozuje on utrzymanie się otyłości także po zakończeniu dojrzewania, zwłaszcza, jeżeli pokwitanie rozpoczęło się wcześniej. Może to być zwiastunem dalszego utrzymywania i/lub pogłębiania zależności osi adipo-insularnej oraz podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej u dziewcząt, potem też u kobiet dojrzałych w sposób powodujący nieprawidłową funkcję jajników. **Hiperandrogenemię u dziewcząt w okresie pokwitania traktuje się jako wczesny marker PCOS występującego w wieku dorosłym** [15]. Okazuje się, że BMI, insulinemia i stężenie hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) dziewcząt otyłych korelują dodatkowo z całkowitym stężeniem testosteronu i jego frakcją wolną oraz z siarczanem dehydroepiandrosteronu (DHEAS, *dehydroepiandrosterone sulfate*) we krwi. Wskaźnik masy ciała analizowany odrębnie koreluje negatywnie z obecnością SHBG w krążeniu. Wyniki przytoczonych badań potwierdziły relację między BMI a hiperandrogenemią, także po korekcie badanych wartości względem wieku, stadium Tannera, insulinemii i stężenia LH. Wyniki innych badań **potwierdzają również wpływ masy ciała na stężenia androgenów u otyłych dzieci, jednak chłopcy nie podlegają takim efektom jak dziewczynki — nie znaleziono różnic między szczupłymi**

mi a otyłymi chłopcami i zmniejszenie masy ciała nie ogranicza u nich stężeń testosteronu ani DHEA-S, jak u dziewcząt [16]. Wydaje się, że różnice te są uwarunkowane inną regulacją podwzgórzowo-przysadkową, jaką w zakresie pulsacyjności wydzielania gonadotropin obserwuje się u odmiennych płci.

Oceniono również zmiany wydzielania LH, jakie występują **u dziewcząt otyłych i szczupłych** wraz z postępowaniem dojrzewania [17]. Wykazano, że **w czasie przedpokwitaniowym i na początku tego procesu (Tanner 1 i 2) wydzielanie hormonu luteinizującego w otyłości jest ograniczone w zakresie amplitudy oraz częstości pulsów i nie zauważa się zmian jego sekrecji nocnej, podczas gdy u dziewcząt szczupłych w tym samym okresie rozwojowym te parametry są większe**. Natomiast w kolejnych stadiach dojrzewania **u dziewcząt otyłych, mimo że nadal występuje u nich niższa amplituda sekrecji LH, zwiększa się jednak u nich częstość pulsów, co łączy się z następnym rozwojem hiperandrogenemii**. Obserwacje te są zbieżne z innymi doniesieniami dotyczącymi otyłości u dojrzewających dziewcząt [18, 19], a razem sugerują rodzaj supresji piętra podwzgórzowo-przysadkowego, która współistnieje z hiperinsulinemią i wiąże się z nadmiarem androgenów, jednak z drugiej strony, nadal nie tłumaczy to wczesnego początku pokwitania.

Tkanka tłuszczowa modyfikuje wrażliwość na insulinę oraz wpływa na metabolizm innych narządów poprzez wydzielane adipocytkiny, dlatego nie tylko wspomnianą wyżej leptynę uwzględnia się w relacjach z układem płciowym w okresie dojrzewania i w wieku dojrzałym. Okazuje się, że **adiponektyna, którą ocenia się w przebiegu rozwoju, w tym dojrzewania płciowego, ujawnia zmienność stężeń we krwi zależną nie tylko od szczupłości bądź otyłości, ale także uwarunkowaną płcią i stężeniami androgenów** [20–22]. U szczupłych, zdrowych chłopców stężenia adiponektyny stopniowo się obniżają wraz z postępowaniem dojrzewania oraz pod-

►► Hiperandrogenemię u dziewcząt w okresie pokwitania traktuje się jako wczesny marker PCOS występującego w wieku dorosłym ◀◀

wyższaniem stężeń DHEA-S i testosteronu we krwi, co ostatecznie prowadzi do niższych stężeń adiponektyny w porównaniu z dziewczętami (takie zróżnicowanie obserwuje się także u dorosłych). Stadium dojrzewania okazało się najsilniejszym i niezależnym wskaźnikiem spodziewanej adiponektyne-mii. Z drugiej strony, u dzieci i młodzieży z otyłością stężenie adiponektyny było obniżone w porównaniu ze szczupłymi rówieśnikami i to w ścisłej relacji do wrażliwości na insulinę oraz do wykrywanych parametrów właściwych dla zespołu metabolicznego.

ZABURZENIA CYKLU, ZESPÓŁ POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW A OTYŁOŚĆ U DZIEWCZĄT I KOBIET

Przywołane wyżej opisy relacji otyłości i hiperandrogenemii oraz zaburzenia w zakresie wydzielania LH i SHBG, a także ich powiązania z insulinoopornością, podobnie jak inne prace [23], wskazują na silne związki otyłości i PCOS już w okresie dojrzewania. Chociaż trudno odnaleźć publikacje na temat adiponektyne-mii u dziewcząt w relacji do ich otyłości i dojrzewania równocześnie, to jednak przeprowadzono wiele badań wskazujących na występowanie PCOS oraz zmienionych stężeń adiponektyny u kobiet. W metaanalizie obejmującej 16 publikacji opisano obniżoną adiponektyne-mię niezależnie od tego, czy kobiety z PCOS były szczupłe, czy otyłe [24]. Niemniej jednak potwierdzono związek tego efektu z współwystępowaniem insulinooporności, chociaż nie stwierdzono go w odniesieniu do zwiększonych stężeń testosteronu. Autorzy sugerują istotną wartość oceny całkowitej adiponektyne-mii jako markera ostrości zaburzeń w PCOS (znana szczególnie rola formy wielkocząsteczkowej tego hormonu nie jest pewna ze względu na ograniczoną liczbę danych).

Z przytoczonymi obserwacjami na temat adiponektyne-mii bardzo dobrze korespondują dane dotyczące zmienności stężeń innego hormonu tkanki tłuszczowej — wisfa-

tiny [25]. W badaniach przeprowadzonych u: a) kobiet szczupłych z PCOS, b) u kobiet z nadwagą lub otyłością bez PCOS oraz bez hiperandrogenemii i z normalną owulacją, a także u c) kobiet zdrowych szczupłych wykazano, że hormon ten występuje w niższym stężeniu u kobiet bez nadmiaru masy ciała i zdrowych w porównaniu zarówno ze szczupłymi z PCOS, jak i z otyłymi bez PCOS. Podobnie przedstawiała się proporcja — wisfatyna:insulina, chociaż obserwuje się wyższe stężenie wisfatyny u kobiet szczupłych z PCOS w porównaniu z kobietami otyłymi (tu zachodzi matematyczny efekt hiperinsulinemii w mianowniku) bez PCOS. Ponadto wisfatyna pozytywnie koreluje ze stężeniami LH i androgenów oraz negatywnie z SHBG. W grupach kontrolnych stężenia wisfatyny korelowały z parametrami antropometrycznymi typowymi dla nadmiaru tkanki tłuszczowej. **W danych tych podwyższone stężenia wisfatyny wiążą się z PCOS, chociaż nie wyjaśnia się mechanizmu tej relacji, czy jest on przyczynowo-skutkowy, czy też tylko koincydentalny.** Podobnie przedstawiają się wyniki badań adiponektyne-mii — nie stwierdzono bezpośredniego udziału w patogenezie PCOS.

Nie zawsze stwierdza się u kobiet cechy PCOS lub hiperandrogenemię, jednak **z otyłością kojarzą się nieprawidłowości, które wiążą się z pogorszoną możliwością prokreacji [26], gdyż częściej występują nieregularności cyklu miesięcznego, brak owulacji, poronienia, okołourodzeniowe problemy dotyczące potomstwa. Zmniejszenie masy ciała wpływa na ograniczenie tych zjawisk.** Istnieje wiele danych na temat nierównowagi hormonalnej, która może być przyczyną takich negatywnych następstw dla płodności. Wśród nich stwierdza się zmniejszone wydzielanie LH oraz progesteronu (efekt dotyczący fazy lutealnej) u kobiet otyłych bez PCOS w porównaniu z kobietami z prawidłową masą ciała [27]. Również we wczesnej fazie folikularnej stwierdza się zaburze-

▶▶ Z otyłością kojarzą się nieprawidłowości, które wiążą się z pogorszoną możliwością prokreacji ◀◀

nia u kobiet otyłych bez hiperandrogenizacji, ponieważ występują u nich zmniejszone stężenia FSH, LH, inhibiny B i estradiolu korelujących z masą ciała, a niezależnych od wieku, działania insuliny lub innych hormonów [28]. **Wobec obserwacji wielokrotnie potwierdzanych w różnych publikacjach [29, 30], które wskazują na kontynuację otyłości od wieku dziecięcego po wiek dorosły wraz z jej następstwami, należy rozpatrywać niekorzystne jej efekty dla płodności kobiet w sposób poszukujący przyczyn także w czasach ich dzieciństwa. Ponadto, zmniejszenie masy ciała powinno następować u dziewczynek jeszcze w wieku przedpokwitaniowym.** Jeżeli w tym wieku występowały u nich nadwaga lub otyłość, to ich ryzyko pozostania otyłymi po 30 latach jest ponad 7 razy większe, niż wtedy, gdy tej wczesnej otyłości nie było.

OTYŁOŚĆ U CHŁOPCÓW I PROKREACJA U MĘŻCZYŹN

U chłopców z otyłością często występuje spóźnienie dojrzewania płciowego, a w innych przypadkach steato- i/lub ginekomaestia. Ginekomaстиę stwierdza się także u chłopców szczupłych szybko dojrzewających, jednak przy współistniejącej otyłości może być rzadziej wykrywana ze względu na nadmiernie rozwiniętą komponentę tłuszczową piersi. **Ponadto, lokalnie występująca w nadmiarze tkanka tłuszczowa może efektywniej prowadzić proces aromatyzacji androgenów i zwiększać obecność estrogenów wpływających na gruczoł piersiowy.** Również często współistniejące z otyłością niealkoholowe stłuszczenie wątroby może pogarszać metabolizm i następnie wydalanie steroidów z organizmu, co dodatkowo sprzyja nierównowadze hormonalnej. **Innym problemem pojawiającym się u chłopców z otyłością jest pseudomikropenis.** Stan ten objawia się nadmiarem tkanki tłuszczowej podbrzusza, który pogrąża nasadę prącia głęboko w obrębie tkanki podskórnej, a także rozprzestrzenia się w obszar górnej części mosz-

ny. Powoduje to, że powrózki nasienne z ich systemem naczyń w znacznej mierze nie przebiegają swobodnie w worku mosznowym, ale ściśle przylegają do otaczających je tkanek powłok podbrzusza, co utrudnia właściwą dla jąder kontrolę ciepłoty. Przytoczone tu odstępstwa od normalnego rozwoju chłopców obok wskazanych zaburzeń fizjologicznych wiążą się także z bardzo obciążającym ładunkiem emocjonalnym, psychicznym w wieku dojrzewania i w wieku dorosłym, a dotyczącym ich płciowości.

Istnieją przesłanki wskazujące na pogorszenie parametrów oceny nasienia (objętość, liczba i ruchliwość plemników) u mężczyzn, których matki były otyłe w ciąży. Występuje u nich obniżone stężenie inhibiny B, FSH oraz testosteronu skorelowane z BMI matek [8]. Zjawisko to, obserwowane także przez innych badaczy [31], tłumaczy się między innymi następstwem pogorszenia funkcji lub zmniejszenia liczby komórek Sertoliego u młodych mężczyzn w przebiegu otyłości, co może się ujawniać już podczas dojrzewania, a wpływać na ich płodność.

Zaburzenia erekcji występują ponad 2-krotnie częściej u mężczyzn z otyłością niż u mężczyzn z prawidłową masą ciała. Częściowo zależą one od zaburzeń hormonalnych objawiających się hiperestrogenizmem oraz hipoandrogenizmem hipogonadotropowym. Skalę hiperestrogenizmu nie zawsze można uchwycić w oznaczeniach steroidów we krwi. Znaczenie ma lokalnie zwiększone stężenie estrogenów, na przykład w podwzgórzku, dzięki wzmożonej aktywności aromatazy w otyłości, co powoduje hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej i w efekcie obniżone stężenia androgenów [32].

OTYŁOŚĆ I RYZYKO NOWOTWORÓW UKŁADU PŁCIOWEGO

Wśród informacji łączących czas dojrzewania z równowagą hormonalną u dorosłych kobiet znajdują się także takie, które wskazują na współwystępowanie wczesnego *me-*

►► Zaburzenia erekcji występują ponad 2-krotnie częściej u mężczyzn z otyłością niż u mężczyzn z prawidłową masą ciała ◀◀

narचे z otyłością w wieku dojrzałym oraz z większymi stężeniami estradiolu w przebiegu cyklu miesięcznego [33]. Wskazuje to na trwającą prawdopodobnie od okresu rozwojowego inną równowagę w metabolizmie steroidów niż u osób szczupłych. Na przykładzie tym ujawnia się rola tkanki tłuszczowej w tym procesie. Znane są jej zdolności do aromatyzacji androgenów do estrogenów, co może przejawiać się w jeszcze inny sposób w przypadkach ginekomastii okresu dojrzewania, chociaż nie jest ona typowa jedynie dla osób otyłych, ale występuje także u szczupłych chłopców. Zagadnienie patogenezy ginekomastii jest złożone, gdyż wiele czynników może za nie odpowiadać, jednak **znana jest ekspresja aromatazy także w tkance tłuszczowej [34], na przykład sąsiadującej z gruczołem piersiowym. Ponadto w warunkach fizjologicznego rozwoju [35] oraz w patologii nowotworowej piersi u kobiet z otyłością wskazuje się na znaczenie interakcji adipocytów z sąsiadującymi strukturami, zwłaszcza przewodami wyprowadzającymi, gruczołów piersiowych, jednak interakcje bezpośrednie i pośrednie są wieloczynnikowe [36–39] i wykraczają poza lokalny efekt estrogenowy. Podobnie jest zawiślana patogeneza raka prostaty, którego ryzyko wzrasta wraz z otyłością [40, 41]. Należy również pamiętać o możliwości nakładania się wielu czynników kancerogennych, także hiperinsulinemii i ewentualnie podwyższonej glikemii, które mogą zwiększać ryzyko rozwoju wielu nowotworów związanych epidemiologicznie z występowaniem otyłości [42].**

PODSUMOWANIE

Należy także uwzględniać okoliczności, które wtórnie wynikają ze zmian wywołujących otyłością w czasie pokwitania, na przykład przyspieszone dojrzewanie szkieletu względem wieku metrykalnego i zmniejszenie wzrostu ostatecznego. Innym następstwem może być wczesne rozpoczęcie kontaktów płciowych, nieadekwatne do dojrzałości psy-

chicznej, a także ryzyko, że wczesnie dojrzewające dzieci i młodzież mogą być obiektem nadużyć seksualnych. Wczesne dojrzewanie jest jednym z czynników większego ryzyka rozwoju nowotworów piersi u dojrzałych kobiet lub nowotworów jąder u dorosłych mężczyzn. Przypuszcza się, że wczesniejsze uaktywnienie układu płciowego może narazić go na dłuższy czas oddziaływania zaburzających jego funkcje czynników chemicznych obecnych w środowisku, co zwiększa ryzyko także patologii nowotworowej [43]. W dokonanym w niniejszym opracowaniu przeglądzie relacji między otyłością występującą już w dzieciństwie, a jej następstwami dla układu płciowego, także u osób dorosłych, wykazano, jak ważne są zapobieganie i leczenie otyłości w jak najwcześniejszym wieku, również dla zachowania pełnych możliwości prokreacyjnych.

Praca powstała w toku realizacji programu MNiSW N407 057 32/2522.

PIŚMIENNICTWO

1. Ten S., Maclaren N. Insulin Resistance Syndrome in Children. *J. Clin. Endo. Metab.* 2004; 89: 2526–2539.
2. Wiegand S., Maikowski U., Blankenstein O. i wsp. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity — a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151: 199–206.
3. Leunissen R.W.J., Kerkhof G.F., Stijnen Th., Hokken-Koelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA* 2009; 301: 2234–2242.
4. Chomtho S., Wells J.C., Williams J.E. i wsp. Infant growth and later body composition: evidence from the 4-component model. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87: 1776–1784.
5. Mingrone G., Manco M., Mora M.E. i wsp. Influence of maternal obesity on insulin sensitivity and secretion in offspring. *Diabetes Care* 2008; 31: 1872–1876.
6. Ong K.K., Northstone K., Wells J.C. i wsp. Earlier mother's age at menarche predicts rapid infancy growth and childhood obesity. *PLoS Med.* 2007; 4: e132.
7. Bouhours-Nouet N., Dufresne S., de Casson F.B. i wsp. High birth weight and early postnatal weight gain protect obese children and adolescents from truncal adiposity and insulin resistance: metabolically healthy but obese subjects? *Diabetes Care* 2008; 31: 1031–1036.

8. Ramlau-Hansen C.H., Nohr E.A., Thulstrup A.M. i wsp. Is maternal obesity related to semen quality in the male offspring? A pilot study. *Hum. Reprod.* 2007; 22: 2758–2762.
9. Murphy M.J., Hosking J., Metcalf B.S. i wsp. Distribution of adiponectin, leptin, and metabolic correlates of insulin resistance: a longitudinal study in British children; 1: Prepuberty (Early Bird 15). *Clin. Chem.* 2008; 54: 1298–1306.
10. Lee J.M., Appugliese D., Kaciroti N. i wsp. Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics.* 2007; 119: 624–630.
11. Kindblom J.M., Lorentzon M., Norjavaara E. i wsp. Pubertal timing is an independent predictor of central adiposity in young adult males: the Gothenburg osteoporosis and obesity determinants study. *Diabetes* 2006; 55: 3047–3052.
12. Farooqi I.S., Wangensteen T., Collins S. i wsp. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 237–247.
13. Kaplowitz P.B. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics.* 2008; 121: S208–217.
14. Bratberg G.H., Nilsen T.I., Holmen T.L., Vatten L.J. Early sexual maturation, central adiposity and subsequent overweight in late adolescence. A four-year follow-up of 1605 adolescent Norwegian boys and girls: the Young HUNT study. *BMC Public Health.* 2007; 7: 54.
15. McCartney C.R., Prendergast K.A., Chhabra S. i wsp. The association of obesity and hyperandrogenemia during the pubertal transition in girls: obesity as a potential factor in the genesis of postpubertal hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 1714–1722.
16. Reinehr T., de Sousa G., Roth C.L., Andler W. Androgens before and after weight loss in obese children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 5588–5595.
17. McCartney C.R., Prendergast K.A., Blank S.K. i wsp. Maturation of luteinizing hormone (gonadotropin-releasing hormone) secretion across puberty: evidence for altered regulation in obese peripubertal girls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 56–66.
18. McCartney C.R., Blank S.K., Prendergast K.A. i wsp. Obesity and sex steroid changes across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre- and early pubertal obese girls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 430–436.
19. Bordini B., Littlejohn E., Rosenfield R.L. Blunted sleep-related luteinizing hormone rise in healthy premenarcheal pubertal girls with elevated body mass index. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 1168–1175.
20. Reinehr T., Roth C., Menke T., Andler W. Adiponectin before and after weight loss in obese children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 3790–3794.
21. Böttner A., Kratzsch J., Müller G. i wsp. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 4053–4061.
22. Tsou P.L., Jiang Y.D., Chang C.C. i wsp. Sex-related differences between adiponectin and insulin resistance in schoolchildren. *Diabetes Care* 2004; 27: 308–313.
23. Silfen M.E., Denburg M.R., Manibo A.M. i wsp. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4682–4688.
24. Toulis K.A., Goulis D.G., Farmakiotis D. i wsp. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 2009; 15: 297–307.
25. Panidis D., Farmakiotis D., Rousso D. i wsp. Plasma visfatin levels in normal weight women with polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Intern. Med.* 2008; 19: 406–412.
26. Zain M.M., Norman R.J. Impact of obesity on female fertility and fertility treatment. *Womens Health (Lond Engl)* 2008; 4: 183–194.
27. Jain A., Polotsky A.J., Rochester D. i wsp. Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 2468–2473.
28. De Pergola G., Maldera S., Tartagni M. i wsp. Inhibitory effect of obesity on gonadotropin, estradiol, and inhibin B levels in fertile women. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 1954–1960.
29. Must A., Naumova E.N., Phillips S.M. i wsp. Childhood overweight and maturational timing in the development of adult overweight and fatness: the Newton Girls Study and its follow-up. *Pediatrics* 2005; 116: 620–627.
30. Pierce M.B., Leon D.A. Age at menarche and adult BMI in the Aberdeen children of the 1950s cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82: 733–739.
31. Winters S.J., Wang C., Abdelrahman E. i wsp. Inhibin-B levels in healthy young adult men and prepubertal boys: is obesity the cause for the contemporary decline in sperm count because of fewer Sertoli cells? *J. Androl.* 2006; 27: 560–564.
32. Hammoud A.O., Gibson M., Peterson C.M., Hamilton B.D., Carrell D.T. Obesity and male reproductive potential. *J. Androl.* 2006; 27: 619–626.
33. Emaus A., Espetvedt S., Veierød M.B. i wsp. 17-beta-estradiol in relation to age at menarche and adult obesity in premenopausal women. *Hum. Reprod.* 2008; 23: 919–927.
34. Bellemare V., Laberge P., Noël S., Tchernof A., Luu-The V. Differential estrogenic 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity and type 12 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase expression levels in preadipocytes and differentiated

- adipocytes. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2009; 114: 129–134.
35. Hu X., Juneja S.C., Maihle N.J., Cleary M.P. Leptin — a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 1704–1711.
36. Cleary M.P., Grossmann M.E. Obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology* 2009; 150: 2537–2542.
37. Binai N.A., Damert A., Carra G. i wsp. Expression of estrogen receptor alpha increases leptin-induced STAT3 activity in breast cancer cells. *Int. J. Cancer* 2009 Oct 28. [Epub ahead of print].
38. Lautenbach A., Budde A., Wrann C.D. i wsp. Obesity and the associated mediators leptin, estrogen and IGF-I enhance the cell proliferation and early tumorigenesis of breast cancer cells. *Nutr. Cancer* 2009; 61: 484–491.
39. Carter J.C., Church F.C. Obesity and breast cancer: the roles of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and plasminogen activator inhibitor-1. *PPAR Res.* 2009; [Epub 2009 doi:10.1155/2009/345320].
40. Freedland S.J., Bañez L.L., Sun L.L., Fitzsimons N.J., Moul J.W. Obese men have higher-grade and larger tumors: an analysis of the duke prostate center database. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009; 12: 259–263.
41. van Roermund J.G., Bol G.H., Witjes A.J. i wsp. Periprostatic fat measured on computed tomography as a marker for prostate cancer aggressiveness. *World J. Urol.* 2009 Dec 22. [Epub ahead of print].
42. Becker S., Dossus L., Kaaks R. Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development. *Arch. Physiol. Biochem.* 2009; 115: 86–96.
43. Golub M.S., Collman G.W., Foster P.M. i wsp. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics* 2008; 121: S218–230.