

Obezita a endokrinní onemocnění

L. Stárka

Světová prevalence obezity je stále rostoucí zdravotní hrozbou. U nás trpí různým stupněm zvýšené akumulace tukové tkáně ve smyslu nadváhy a obezity 64 % mužů a 49 % žen. V Evropě je podle údajů z r. 2018 počtem obezích na prvním místě Slovinsko (20,8 %), Česká republika vede svými 45,2 % ve výskytu nadváhy. Vysokou prevalencí se stává nadváha a obezita obecným zdravotním problémem, protože výrazně zvyšuje riziko závažných poruch kardiovaskulárního, respiračního a gastroenterálního systému, artróz, kožních onemocnění, psychosociálních poruch a zvýšeného výskytu nádorů. O těchto rizicích jsou dobře informováni lékaři i veřejnost a obezní pacienti jsou zpravidla standardně na tyto komplikace vyšetřeni. Jeden typ komorbidit s obezitou však často uniká pozornosti. Jsou to endokrinopatie.

Meta-analýza 68 studií na téma prevalence endokrinopatií u obezích pacientů ukázala, že nejčastěji se k obezitě přidružovala subklinická (14,6 %) a evidentní hypotyreóza (14,0 %), hyperkortizolémie byla zjištěna v 0,9 % a hyperandrogenémie u žen se pohybovala v rozmezí 9,1 až 25 %. Hypogonadismus u mužů byl zjištěn v 42,8 % případů obezity, byl-li kritériem celkový testosteron a 32,7 %, byla-li diagnóza postavena na volném testosteronu nebo indexu volného testosteronu.

Poruchy na ose hypotalamus-hypofýza-endokrinní žláza

Nadváha a zejména obezita je spojena s metabolickými změnami, které ovlivňují mimo jiné i systém endokrinní regulace a naopak, hormonální změny mohou nepříznivě ovlivnit produkci a ukládání tuku.

Obezita a mužský hypogonadismus

Je potvrzeno, že obezita snižuje endokrinní i spermatogenní funkci varlat a naopak, hypogonadismus zvyšuje tukovou hmotu. Mezi předpokládané patogenetické mechanismy této souhry patří pokles globulinu vázajícího sexuální hormony SHBG vyvolaný inzulínovou rezistencí a prozánětlivými cytokiny. Snížení SHBG vede k vyšší hladině volného testosteronu, která v tukové tkáni se zvýšenou hladinou aromatáz umožňuje zvýšenou tvorbu estrogenu. Estrogeny pak zpětnou vazbou účinně blokují hypofyzární výdej gonadotropinů a otvírá se cesta k hypogonadismu. Tento náhled je sice zpochybnován na základě některých klinických

nálezů nízkých hladin estrogenu u obezích mužů, ale její platnost vyvrácena zcela nebyla. Pravděpodobnější je zřejmě představa mechanismu přímé inhibiční účinnosti leptinu na Leydigovy buňky nebo snížení sekrece gonadotropinů v důsledku působení některých faktorů provázejících obezitu, jako je rezistence na leptin nebo na inzulín nebo zvýšení mediátorů zánětu. Ke zhoršení testikulárních funkcí u obezích mužů přispívá i zvýšená teplota v šourku v důsledku tělesného habitu a nedostatku pohybu.

Pro vysvětlení vzájemného působení obezity a hypogonadismu je třeba zvážit i další mechanismy účastníci se těchto dějů. Jedním z nich je inzulínová rezistence. Opakovaně byla popsána negativní korelace mezi inzulínovou rezistencí a hladinami testosteronu.

Dalším mechanismem rozvoje hypogonadismu při obezitě je snížení SHBG. Obezita je negativně spojena s hladinami SHBG, které pak ovlivňují nejen podíl kolujícího volného testosteronu, ale také průnik androgenu do buňky.

Diagnostika hypogonadismu při obezitě spočívá vedle zjištění klinických příznaků, zejména poruch v sexuální životě (libido, erekce, spermioqram), ve stanovení hladin testosteronu. U běžné mužské populace bývá kritériem hladina celkového testosteronu. Jinak je tomu u kombinace podezření na hypogonadismus u obezích mužů, u nichž stanovení celkového testosteronu nestačí. I při jeho subnormálních hladinách často bývá koncentrace volného, biologicky aktivního testosteronu dostatečná v důsledku nízkých hladin SHBG, běžných u obezích jedinců. Je proto důležité stanovit i SHBG a vypočítat index volných androgenů FAI nebo stanovit volný biologicky aktivní testosteron.

Vliv obezity na koncentrace testosteronu je mnohem podstatnější než účinek testosteronu na obezitu. Proto se úspěšná léčba obezity může projevit i ve zlepšení hladin testosteronu. Za neúčinnější léčbu je dnes považována bariatrická chirurgie. U výrazné adipozity může bariatrický zákrok vést nejen k poklesu hmotnosti, ale i k reaktivaci osy hypotalamus – hypofýza – testes a ke zvýšení sekrece testosteronu. Účinná je i terapie inkretinmimetiky (např. semaglutid). Ve srovnání s bariatrickým zásahem má redukční dieta a změna životního stylu menší vliv na snížení hmotnosti a je spojena jen s mírným vzestupem testosteronémie. Pokusy o zhubnutí dietou a cvičením mají velmi inkonzistentní výsledky. Uvádí se, že k oživení osy hypotalamus-hypofýza-testes se zvýšením hladiny LH dochází až při poklesu hmotnosti o nejméně 15 %.

Diagnostika hypogonadismu, léčba testosteronem i její monitorování se má řídit směrnicemi danými konsenzem expertů. Režimová opatření spolu s testosteronovou substitucí mají efekt až po delší době léčby, objevují se po 3-4 měsících a stabilizu-

jí se po 3-12 měsících. Při léčbě testosteronem se ztrácí tuková tkáň a přibývá svalová hmota, takže BMI se příliš nemění.

Hyperandrogenémie u žen

Hyperandrogenémie se často zjišťuje u obézních žen a je pak zpravidla spojena s hyperinzulinémií a poruchami fertility. V těchto znacích je podobná syndromu polycystických ovarií (PCOS), který je charakterizován dvěma ze tří kritérií: anovulací, hyperandrogenémií a polycystickými ovárii. Přes tuto podobnost však nejsou obě onemocnění - obezita s hyperandrogenémií a PCOS - totožná. I když se u obou v patogeneze uplatňují inzulinová rezistence, leptin a snížený SHBG. Pravidla schválená endokrinologickými a gynekologickými společnostmi doporučují pro obézní ženy s hyperandrogenémií úpravu životního stylu a redukci hmotnosti o 5-10 % jako první opatření k upravení cyklu.

Štítná žláza

Hormony štítné žlázy působí v regulaci bazálního metabolismu a termogeneze, mají důležitou úlohu v metabolismu glukózy a lipidů, příjmu potravy a oxidaci tuků. Hypotyreóza obecně vede k nárůstu hmotnosti, snižuje bazální metabolismus a termogenezi. Bývá přímá korelace mezi TSH a BMI, i když volný tyroxin je v referenčním rozmezí.

Je zřejmé, že hypotyreóza může obezitu zhoršovat. Její diagnóza je snadná, poji-li se klinické známky jako přírůstek na váze, špatná tolerance chladu, celkové zpomalení, zácpa nebo periorbitální edém, s laboratorními ukazateli: zvýšením tyreotropního hormonu TSH a sníženými hodnotami volného tyroxinu fT4 a volného trijodtyroninu. fT3. Jiná je situace u subklinické hypotyreózy s hodnotami hormonů štítné žlázy v referenčním rozmezí a vyšším TSH. U obézních pacientů je totiž často zjišťován vyšší TSH současně s hladinami fT4 a fT3 při horní hranici rozmezí. Uvažuje se o přestavení tyreostatu v centrální regulaci zpětnou vazbou, jiným důvodem může být působení leptinu nebo inzulinu nebo zvýšená aktivita periferních dekodů. V důsledku těchto vlivů se stav subklinické hypotyreózy zjišťuje u obézních až desetkrát častěji než v běžné populaci. Směrnice pro léčbu však doporučují terapii hormony štítné žlázy jen u zřejmých hypotyreózy s klinickými příznaky a u subklinických forem tam, kde je TSH vyšší než 10 mIU/l, u těhotných žen a při vysokých protilátkách proti štítné žláze. Pro riziko komplikací a jen nevýraznou redukcí váhy se nedoporučuje podávání hormonů štítné žlázy obézním pacientům bez známek poruchy funkce thyroidey.

Deficit růstového hormonu

Růstový hormon přímo nebo nepřímo přes inzulinu podobný růstový faktor IGF zasahuje do lipolýzy a do mobilizace triglyceridů, zvyšuje proteosyn-

tézu a tlumí účinek inzulinu. Proto jeho nedostatek zvyšuje produkci a ukládání tuku a vede k nadváze nebo obezitě. Snížená produkce růstového hormonu nemá příliš specifické symptomy. Jsou jimi úbytek netukové hmoty, přírůstek tuku, zlomeniny a některá kardiovaskulární rizika. K ověření nedostatku růstového hormonu slouží inzulinový toleranční test, glukagonový stimulační test nebo IGF-1 screening. Tyto testy se doporučuje provést u osob léčených v dětství pro deficit růstového hormonu a osob podezřením na poruchu v oblasti hypotalamu a hypofýzy. Léčba růstovým hormonem má smysl jedině při prokázání jeho nedostatečné hladiny.

Osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny

Glukokortikoidy mají eminentní vliv na metabolické pochody, působí na intermediální metabolismus, stimulují glukoneogenezu, zvyšují ukládání glykogenu v játrech, snižují periferní utilizaci glukózy, zvyšují mobilizaci lipidů a snižují extrahepatální proteosyntézu. Coexistence obezity s Cushingovým syndromem nebo Cushingovou nemocí není příliš častou situací, lze ji však poměrně snadno rozpoznat jsou-li rozvinuty klasické známky, jako je centrální obezita, tukový hrb, měsíčkovitý obličej s pleorou a typické strie. Stav lze ověřit zjištěním zvýšené kortizolémie a volného kortizolu v moči, hyperglykémii a konečným potvrzením dexametonovým testem, který pomůže i rozlišit primární a sekundární původ zvýšené funkce nadledvin. Alternativou je i test na podkladě zvýšení nočního kortizolu ve slinách. Léčba Cushingova syndromu nebo Cushingovy nemoci patří do rukou zkušného endokrinologa.

Méně jasná je situace u subklinické formy s pouhým zvýšením hladin kortizolu bez dalších příznaků, která může být jinak i důsledkem životního stylu se stresovou zátěží, která také přispívá k rozvoji obezity. Obecně však hladiny kortizolu u obezity bývají v referenčním rozmezí.

Renin-angiotenzin-aldosteron

Systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) mívá zvýšenou aktivitu u obezity jak systémově, tak lokálně v adipocytech. Stav relativního hyperaldosteronismu hraje pak roli u některých komplikací obezity, jako je hypertenze, retence tekutin nebo inzulinová rezistence. Zvýšený aldosteron se zjišťuje u značného počtu obézních pacientů. a redukce hmotnosti často vede ke snížení hladin reninu i aldosteronu. Otevřenou otázkou zůstává, zda má význam ověřovat hyperaldosteronismus u všech obézních hypertenzních pacientů, ať již poměrem renin/aldosteron nebo testem s podáním solného roztoku. Obézní pacienti s hypertenzí podle některých studií lépe reagují na léčbu hypertenze aldosteronovými antagonisty než pacienti s nižším BMI.

D-vitamin a parathormon

U pacientů s obezitou jsou často parathormon (PTH) a vitamin D v abnormálních hodnotách. PTH bývá zvýšen a kalcidiol snížen. Tato sekundární hyperparatyreóza je považována za důsledek nedostatku vitaminu D, ale ve hře jsou i jiné faktory, jako leptin a inzulin. Jistě se uplatňuje i rozpustnost vitaminu D v tucích, takže vitamin se v nich ukládá a uniká další přeměně na kalcidiol a vlastní hormon kalcitriol. Proto také endokrinologické společnosti doporučují léčbu deficitu vitaminu D u obézních trojnásobně vyššími dávkami vitaminu než jsou obvyklé dávky u štíhlých osob.

Závěr

Obezita sama o sobě je spojena s poruchami hormonálního řízení metabolismu. Nadto se často objevují jako komorbidita u obézních pacientů i skutečné endokrinopatie. V některých případech

obezita zhoršuje endokrinní řízení a naopak, endokrinní porucha zhoršuje obezitu. Proto je účelné na souběh endokrinního onemocnění s obezitou myslet, prokázat je nebo vyloučit a při jeho potvrzení je účinně léčit.

Literatura:

1. van Hulsteijn LT, Pasquali R, Casanueva F, Haluzík M, Ledoux S, Monteneiro MP, Salvador J, Santini F, Toplak H, Dekkers OM. Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis, *Eur J Endocrinol* 2020, 182(1): 11-21.
2. Poddar M, Chetty Y, Chetty VT. How does obesity affect the endocrine system? A narrative review, *Clin Obesity* 2017.

Publikováno se souhlasem autora a editora Medila Bulletinu – č. 2/2021