

616-056.52:612.616.3

HORMONY A OBEZITA

Doc. MUDr. Štěpán SVAČINA
III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK, Praha
(přednosta: prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.)

Úvod

U příležitosti konference o obezitě pořádané Vojenskou lékařskou akademií v Hradci Králové v dubnu 1998 jsem přednesl referát Hormony a obezita jako přehled některých vzájemných vztahů mezi hormony a obezitou. Tento přehled doplněný o další naše vlastní výsledky uvádím zde in extenso zejména s ohledem na nutnou časnou prevenci obezity mezi branci a vojáky.

Obezita bývá uváděna jako komplikace u řady endokrinopatií. Uváděna je např. u hypotyreózy, Cushingova syndromu, hypogonadismů. Kdybychom

tato onemocnění vyhledávali podle přítomnosti obezity, zjistili bychom, že tento příznak má minimální specifickou i senzitivitu a klinické podezření na tato onemocnění opřeme raději o jiné příznaky.

Naopak tzv. prostá obezita je jednou z nejzajímavějších endokrinopatií, narušeny jsou prakticky všechny hormonální okruhy. Přitom jasná příčina u tohoto tak častého a na druhé straně tak heterogenního onemocnění není známa. O patogenезi, prevenci i léčbě obezity je možno se nově a přehledně poučit, např. v Hainerově monografii (8).

Z praktického hlediska lze otázku vztahu hormonů a obezity rozdělit na 2 otázky: otázku podílu hor-

monů na vzniku obezity a otázku podílu hormonů na léčbě obezity.

Hormony a vznik obezity

Zda určitý jedinec bude, či nebude obézní ovlivňují na jedné straně endogenní (hormonální, genetické) vlivy, na druhé straně vnější (společenské, psychologické) vlivy. To vše určuje stupeň a typ obezity. Tak může jedinec s vrozenou tendencí k obezitě s dobrou osobní či společenskou motivací zůstat štíhlý, a naopak jedinec s minimálními genetickými předpoklady může být obézní vlivem přejídání a inaktivity. Podání hormonů může vést k obezitě. Známa je nadváha po léčbě kortikoidy či vzestup hmotnosti po hormonální antikoncepci u některých žen. Těmito vztahy se však nebudeme dále zabývat a soustředíme se především na endogenní hormonální vlivy.

Obezita je pak především nemoc z porušené energetické bilance, kdy převažuje příjem nad výdejem. Přesto však, kdyby platilo, že každá nerovnováha v příjmu a výdeji energie povede k vzestupu či poklesu hmotnosti, došli bychom k bizarním výsledkům. Kdyby mladý jedinec jedl jen o několik stovek kalorií denně více, než odpovídá potřebě, přibral by během života stovky kilogramů, a kdyby naopak starší jedinec jedl v minulosti jen o několik stovek kalorií méně, než činí výdej, dostal by se při zpětném výpočtu do záporné hmotnosti a přestal by vlastně existovat. Je tedy zřejmé, že člověk se dokáže významnými hormonálními mechanismy adaptovat na snížený i zvýšený příjem potravy a udržovat relativně stejnou hmotnost. Na těchto skutečnostech se podílí celá řada metabolických dějů již na úrovni buněčné (16). Již mnoho let je znám tzv. rozpřahující protein (uncoupling protein-UCP), který v hnědé tukové tkáni vede k rozpřažení oxidace a fosforylace a k ztrátám energie. Je významné, že molekulárně genetickými mechanismy se významně podílejí na výzkumu těchto proteinů i pracovníci naší akademie věd (10). Až v posledních letech bylo zjištěno, že významnější jsou i další UCP-proteiny, zejména tzv. UCP-2 (15). Expres těchto proteinů výrazně koreluje s klidovým energetickým výdejem a jedním z hlavních mechanismů, který vysvětlí, proč někteří jedinci snadno tloustnou a jiní se obezitě i při přejídání ubrání.

Na úrovni celého organismu je dobře znám tzv. fenomén adaptace na snížený příjem potravy - každý jedinec při redukční dietě hubne nejdříve více a pak se úbytek zastavuje. Jedním z významných faktorů působících tuto skutečnost je tzv. syndrom nízkého T3, kdy relativně se snižující hladina trijodthyroninu vede k snížení energetického výdeje. Jsou známy minimálně 2 faktory, jak této adaptaci na snížený příjem potravy bránit - je to fyzická aktivita a příjem alespoň několika desítek gramů cukru v redukčních dietách. Této adaptaci na snížený pří-

jem brání snad i některé léky (9).

Nejvýznamněji se však na vzniku obezity podílí tzv. úsporný (thrifty) genotyp (12, 13). V naší populaci je obezita častá a předpokládá se, že historicky byli lidé vystaveni obdobím strádání a hladovění a přežili zejména ti jedinci, kteří se dokázali na tyto stavy adaptovat. Sem patří zejména osoby s inzulinorezistencí a s tzv. Reavenovým syndromem X, kterých je v naší populaci pravděpodobně 30-40 % (1, 22). Podle klasické Reavenovy práce (11) a jeho prací dalších vyskytují se některé metabolicky podmíněné choroby současně - je to zejména androidní obezita (s abdominálním nahromaděním tuku), esenciální hypertenze, diabetes mellitus II. typu, hypertriglyceridémie a hyperurikémie, nově jsou popsány i další změny, např. poruchy fibrinolýzy. Základním rysem u těchto osob je inzulinorezistence, sekundární hyperinzulinémie a druhotně pak nízký energetický výdej a všechny výše uvedené metabolické komplikace. Klasicky je známo, že inzulin kromě svého anabolického účinku má účinek antilipolytický zprostředkovaný fosfodiesterázou (3).

Inzulín má tedy v patogenezi obezity klíčovou roli, hyperinzulinémie koreluje s BMI a sklon této křivky je tím výraznější, čím více je jedinec příbuzný diabetikům II. typu (22).

Diabetes vlastně spíše není komplikací obezity. Konkrétní cesta od obezity k diabetu je složitá (5), ale pravděpodobně je pravdě nejbližší formulace, že k rozvoji androidní obezity dochází prakticky u jedinců s geneticky založenou dispozicí k diabetu. Androidní obezita, resp. tendence k ní, tedy předpovídá riziko diabetu. Bližší pravdě je tedy tvrzení, že geneticky založený diabetik je v riziku obezity a pokud bude obezita léčena, vznik diabetu se oddálí.

Na obezitě se tedy podílí zejména řada tkáňových a molekulárních mechanismů vedoucích k snížené energetické potřebě. Na patogenezi obezity se však podílí i řada klasických hormonů.

Leptin je hormon tukové tkáně navozující centrálně pocit sytosti. Dnes je zřejmé, že na patogenezi lidské obezity se pravděpodobně nepodílí (2).

Steroidy byly v minulosti mnohokrát podezřívány z podílu na obezitě. Teoreticky se připouštělo, že relativní hyperkortizolémie vede k abdominálnímu nahromaděním tuku a inzulinorezistenci a obezitě. Dnes se zdá, že primární je pravděpodobně inzulinorezistence. Je to právě inzulin, který dokáže steroidogenezi stimulovat (23). Nejčastější a nejznámější patologií v této oblasti je syndrom polycystických ovarií, tzv. Stein-Leventhalův syndrom. Vyšší hladina inzulínu stimuluje v ovariích přes receptory IGF steoidogenezi, převažují androgeny, následkem jsou pak anovulační cykly, nadváha, hirsutismus a u části nemocných i diabetes.

Dehydroepiandrosteron (DHEA) je nadledvinový steroid, který je přítomen v krvi v daleko vyšších hladinách než ostatní steroidy. Nebyl však dosud nalezen žádný jeho velký hormonální účinek, ale řada účinků menších či sporných. DHEA klesá s

věkem, zvyšuje termogenezi, snižuje hyperinzulinémii a snad zlepšuje glukózovou toleranci. Někdy je pokládán za chybějící článek mezi inzulinem a aterosklerózou. Řada vztahů, které byly u DHEA prokázány, se týká právě složek syndromu X - hypertenze, inzulinorezistence, hyperurikémie (19, 21).

Na obezitě se dále mohou podílet *mutace* či *odchylná exprese* tzv. *beta-3 adrenergických receptorů* (17). U těchto mutací byly u některých populací a onemocnění prokázány např. vzestup váhy, nižší energetický výdej, vyšší výskyt diabetu. V léčbě jsou zkoušeny beta-3 agonisté.

Hormony a léčba obezity

Celkem lze shrnout, že hormony se zcela jistě podílejí na vzniku obezity. Obezita je velmi zajímavá endokrinopatie s narušením celé řady hormonálních okruhů. V léčbě se však hormonální terapie prakticky vůbec neuplatňuje. Zcela upuštěno je i od podávání tyreoidálních hormonů.

Jediným „endokrinologickým“ významným postupem je ovlivňování centra hladu anorektiky, léky, které mění jemnou rovnováhu mediátorů navozujících pocit sytosti a hladu a tím působící anorektiky. K těmto lékům patří dnes u nás jako jediný nyní dostupný Adipex retard a v brzké době již pravděpodobně celosvětově povolený Sibutramin.

O endokrinologii hladu je známo, že sytost navozují z endogenních látek např. CRF, leptin, bombesin, cholecystokinin, glukagon like peptid, melanostimulační hormon, serotonin. Hlad naopak vyvolávají neuropeptid Y a galanin. Do těchto vztahů mohou zasahovat i psychofarmaka.

Každý pokles hmotnosti ovlivňuje hormonální hladiny. Tak i jiné účinné léky, jako je například již dostupný inhibitor střevní lipázy Xenical, mohou ovlivňovat hormonální hladiny.

Hormonální vyšetření však může mít význam v klasifikaci obezity i z hlediska terapie. Jde o detekci stavů, kdy obezita bude velmi obtížně léčitelná. Právě vyšetření inzulinémie může odhalit úsporný genotyp a příslušnost jedince k tzv. metabolickému syndromu X. Podrobným vyšetřením jsme se v minulosti snažili odhalit faktory, které ovlivňují prognózu léčby obezity (24).

Klasickým onemocněním, kde je léčba obezity někdy velmi obtížná, je diabetes mellitus II. typu.

Některé vlastní výsledky

V 80. letech jsme sledovali empirické riziko vzniku diabetu II. typu v naší populaci rozsáhlou dotazníkovou genetickou studií (14). Ze studie vyplynulo, že náhodně vybraní jedinci v populaci mají v nejvyšším věku riziko diabetu kolem 15-20 %. Potomci 2 diabetiků II. typu mají diabetes téměř ve 100 % a s diabetem u jednoho z rodičů v téměř 50 %. Z to-

ho vyplývá, že v naší populaci si prakticky každý pátý jedinec nese geny pro diabetes II. typu. Vzhledem k tomu, že výskyt androidní obezity a hypertenze v naší populaci je ještě vyšší, lze očekávat, že tzv. úsporný genotyp, resp. metabolický syndrom X, má až ke 40 % naší populace. Individuální riziko je obtížně stanovitelné (7). Vyšší pravděpodobnost je u jedinců s vyšším indexem pas/boky či vyšším obvodem pasu (8). Velmi časně již v dospívání zachycujeme hyperinzulinémii a hypertriglyceridémii (20), i když pořadí, v jakém se složky syndromu X v životě jedince vyskytnou, je velmi individuální.

Řadu let se zabýváme vztahem DHEA a inzulinu a ukazuje se, že nízká hladina DHEA má vztah k inzulinové rezistenci a obráceně dynamické změny inzulinémie vyvolávají změny hladin DHEA (6). Vyšetřování DHEA však není v běžné obezitologické praxi zatím nutné.

Bazální vyšetření obézního může být výrazně ovlivněno aktuálním stavem, řada nemocných osciluje s hmotností a je známo, že mírné hmotnostní výkyvy mohou výrazně pozitivně i negativně ovlivňovat přítomnost složek syndromu X včetně diabetu (18). Prokázali jsme (18), že po redukci může diabetes vymizet, a naopak hladovka někdy vede u zdravého jedince k poruše glukózové tolerance.

V posledních letech jsem sledovali nemocné po bandáži žaludku (24) a kladli si otázku, co ovlivňuje vývoj hmotnosti po bandáži a proč někteří jedinci hubnou málo nebo nehubnou. Nejlepším prediktorem dlouhodobého efektu je časný pokles hmotnosti - kdo zhubne výrazně již v prvních týdnech, bude hubnout dlouhodobě. Po bandáži dále hůře hubnou jedinci hyperinzulinemičtí a diabetici. Dobře hubnou jedinci hypertriglyceridemičtí a jedinci s rodinou anamnézou diabetu II. typu před jeho manifestací. Prognózu obezitologické léčby tedy ovlivňuje základní metabolické a hormonální ladění organismu.

Při použití agresivních nízkoenergetických režimů zhubnou nejvíce jedinci, kteří nedrželi předtím diety a přejívali se. Sledovali jsme nemocné 8 let po použití 2týdenní kúry instantními redukčními nutraminy či hladovkou (24). Nejlepší hmotnostní prognózu měli spíše ti nemocní, kteří zhubli během léčby méně. To je obecná zkušenost s herbalifem a jinými přípravky použitými bez dlouhodobé dietní edukace. Je proto rozumné agresivní dietní postupy používat jen u nemocných, kteří dokázali zhubnout, u kterých je pak předpoklad, že hmotnost udrží.

V naší obezitologické ambulanci máme poměrně malý záchyt tyreopatií. Celkem lze pokládat rutinní vyšetřování tyreoidálních hormonů u obézních za zbytečné, nejsou-li další příznaky hyper- či hypotyreózy.

Ze zajímavých kazuistik lze v této souvislosti například uvést, že pod vlivem opakovaných televizních pořadů o bandáži žaludku se nechala vyšetřit jedna nemocná s hmotností kolem 160 kg. Byla zjištěna těžká periferní hypotyreóza s extrémní

hladinou TSH nad 70 UI. Během kompenzace hypotyreózy došlo jen k malému hmotnostnímu úbytku do 5 kg, následně provedená bandáž žaludku vedla k poklesu hmotnosti zatím o 40 kg během 2 let. Léčba hypotyreózy nemusí tedy vést k poklesu hmotnosti ani u těžkých hypotyreóz.

V poslední době vyšetřujeme častěji autoprotitátky a zjišťujeme ve shodě s literaturou (4), že již zdaleka neplatí, že autoimunní endokrinopatie, např. diabetes I. typu či tyreoiditidy, jsou vlastní pouze astenickému habitu. Autoimunní diabetes typu LADA se může vyskytnout i obézních jedinců.

Zajímavá pozorování máme také u dalších endokrinopatií, po paratyreoidektomii pozorujeme často výrazný vzestup hmotnosti, naopak u inzulinomů na rozdíl od očekávání obezitu prakticky nenacházíme.

Diskuse

Co je tedy ze všech hormonálních vztahů významné pro vyšetřování a léčbu obezity v terénu? Je to jistě ovlivnění pocitů hladu anorektiky. Je to také poznání přítomnosti inzulinorezistence. Pokud není přítomen diabetes je významným ukazatelem bazální inzulinémie nalačno. U diabetika není hladina inzulinu vzhledem k vyhasínání sekrece již ukazatelem inzulinorezistence. Syndrom X, který je na jedné straně příčinou androidní obezity a jejich komplikací, na druhé straně pak jeho složky mohou detekovat potenciální rizika komplikací.

K základnímu vyšetření obézního by tedy především mělo z metabolického a hormonálního hlediska patřit vyšetření obvodu pasu a boků, vyšetření inzulinémie, kyseliny močové, triglyceridů a krevního tlaku. Prakticky nejvýznamnější dotaz v rodinné anamnéze je dotaz na přítomnost diabetu II. typu v rodině. Obvykle prováděné vyšetření kortizolu či TSH je prakticky zbytečné.

Perspektivy endokrinologie v léčbě obezity jsou jistě velké - půjde pravděpodobně o vývoj beta-3 agonistů, dále látek zvyšujících energetický výdej, látek zvyšujících efekt inzulinu.

Komplexní pohled na jedince bude nutný a péči o obézní u nás neprospívá ostré oddělení oborů diabetologie, endokrinologie, lipidologie či výživa. Nadějí pro obézní je vzdělaný praktický lékař, který dokáže obezitu a její komplikace detekovat a léčit včas. Specializovaná, krajská centra, jejichž koncepce byla nedávno schválena, jsou nutná pro léčbu závažnějších forem obezity.

Souhrn

Autor podává přehled hormonálních vlivů na patogenezi i léčbu obezity. Je uvedeno působení leptinu, inzulinu, steroidů, katecholaminů. Z patogenetického hlediska je zdůrazněn význam zachytu jedinců s rizikem diabetu II. typu, tj. tzv. metabolic-

kým syndromem X. Vlastní léčbu obezity ovlivňuje hormonální stav významně, ač se hormonální terapie v léčbě obezity neuplatňuje. Právě přítomnost diabetu, hyperinzulinémie a adaptace na snížený příjem potravin činí léčbu obezity obtížnější a neúspěšnější. Zdůrazněna je potřeba zachycení ohrožených jedinců co nejdříve, tedy i v braneckém věku, a včasná léčba obezity.

Literatura

1. ANDĚL, M.: Hyperinzulinismus a inzulinová rezistence. In Perušičová, J., et al.: Diabetes mellitus 2. typu. Galen, 1996.
2. CONSIDINE, RV.: Leptin and obesity in humans. *Eating Weight Disord.*, 1997, vol. 2, p. 61-66.
3. ENOKSSON, S., et al.: Various phosphodiesterase subtypes mediate the in vivo, antilipolytic effect of insulin on adipose tissue and skeletal muscle in man. *Diabetologia*, 1998, vol. 41, p. 560-568.
4. ENRIQUES, L., et al.: Prevalence of thyroid-peroxidase antibodies in obese patients.
5. FELBER, JP., et al.: From Obesity to Diabetes. Wiley, Chichester, 1993.
6. HAAS, T., et al.: DHEA relation to insulin secretion and insulin sensitivity. *Int. J. Obesity*, 1997, vol. 21, Suppl. 2, p. 104.
7. HAAS, T., et al.: Risk calculation of type 2 diabetes. *Comp. Meth. Progr. Biomed.*, 1994, vol. 41, p. 297-303.
8. HAINER, V., et al.: Obezita. Galen, 1997.
9. HANSEN, DL., et al.: Sibutramine reduces weight loss induced decline in BMR. *Int. J. Obesity*, 1997, vol. 21, Suppl. 2, p. 55.
10. KOPECKÝ, J., et al.: Altered lipid metabolism in insulin resistant UCP transgenic mice. *Int. J. Obesity*, 1997, Suppl. 2, p. 35.
11. REAVEN, GM.: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, vol. 37, p. 609-612.
12. NEEL, JV.: Diabetes mellitus and a thrifty genotype rendered detrimental by progress? *Am. J. Hum. Genet.*, 1962, vol. 14, p. 353-362.
13. OZANNE, SE. - HALES, CN.: Thrifty yes, genetic no. *Diabetologia*, 1998, vol. 41, p. 485-487.
14. PÁV, J. - SVAČINA, Š.: Empirické riziko vzniku cukrovky. *Čas. Lék. čes.*, 1988, roč. 127, s. 108-112.
15. RICQUIER, D.: From the Brown fat uncoupling protein 1 to the Widely expressed UCP2 and other UCPs. *Int. J. Obesity*, 1997, vol. 21, Suppl. 2, p. 3.
16. ROLFE, DFS. - BROWN, GC.: Cellular energy utilization and molecular origin of Standard metabolic rate in Mammals. *Physiol. Rev.*, 1997, vol. 77, p. 731-758.
17. STROSSBERG, AD.: Beta3 adrenoreceptor. *Int. J. Obesity*, 1997, vol. 21, p. 2.
18. SVAČINA, Š., et al.: Diabetes, glykoregulace a redukční režimy. *Prakt. Lék.*, 1991, roč. 71, s. 324-328.
19. SVAČINA, Š., et al.: DHEA a insulinaemia. *Sbor. Lék.*, 1995, roč. 96, s. 303-306.
20. SVAČINA, Š., et al.: Syndrom X v dospívání. *Sbor. Diabetol. dnů, Luhačovice*, 1998, s. 54.
21. SVAČINA, Š. - ŠONKA, J.: DHEA a obezita. *Čas. Lék. čes.*, 1996, roč. 135, s. 321.
22. SVAČINA, Š.: Obezita a diabetes. In Hainer, V., et al.: Obezita. Galen, 1997.
23. SVAČINA, Š.: Insulin, steroidy a steroidogenese. *Čs. Fyziol.*, 1997, roč. 64, s. 51-56.
24. SVAČINA, Š., et al.: Long Term results of aggressive obesity treatment. *Sbor. Lék.*, 1998, vol. 99, č. 3, v tisku.

Klíčová slova: Obezita; Diabetes mellitus; Metabolický syndrom X; Inzulin; Inzulinová rezistence.

Do redakce došlo 2. 9. 1998