
GOJAZNOST I ENDOKRINI POREMEĆAJI

Dragoljub Manojlović

Summary:

OBESITY AND ENDOCRINE ABNORMALITIES

The obesity associated changes in endocrine function are secondary and can be reversed by weight loss.

Pituitary gland. The only consistent abnormality of the anterior pituitary involves growth hormone. Concentrations of growth hormone are lower in young obese subjects than in lean controls. The decrease in growth hormone may be mediated by negative feedback action of IGF I. Gonadotropin and TSH concentrations are intact.

Thyroid gland. Thyroid hormone concentrations are normal in obesity, although a few subjects have an elevated triiodothyronine (T3). With caloric restriction the T3 level falls.

Endocrine pancreas. The obesity is common associated with hyperinsulinism and insulin resistance. Insulin resistance is probably due to obesity, but several factors may contribute. Pancreatic glucagon is elevated in at least some subjects.

Adrenal gland. The cortisol production may be elevated in obesity, basal plasma cortisol and urinary free cortisol values tend to be normal. Overnight dexamethasone suppression is normal in about 90% of obese controls but in only 2% of subjects with Cushing syndrome. Thus about 10% of obese patients in whom Cushing syndrome is in question will need the standard dexamethasone suppression test. Obese subjects show suppression in the standard test.

Testis. The testosterone level in plasma of massively obese men is low and a few obese men have low free concentrations of testosterone. Concentrations of estradiol and estrone are both increased in obese men. The increased estrogenization of obese men is usually clinically silent: gynecomastia, impotence and feminization are rare.

Ovary. Free and total estradiol levels are elevated in obese women. Continued overproduction of estrogens may be important in menopausal obese women (osteoporosis, coronary disease, uterine cancer).

K r a t a k s a d r Ź a j . Za gojaznost vezani su brojni endokrini poremećaji, koji su sekundarne prirode i normalizuju se normalizovanjem telesne težine.

Na centre za apetit u lateralnom i medijalnom hipotalamusu utiču mnogobrojni činioci, ali sa endokrinološkog gledišta, vodeći su sledeći: veličina glikemije i insulinemije, leptin, glukagon-like peptid -1, neuropeptid Y i kateholamini. Za razliku od životinja, kora mozga u ljudi jedan je od najvažnijih činilaca za regulaciju ishrane.

Zato, zaključci dobiveni eksperimentima na životinjama ne mogu bukvalno da se prenesu na ljude.

Funkcija hipofize kod gojaznih pokazuje jedno stalno odstupanje: smanjena je sekrecija hormona rasta, i bazična i tokom stimulacije. Tireoidni hormoni u gojaznih uglavnom su normalni, izuzev skoka vrednosti T3 i pada rT3, zbog smanjenog broja receptora za T3. Posledica je smanjena aktivnost Na⁺, K⁺ ATPaze. Endokrini pankreas povećano luči insulin. Uprkos ovome, česte su hiperglikemije što ukazuje na insulinsku rezistenciju. Pankreasni glukagon takođe je povišen. Nadbubrežne žlezde u nekim slučajevima gojaznosti pojačano luče kortizol uz povećani urinarni 17-OH. Uz sličnu kliničku sliku i neke slične endokrine nenormalnosti potrebno je razlikovati običnu gojaznost od Cushingovog sindroma. U 90% slučajeva dovoljna je primena kratkog ponoćnog testa sa dexamethasonom, a kod ostalih 10% potrebno je sprovesti standardni test sa dexamethasonom, koji je potpuno pouzdan. Izrazito gojazni muškarci pokazuju snižene vrednosti ukupnog, a povišene slobodnog testosterona. Ekstremno gojazni muškarci imaju snižen i slobodan testosteron uz odgovarajuće posledice. Često je potrebno razlikovati lipomastiju, čestu kod gojaznih muškaraca, od prave ginekomastije. Kod gojaznih žena postoji stalno povišen nivo estrogena, što prevenira koronarnu bolest i osteoporozu, a podstiče pojavu kancera uterusa.

Ključne reči: Gojaznost, Hipotalamus, hipofiza, Tireoidna žlezda, endokrini pankreas, Nadbubrežne žlezde, Testosteron, Estrogeni.

Uvod

Za gojaznost vezani su mnogobrojni metabolički i endokrini poremećaji, kao sekundarne pojave, jer su indukovane preteranom ishranom kod ranije sasvim normalnih osoba, a mogu biti normalizovane gubitkom telesne mase. Suprotno, kod nekih endokrinih bolesti (Cushingov sindrom, hipotireoza, insulinoma) sekundarno se razvija gojaznost, ali ovaj vid gojaznosti vrlo je redak i najčešće lako prepoznatljiv.

HIPOTALAMUS

Apetit je kontrolisan jednom malom zonom u hipotalamusu. Centar za glas je u ventrolateralnom, a za sitost u ventromedijalnom nukleusu (1). Oba centra su recipročno povezana. Na ove centre deluju mnogobrojni činioci neurogenim ili humoralnim putem. Na današnjem stepenu znanja, sa endokrinološkog gledišta, vodeći uticaj na apetit imaju sledeći hormoni i supstrati:

– Postprandijalni skok insulinemije i glikemije aktivira centar za sitost. U ventromedijalnom nukleusu otkriveni su receptori za insulin i on je insulin senzitivian.

– Hormon leptin, proizvod Ob-gena u adipocitima, učestvuje u negativnoj povratnoj sprezi između adipocita i hipotalamusa. Receptori za leptin otkriveni su u neuronima hipotalamusa. Leptin je anoreksičan hormon: smanjuje apetit, povećava energetska potrošnja i vodi gubitku telesne mase.

– Glukagon-like peptid 1 (GLP-1), peptid sličan glukagonu, oslobađa se u hipotalamusu i snažno inhibiše apetit („peptid sitosti”).

– Neuropeptid Y (NPY) je peptid koji stimuliše apetit („peptid gladi”), otkriven je u velikim količinama u hipotalamusu. Insulin i leptin, u normalnim uslovima, izgleda da koče apetit preko supresije ekspresije gena za NPY.

– Hipotalamusni centri osetljivi su na kateholamine: stimulacija beta-adrenergičnih receptora ili stanje stresa inhibiše osećaj gladi. Na ovom fenomenu zasniva se anoreksično dejstvo amfetamina.

Pored vrlo značajne uloge hipotalamusa, potrebno je istaći da je kora mozga kod ljudi jedan od najvažnijih činilaca za regulaciju ishrane. Zdrav čovek sposoban je da, putem svog korteksa, reguliše i aktivnost hipotalamusa. Prema tome čovek sam određuje kada, koliko i koju hranu će jesti. Zato zaključci dobiveni tokom eksperimenta na životinjama (najčešće miševima) ne mogu bukvalno da se prenesu na ljude kod kojih je apetit vrlo kompleksna pojava.

Lezije u hipotalamusu mogu bitno da utiču na apetit. Najčešće se radi o tumorima i povredama (2). Lezije ventrolateralnog nukleusa („lateralni hipotalamusni sindrom”) vodi potpunoj anoreksiji i naglom mršavljenju. Hipotalamusna gojaznost rezultat je lezije ventromedijalnog nukleusa. Destrukcija ovog dela hipotalamusa izaziva permanentan osećaj gladi, nekontrolisanu polifagiju i naglo dobijanje u telesnoj težini.

Kao posledica poremećaja u hipotalamusu spada i gojaznost u Fröhlichovom, Laurence-Moon Biedlovom i Prader-Willijevom sindromu.

HIPOFIZA

Kod gojaznih jedna stalna nenormalnost u funkciji hipofize jeste smanjeno lučenje hormona rasta, kao i smanjen odgovor ovog hormona na razna stimulišuća sredstva (hipoglikemija, fizička aktivnost, arginin). Ova pojava izraženija je kod mladih osoba, što može da uspori rast u visinu, a sve slabije je izražena starenjem (3). Uprkos sniženim vrednostima hormona rasta koncentracije somatomedina C (IGF-1) su normalne, što ukazuje na povećanu osetljivost adenohipofize na dejstvo somatomedina C. Postoji mogućnost da i povišen tonus somatostatina kod gojaznih koči lučenje hormona rasta.

Ostali hormoni adenohipofize (FSH, LH, TSH, PRL, ACTH) ne pokazuju odstupanje od normalnog. Samo neke gojazne osobe pokazuju veći skok prolaktina tokom stimulacije.

Neurohipofiza, odnosno antidiurezni hormon, u bazičnim uslovima pokazuje fiziološku aktivnost, ali izostaje odgovarajuća supresija posle opterećenja vodom.

TIREOIDNA ŽLEZDA

Kod gojaznih osoba vršena su intenzivna ispitivanja funkcija štitaste žlezde, zbog mogućnosti da je prekomerna ishrana rezultat metaboličkog defekta.

Kod prekomernog unosa hrane, posebno ugljenohidratne, dolazi do skoka vrednosti triiodothyronina (T_3) u plazmi, a pada reverznog T_3 (rT_3). Suprotno se dešava tokom gladovanja: padaju vrednosti T_3 a povećavaju vrednosti rT_3 (4). To može da bude uzrok smanjenoj aktivnosti Na^+ , K^+ ATPaze. Smanjena aktivnost ove ATPaze dovodi do smanjenja transporta jona kroz ćelijske membrane, odnosno do smanjene energetske potrošnje i do dalje gojaznosti, što je svojevrsan *circulus vitiosus*.

Tiroksin (T_4) pokazuje normalne vrednosti, kao i odgovor TSH na TRH.

ENDOKRINI PANKREAS

Česta pojava kod gojaznih je povećana sekrecija insulina, kako bazična tako i tokom stimulacije. Uprkos hiperinsulinemiji neke gojazne osobe istovremeno imaju i hiperglikemiju. U uslovima hiperinsulinemije i euglikemija, a posebno hiperglikemija, ukazuju na stanje insulinske rezistencije, zbog smanjenog hipoglikemijskog odgovora na insulin. Ove interesantne pojave detaljno su iznete u delu o metaboličkim nenormalnostima kod gojaznih.

Ukupan glukagon je normalan kod gojaznih osoba, ali često je pankreasni glukagon povišen, što takođe pogoršava stepen insulinske rezistencije (5).

NADBUBREŽNE ŽLEZDE

Čest klinički problem je razlikovanje obične gojaznosti od Cushingovog sindroma. Moguće su i kliničke i neke laboratorijske sličnosti. U oba poremećaja postoji mogućnost pojave dijabetesa ili netolerancije na glikozu, arterijske hipertenzije, centralne distribucije masnog tkiva i strija.

U običnoj gojaznosti kortizol u serumu je normalan ili blago povišen. Kod nekih gojaznih osoba povećana je konverzija kortizola u ekskretorne metabolite, zbog čega je često povišena urinarna eliminacija 17-hidroksikortikosteroida (17-OH). U tim nejasnim slučajevima potrebno je uraditi sledeće:

- Screening test sa dexamethasonom, 1 mg u ponoć, koji kod 90% gojaznih pokazuje normalnu supresiju. U Cushingovom sindromu normalan odgovor je u samo 2% bolesnika.

- Kod 10% gojaznih koji tokom screening testa nisu pokazali normalnu supresiju potrebno je uraditi standardni dexamethasonski test (0.5 mg dexamethasona na 6 sati tokom dva dana). U običnoj gojaznosti ovaj test uvek je normalan.

U običnoj gojaznosti slobodan kortizol normalan je i u plazmi i u urinu. Takođe, dnevni ritam kortizola nije poremećen.

Osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlezde funkcioniše normalno.

MUŠKE GONADE

Kod izrazite gojaznosti (BMI između 30 i 40 kg/m²) ukupan testosteron je snižen. Međutim, kod mnogih gojaznih osoba dolazi do pada sinteze globulina koji se vezuje za testosteron (testosteron binding globulin), tako da je količina slobodnog testosterona čak povećana, zbog čega je ukupan biološki efekat neizmenjen (6). Samo kod ekstremne gojaznosti (BMI veći od 40 kg/m²) dolazi do pada i slobodne frakcije testosterona sa odgovarajućim posledicama.

Zbog pojačane konverzije u masnom tkivu gojaznih androstenediona (androgenog prekursora iz nadbubrežnih žlezdi) u estrogene i estradiol i estron su povišeni. Međutim, klinički ova estrogenizacija u gojaznih najčešće ostaje neprimećena.

Česta greška se pravi u vezi sa porastom grudi u gojaznih muškaraca. Daleko najčešće radi se o običnoj lipomastiji (nakupini masnog tkiva u predelu grudi), a ne o pravoj ginekomastiji. Najčešće je dovoljna obična palpacija grudi, jer se ne pipa žlezdano tkivo. U retkim nejasnim slučajevima potrebna je primena ultrazvuka ili mamografije.

ŽENSKJE GONADE

Žene su najčešće gojazne po ginoidnom ili perifernom tipu gojaznosti, mnogo ređe po androidnom ili centralnom tipu. Ova dva vida gojaznosti pokazuju različite metaboličke posledice, a takođe se različito odražavaju na promene u ženskim polnim hormonima.

Ukupan i slobodan estradiol povišen je kod žena sa androidnom gojaznošću, ali ne i kod ginoidne gojaznosti (7). Estron je povišen u oba tipa gojaznosti, ali više u ginoidnom tipu, zbog povećane konverzije androstenediona u estron.

Stalno stanje hiperestrogenemije kod gojaznih žena ispoljava loše posledice na različite načine. U fertilno doba umanjuje biološku

aktivnost estradiola, što vodi umanjenoj fertilnosti (6, 8). Posle menopauze povišeni estrogene kod gojaznih žena imaju zaštitnu ulogu za razvoj koronarne bolesti i osteoporoze, ali povećavaju sklonost disfunkcionom krvavljenju i podstiču razvoj kancera uterusa, što su potvrdila mnoga epidemiološka ispitivanja.

Androgeni kod gojaznih žena mogu biti povišeni, posebno slobodne frakcije. To je naročito izraženo kod androidnog tipa gojaznosti. Povišeni su dehidroepiandrosteron, testosteron i 5-alfa-dihidrotestosteron (9). Step en porasta ovih hormona u korelaciji je sa oligomenorejom, produbljenim zaliscima i proređenom kosom i hirzutizmom. Najveći deo androgena poreklom je iz nadbubrežnih žlezdi i dexamethason potpuno suprimira ovu sekreciju. Androgeni se normalizuju normalizovanjem telesne težine (10).

ZAKLJUČAK

Gojaznost sama po sebi dovodi do mnogobrojnih endokrinih nenormalnosti. Selektivno korigovati pojedine poremećaje je bezuspešno i besmisleno. Jedini pravi lek je ukloniti uzrok: normalizovati ili bar približno normalizovati telesnu težinu gojaznih.

Literatura

1. Marinković S., Ilić A., Milisavljević M., Kostić V.: Funkcionalna i topografska neuroanatomija. Savremena administracija, Beograd, 1988, 14: 142–158.
2. Robbins W.: Neuroendocrinology. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1986.
3. Glass R.: Endocrine aspects of obesity. Med. Clin. North. Am. 1989, 73: 139–160.
4. Hirsch J., Clinical review 28: A biological basis for human obesity. J. Clin. Endocrinol. 1991, 73: 1153–1158.
5. Starke R., Erhard G., Berger M. et al.: Elevated pancreatic glucagon in obesity. Diabetes 1984, 33: 277–280.
6. Kissebach H., Freedman S., Peirisan H.: Helt risks of obesity. Clin. North. Am. 1989, 73: 111–139.

7. Kirscher A., Samojlik E., Drejka M., et al.: Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990, 70: 473–479.
8. De Pergola G., Zamboni M., Sciarafia M., et al.: Body fat accumulation is possible responsible for lower dehydroepiandrosterone circulating levels in premenopausal obese women. *Int. J. Obesity.* 1996, 20: 1105–1110.
9. Pasquali R., Casimirri F., Labate M., et al.: Body Weight, fat distribution and the menopause status in women. *Int. J. Obesity* 1994, 18: 614–621.
10. Pasquali R., Antenucci D., Casimirri F. et al., Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989, 68: 173–179.