

DEBELOST IN HORMONSKA SPREMEMBE

OBESITY AND HORMONAL CHANGES

AVTORICA / AUTHOR:

izr. prof. Mojca Jensterle Sever, dr. med.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Klinični oddelek za endokrinologijo,
diabetes in bolezni presnove, Interna klinika,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mojcajensterle@yahoo.com

1 UVOD

Svetovna zdravstvena organizacija je že leta 1997 debelost uvrstila med bolezni (WHO, 2000). V nedavni presečni raziskavi ACTION-IO, ki je potekala v 11 državah, in je z vprašalniki zbirala odzive približno 14.000 ljudi z debelostjo, je imela kljub jasni deklarativni opredelitvi, da je debelost bolezen, le ena tretjina bolnikov z debelostjo postavljeno diagnozo »debelost«, strokovne obravnave zaradi debelosti ali vsaj pogovora na temo debelosti znotraj zdravstvenega sistema pa je bilo deležnih zgolj 20 % bolnikov (1).

Opredelitev debelosti za kronično bolezen je pomembna, ker omogoča ustrezno obravnavo in zdravljenje bolnikov z debelostjo. Razumevanje večplastnih mehanizmov in znanstvenih dejstev, ki povzročajo ter pojasnjujejo debelost, prispeva k destigmatizaciji oseb z debelostjo, saj omogoča preseganje zaznave debelosti zgolj kot bolezni življenjskega sloga. V razvoj debelosti so vključene zapletene interakcije med genetskimi, epigenetskimi, vedenjskimi, socialnimi in

POVZETEK

Debelost je kronična bolezen, za katero je značilno čezmerno kopičenje maščevja v telesu. Povzročata motnje v telesnih funkcijah in presnovnih procesih. Vodi do številnih hormonskih sprememb, ki so posledica debelosti in ne njen primarni vzrok. Za vzpostavitev ponovnega hormonskega ravnovesja je ključna redukcija telesne mase. Učinek zdravljenja hormonskih sprememb, ki so posledica debelosti, na hujšanje, je skromen. Ob debelosti so lahko hkrati prisotne tudi endokrinološke bolezni, ki debelost povzročajo ali pa k njej pomembno prispevajo in jih moramo zdraviti vzročno. Pri obravnavi bolnika z debelostjo moramo zato razlikovati med hormonskimi odkloni, ki so posledica debelosti, in morebitnimi hkratnimi endokrinološkimi boleznimi, kjer je debelost njihova posledica. Zaradi visoke pojavnosti hipotiroidizma pri bolnikih z debelostjo pri vseh bolnikih z debelostjo opredelimo delovanje ščitnice. Sicer je dodatno endokrinološko testiranje priporočljivo le, če pri bolnikih z debelostjo obstaja utemeljen klinični sum na endokrine bolezni, kot so Cushingov sindrom, moški hipogonadizem, sindrom policističnih jajčnikov in pomanjkanje ravnega hormona.

KLJUČNE BESEDE:

Cushingov sindrom, debelost, hipogonadizem, hipotiroza, menopavza, sindrom policističnih jajčnikov

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease characterised by an excessive accumulation of fat in the body. It causes disturbances in bodily functions and metabolic processes. An increased body mass index often leads to a number of hormonal changes, as the consequences of obesity, not as its primary cause. Weight loss in obesity should be emphasized as key to restoration of hormonal imbalances. The effect on weight loss of treating the hormonal changes caused by obesity is modest. However, obesity can be accompanied by endocrinological diseases that cause or contribute significantly to obesity and should be treated causally. In the management of patients with obesity, we must therefore distinguish between hormonal abnormalities that are caused by obesity and possible concomitant endocrinolo-

gical diseases, where obesity is a consequence. Because of the high prevalence of hypothyroidism in obese patients, we determine thyroid function in all obese patients. Otherwise, additional endocrinological testing is only recommended, if there is a reasonable clinical suspicion of endocrine diseases such as Cushing's syndrome, male hypogonadism, polycystic ovary syndrome or growth hormone deficiency in patients with obesity.

KEY WORDS:

Cushing's syndrome, hypogonadism, hypothyroidism, menopause, obesity, polycystic ovary syndrome

okoljskimi dejavniki (2). Endokrine motnje so zelo redko vzrok debelosti. Večinoma debelost ni posledica hormonskih sprememb, pač pa so hormonske spremembe posledice debelosti.

2 HORMONSKE SPREMEMBE ZARADI DEBELOSTI

Debelost vodi do številnih hormonskih sprememb. Najpomembnejše hormonske spremembe zaradi debelosti in povzete patofizioloških mehanizmov, ki privedejo do teh odklonov, prikazujemo v preglednici 1 (3).

Najbolj očitna sprememba, povezana z debelostjo, predvsem z visceralno, je inzulinska odpornost. Dejavniki, ki vplivajo na razvoj inzulinske odpornosti, so številni in vključujejo genetske komponente in vplive okolja. Inzulinska odpornost ima pomembno vlogo tudi v nekaterih okoliščinah, ki niso odvisne od debelosti, kot so nosečnost, sindrom policističnih jajčnikov in staranje (4).

3 DEBELOST KOT POSLEDICA HORMONSKIH SPREMEMB

Manj kot 1 % vseh vzrokov debelosti je primarno povezan z endokrinimi boleznimi (5). Pogosteje imajo endokrine bolezni z debelostjo dvosmerne povezave in so lahko posledica debelosti in hkrati bolezen, ki prispeva k debelosti (preglednica 2) (3).

3.1 HIPOTIROZA

Hipotiroza je lahko povezana z zmernim, relativno hitrim povečanjem telesne mase, ki je sicer predvsem posledica edemov. Številni simptomi hipotiroidizma, kot so utrujenost, depresija, krči, motnje menstruacije in povečanje telesne mase, so nespecifični in jih lahko zamenjamo s simptomi in klinično sliko debelosti.

Priporočila Evropskega endokrinološkega združenja svetujejo opredelitev TSH (*thyroid-stimulating hormone*) pri vseh bolnikih z debelostjo. Pojavnost hipotiroidizma pri debelosti je namreč relativno visoka, ocenjena na približno 15,0 % (3). Še močnejši dokazi podpirajo presejanje TSH pri podskupini bolnikov z debelostjo 3. stopnje (indeks telesne mase $\geq 40 \text{ kg/m}^2$) pred bariatričnim posegom, saj so v tej populaciji ugotavljali tudi do desetkrat večjo pojavnost hipotiroidizma kot v splošni populaciji (3).

V presejanju določimo vrednosti TSH v serumu. Če je vrednost TSH povišana, izmerimo prosti tiroksin (pT4) in protitelesa proti TPO (*anti-thyropoxidase*). Blago povečane vrednosti TSH, t. i. hipertirootropinije, ob normalni vrednosti pT4, pri bolnikih z debelostjo načeloma ne zdravimo, saj ni dokazov, da bi zdravljenje pri blago povečanih vrednostih TSH ob normalni vrednosti pT4 omogočalo znižanje telesne mase. Nekoliko povečana vrednost TSH ($< 10 \text{ mIU/l}$) ob normalni vrednosti pT4 je pri debelosti pogosta najdba, a sama po sebi ni dovolj za potrditev bolezni ščitnice. Blago povečan TSH je pri bolnikih z debelostjo namreč lahko posledica same debelosti zaradi različnih mehanizmov. Pojavi se odpornost ščitnice na TSH. Povečana raven leptina spodbuja TRH (*thyrotropin-releasing hormone*) in posledično TSH (6). K povišanju TSH pri debelosti prispeva tudi višja raven de-jodinaze 1 iz maščobnega tkiva, ki poveča pretvorbo T4 v T3, morda kot prilagoditveni mehanizem za povečanje presnove (5). Če gre za prilagoditvene mehanizme na debelost in ne za bolezen ščitnice, se bo izguba telesne mase normalizirala TSH (3, 5).

Ob vsakem odklonu TSH ali ščitničnih hormonov pri bolnikih z debelostjo je priporočljiv pregled pri tirologu, ki bo razlikoval med prilagoditvenimi odzivi na debelost in boleznijo ščitnice. Pri uvedbi zdravljenja s ščitničnimi hormoni pri bolnikih z debelostjo se načeloma držimo enakih priporočil, kot veljajo za splošno populacijo. Kljub večji pojavnosti ščitničnih nodusov in karcinoma ščitnice pri bolnikih z debelostjo rutinskega ultrazvoka ščitnice ob normalnih hormonskih izvidih v smislu presejanja ne priporočamo, ker za zdaj ni zadostnih podatkov, ki bi podpirali koristnost takšnega presejanja (3).



Preglednica 1: Hormonske spremembe pri debelosti (3).

Table 1: Endocrine changes in obesity (3).

Hormon	Vrednosti serumskih koncentracij pri bolnikih z debelostjo	Patofiziološki mehanizem
TSH	N ali povišan	povišana leptin in inzulin, povečana razgradnja prostih ščitničnih hormonov
Prosti tiroksin	N ali blago znižan	povečana razgradnja tiroksina
Kortizol (v serumu, urinu, slini)	N ali povišan	povišan CRH, povečana aktivnost 11 β -HSD v maščevju, znižan CBG
ACTH	N ali povišan	povišan CRH
Rastni hormon	N ali znižan	znižan GHRH, povišan GH-BP, povišan inzulin, znižan grelin, povišan somatostatin
IGF-1	N ali znižan	povišana občutljivost za rastni hormon, povečana vsebnost znotrajjetrnih trigliceridov
Prolaktin	ni znano	različni podatki
Testosteron (moški)	znižan	znižan SHBG, povečana aktivnost aromataze, znižan GnRH
Testosteron (ženske)	zvišan	inzulinska odpornost (PCOS), znižan SHBG
Razmerje LH/FSH (moški)	znižan	povišano razmerje estrogeni/androgeni
Razmerje LH/FSH (ženske)	znižan ali zvišan	znižan GnRH, inzulinska odpornost (PCOS)
25-OH vitamin D	znižan	kopičenje v maščobnem tkivu, manjša izpostavljenost soncu, znižana vezavna beljakovina za 25-OH vitamin D; okvarjeno delovanje 25-hidroksilaze v jetrih
Parathormon	N ali povišan	sekundarno povišanje zaradi pomanjkanja vitamina D
Inzulin	povišan	inzulinska odpornost
Renin	povišan	povečana aktivnost simpatičnega živčnega sistema
Aldosteron	povišan	povečani adipokini, renin-angiotenzin in leptin
GLP-1	znižan	povečane proste maščobne kisline, spremenjena mikrobiota
Leptin	povišan	povečana količina maščevja, leptinska odpornost
Grelin	znižan	odsotnost znižanja grelina po obroku

Legenda: 11 β -HSD – 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaza; ACTH – adrenokortikotropni hormon; CBG – kortikosteroide vezoči globulin (corticosteroid-binding globulin); CRH – kortikotropin sproščujoči hormon (corticotropin-releasing hormone); FSH – folikle stimulirajoči hormon; GH-BP – growth hormone-binding protein; GHRH – growth hormone-releasing hormone; GLP – glukagonu podoben peptid (glucagon-like peptide); GnRH – gonadotropin sproščujoči hormon (gonadotropin-releasing hormone); IGF – inzulinu podoben rastni dejavnik (insulin-like growth factor); LH – luteinizirajoči hormon; PCOS – sindrom policističnih jajčnikov; SHBG – spolne hormone vezoči globulin (sex hormone-binding globulin); TSH – tirotropin (thyroid-stimulating hormone); N – referenčno območje normalnih vrednosti serumskih koncentracij

Preglednica 2: Endokrine bolezni, ki povzročajo debelost ali prispevajo k debelosti (3).

Table 2: Endocrine diseases that cause or contribute to obesity (3).

Bolezen/stanje	Pojavnost
Pomanjkanje testosterona (moški)	pogosto
Presežek androgenov (ženske)	pogosto
Cushingov sindrom	redko
Ovarijska odpoved (prezgodnja menopavza in menopavza)	prezgodnja menopavza redko, menopavza fiziološko
Pomanjkanje ravnega hormona	redko
Hipopituitarizem	redko
Hipotalamična debelost, povezana z genetskim sindromi	izjemno redko
Pridobljena hipotalamična debelost (tumorji, okvare hipotalamusa)	redko
Hipotiroidizem (hude stopnje)	hipotiroidizem pogosto, hipotiroidizem druge stopnje redko
Inzulinom	zelo redko
Leptinska insuficienca	izjemno redko
Sindrom praznega turškega sedla s povišanim znotrajlobanjskim tlakom	redko
Pseudohipoparatiroidizem tipa 1	redko
Mutacije MC4R/POMC	redko, zelo redko

Legenda: MC4R – receptor za melanokortin tipa 4 (melanocortin receptor 4); POMC – proopiomelanokortin

Predstavili bomo nekaj endokrinoloških bolezni in stanj, ki vplivajo na pojav debelosti.

3.2 CUSHINGOV SINDROM

Pri debelosti se aktivira celotna hipotalamo-hipofizno adrenalna os, kar vodi do povečanja kortikotropin sproščujočega hormona (CRH) in povečanja kortizola (5). Hiperinzulinemija in debelost zavirata nastajanje CBG (*cortisol binding globulin*), zaradi česar so ravni serumskih koncentracij prostega kortizola pri bolnikih z debelostjo višje (3). Encim 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaza (11 β -HSD) tipa 1 je prisoten v maščobnem tkivu in pretvarja neaktivni kortizon v aktivni kortizol v visceralnem maščobnem tkivu, kjer parakrino deluje neugodno. Hipertrofija maščobnega tkiva, ki se pojavlja pri debelosti, in posledično povečanje encima 11 β -HSD tipa 1, lahko povečata raven kortizola, ki ostaja v visceralnem maščobnem tkivu, kjer deluje na parakrini način (5). Debelost poveča tudi centralno aktivacijo hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi (7).

Avtonomno izločanje kortizola pri Cushingovem sindromu (CS) je zelo redko vzrok za debelost. V eni od raziskav so

na vzorcu 150 bolnikov sicer pokazali, da je razširjenost CS pri bolnikih z debelostjo 3. stopnje 9,3 %, vendar v ostalih večjih raziskavah takšne pogostosti niso potrdili. CS so na populaciji bolnikov z debelostjo 3. stopnje potrdili zelo redko (0–0,7 %). Pri bolnikih s slabo urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 in debelostjo je razširjenost CS višja, približno 2–3 % (3).

Spremembe v hipotalamo-hipofizni adrenalni os, ki so posledica debelosti, zmanjšujejo specifičnost presejalnih preiskav za CS pri bolnikih z debelostjo in so povezane z lažno pozitivnimi izvidi presejalnih testiranj (8).

Presejanje za CS pri osebah z debelostjo zato opravimo le, če obstaja visoka stopnja kliničnega suma na CS. Pred morebitnimi diagnostičnimi postopki je potrebno temeljito preveriti zdravila, vključno z uporabo topikalnih preparatov z glukokortikoidi, ki je zaradi kožne problematike, povezane z debelostjo, pri tej populaciji pogosta. Razlikovati moramo specifične znake in simptome CS, kot so npr. spontane modrice, proksimalna miopatija in vijolične široke strije, od



Preglednica 3: Primerjava kliničnih znakov debelosti in hiperkortizma (3).

Table 3: Comparison of clinical features of obesity and hypercorticism (3).

Znaki in simptomi	Debelost	Cushingov sindrom
Široke vijolične strije	ne	da
Modrice	ne	da
Stanjšana koža	ne	da
Proksimalna miopatija	ne	da
Osteoporoza	ne	da
Dorzicervikalno in supraklavikularno kopičenje maščevja	ne	da
Pletora obraza, lunast obraz	ne	da
Hiperandrogenizem in motnje menstrualnega cikla, neplodnost pri ženskah	pogosto povezano z debelostjo in s sindromom policističnih jajčnikov	da
Eretilna disfunkcija, neplodnost pri moških	pogosto povezano z debelostjo in s funkcionalnim hipogonadizmom	da
Kopičenje maščevja na trupu (obraz, vrat, trebuh)	da	da
Sladkorna bolezen tipa 2	da	da
Hipertenzija	da	da
Nespečnost, razdražljivost, depresija	pogosto	da
Periferni edemi	ne	da
Incidentalom nadledvičnih žlez	pogosta najdba pri ljudeh	ne nujno (odvisno od etiologije Cushingovega sindroma)
Zastoj rasti (otroci)	ne	da

bolj nespecifičnih znakov CS, kot so centralna debelost, utrujenost, hipertenzija in zmanjšan libido, ki so pogosto prisotni pri osebah z debelostjo (preglednica 3) (3).

Rutinsko izključevanje CS priporočamo le v podskupini bolnikov, ki so kandidati za bariatrično zdravljenje, saj se pri tej populaciji pojavljajo poročila o zgrešenih primerih CS, ki so bili diagnosticirani šele po bariatrični operaciji (9).

3.3 SINDROM POLICISTIČNIH JAJČNIKOV

Sindrom policističnih jajčnikov (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) je pogosta bolezen, ki prizadene okoli 40.000 žensk v Sloveniji in je dvosmerno povezana z debelostjo in

inzulinsko odpornostjo. PCOS predstavlja 2,8-krat večje tveganje za debelost. Debelost je prisotna pri 50–80 % žensk s PCOS, njena prevalenca pa je odvisna od izbora proučevane populacije. Pojavnost visceralne debelosti v tej populaciji je še višja. Tveganje za debelost je do šestkrat večje že pri mladostnicah s PCOS (10).

Debelost, zlasti njen visceralni tip, okrepi inzulinsko odpornost, ki je pri PCOS lahko prisotna tudi neodvisno od debelosti, in tako prispeva k poslabšanju PCOS (11, 12). Če imajo ženske PCOS in debelost, se inzulinska odpornost pojavi pri 95 % proučevane populacije (12). Patofiziologija inzulinske odpornosti pri PCOS je večfaktorska in vključuje spremenjeno znotrajcelično inzulinsko signalizacijo, spremembe v mišicah in maščobnem tkivu ter mitohondrijsko

disfunkcijo (13). Raziskave, v katerih so ocenjevali molekularne mehanizme, so pokazale, da je inzulinska odpornost pri PCOS lahko posledica pomanjkljivega inzulinskega signaliziranja na različnih stopnjah signalnih poti za inzulinskim receptorjem (14).

Debelost in inzulinska odpornost sta gonilni sili za povečano steroidogenezo in tvorbo androgenov pri ženskah s PCOS in tako pomembno prispevata k razvoju in izraženi PCOS. Na drugi strani obstajajo mehanizmi, s katerimi lahko razvoj PCOS prispeva k debelosti in ovira učinkovito zmanjšanje telesne mase (15, 16). Večina raziskav o učinkih androgenov na adipocite je pokazala spodbujevalni učinek na lipolizo. PCOS negativno vpliva tudi na telesno dejavnost bolnic s PCOS in debelostjo, predvsem zaradi čustvenih ovir, nagnjenosti k večji socialni izolaciji in depresiji. Dokazali so tudi, da je postprandialna termogeneza bistveno nižja pri ženskah s PCOS v primerjavi s kontrolno skupino (15).

3.4 MENOPAVZA

Prehod v menopavzo povzroči prerazporeditev telesnega maščevja v visceralne predele, kar povzroči prehod iz ginoidega v androide vzorec telesne sestave in povečanje skupnega deleža telesne maščobe (17). V raziskavah z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo, CT ali MRI imajo ženske po menopavzi za 36 % več maščobe na trupu in za 49 % večjo intraabdominalno maščobno površino v primerjavi z ženskami pred menopavzo (18–20). Metaanaliza 2019 je pokazala veliko manjše poraste maščobnega tkiva v peri- in po menopavzi (21).

Eden od mehanizmov za prerazporeditev telesne maščobe po menopavzi je povečana aktivnost lipoproteinske lipaze maščobnega tkiva in manjša stopnja lipolize zaradi zmanjšanja koncentracije estrogenov (20, 21). Drugi mehanizem je manjša aktivacija estrogenskih receptorjev tipa α (ER α) v nevronih ventromedialnega jedra hipotalamusa, ki uravnava porazdelitev maščobnega tkiva, zaradi znižanih ravni 17 β -estradiola (17 β -E2) po menopavzi (21). Zmanjša se oksidacija maščob in poraba energije, ne da bi se spremenil energijski vnos. Te razlike so bile neodvisne od starosti in skupne maščobne mase (8). Poleg tega so biopsijske raziskave pri ženskah po menopavzi pokazale hipertrofijo adipocitov tako v podkožnem kot visceralnem maščobnem tkivu ter povečano vnetje in fibrozo v primerjavi z ženskami pred menopavzo (18–21). Nekatere epidemiološke raziskave in metaanalize ugotavljajo, da je stalno povečevanje telesne mase za 0,5 kg na leto v tem obdobju bolj posledica staranja kot same menopavze (19, 21).

3.5 FUNKCIONALNI HIPOGONADIZEM PRI MOŠKIH

Debelost je najpomembnejši dejavnik tveganja za t. i. funkcionalni hipogonadizem, hkrati pa pomanjkanje testostona povzroči povečano adipogenezo in visceralno debelost (3, 22).

V evropski raziskavi EMAS (*European Male Aging Study*) je debelost izrazito, za trinajstkrat, povečala tveganje za nastanek hipogonadizma pri moških, pridružene bolezni pa za devetkrat. Funkcionalni hipogonadizem je redek pri osebah z normalnim indeksom telesne mase (0,4 %) (3). Prisotnih je več potencialnih mehanizmov, ki vplivajo na razvoj hipogonadizma pri moških z debelostjo. Maščobno tkivo že samo po sebi znižuje testosteron, saj je molekula testosteron topna v maščobi (23). Dodaten mehanizem predstavlja povečano izražanje encima aromataze v maščobnem tkivu, ki pretvarja testosteron v estrogen in zvišuje koncentracijo estrogena v serumu. Estrogen zmanjša pulzativno izločanje luteinizirajočega hormona (LH), kar vpliva na zmanjšano izločanje testosterona (24). V maščevju se poveča izločanje leptina, ki na hipotalamo-hipofizno-gonadno os deluje na različnih ravneh. V normalnih fizioloških pogojih je leptin skupaj z inzulinom potreben za aktivacijo kisperptinskih nevronov in posledično izločanja GnRH. Pri debelosti z inzulinsko rezistenco pa se na nivoju hipotalamusa razvije rezistenca na leptin in na inzulin, zato ni stimulacije kisperptinskih nevronov in pulzativnega izločanja GnRH. Tudi v Leydigovih celicah v testisih se razvije rezistenca na leptin in posledično leptin ne more spodbujati steroidogeneze. V normalnih pogojih in normalnih koncentracijah leptin spodbuja steroidogenezo (25). Reaktivne kisikove spojine imajo neposreden negativni učinek na steroidogenezo v modih. Citokini IL-6, IL-1 β in TNF- α zavirajo izločanje LH z zaviranjem translacijskih mehanizmov in delovanja GnRH (*growth hormone-releasing hormone*) na hipofizo (26) in povzročajo odpornost na kisperptin (27). Med debelostjo in hipogonadizmom pri moških obstaja dvosmerna povezava. Pomanjkanje testostona povzroči povečano adipogenezo in visceralno debelost, kar dokazuje hitro pridobivanje telesne mase pri moških po terapiji z antiandrogeni ali kirurški kastraciji. Pomanjkanje testostona je povezano z disfunkcijo visceralnega maščevja, posledičnim kroničnim vnetjem in inzulinsko odpornostjo (28). Opredelitev kliničnih simptomov in znakov hipogonadizma zaradi razširjenosti te motnje pri osebah z debelostjo priporočamo pri vseh moških z debelostjo. Najbolj značilni klinični znaki in simptomi funkcionalnega hipogonadizma so erektilna disfunkcija, odsotnost jutranjih erekcij in zmanjšan



libido. Če klinično potrdimo sum na hipogonadizem, svetujemo biokemijsko diagnosticiranje za potrditev hipogonadizma in pregled pri endokrinologu ali urologu, če so bolniki kandidati za nadomestno zdravljenje s testosteronom ter nimajo kontraindikacij za nadomeščanje testosterona. Absolutne kontraindikacije za uvedbo zdravljenja s testosteronom so nezdravljen karcinom prostate ali zdravljen karcinom prostate z visokim tveganjem ponovitve, karcinom dojke pri moških, miokardni infarkt, sindrom angine pectoris ali revaskularizacija koronarnih arterij v zadnjih 6 mesecih, hematokrit > 0,54, trombofilija in aktivno zdravljenje neplodnosti ali aktivna želja po načrtovanju družine (29).

Pri zdravljenju bolnikov z debelostjo in hipogonadizmom priporočamo dvosmeren pristop. Temeljni ukrep je znižanje telesne mase z nefarmakološkimi, farmakološkimi in/ali kirurškimi pristopi. Z znižanjem telesne mase je namreč funkcionalni hipogonadizem potencialno reverzibilen (28). Hkrati so dokazane koristi sočasnega zdravljenja s testosteronom, ki pripomore k izboljšanju presnovnih kazalcev in privede do zmanjšanja telesne mase in obsega pasu (3, 28).

3.6 POMANJKANJE RASTNEGA HORMONA PRI ODRASLIH

Pri bolnikih z debelostjo, ki imajo v anamnezi bolezen hipofize in/ali operacijo ali obsevanje tega področja, ali pa so utrpeli hudo poškodbo glave oz. imajo dokazano pomanjkanje drugih hipofiznih hormonov, je smiselno preveriti, ali jim primanjkuje rastnega hormona. Pomanjkanje rastnega hormona namreč lahko prispeva k debelosti, na voljo pa so možnosti učinkovitega zdravljenja (5, 6).

Sindrom pomanjkanja rastnega hormona pri odraslih (AGHD, *adult growth hormone deficiency*) je bolezen, za katero so značilni: spremenjena telesna sestava, presnovne motnje, pogostejše srčno-žilne bolezni, izguba kostne mase in slabša kakovost življenja. Zdravljenje z rekombinantnim rastnim hormonom lahko zmanjša in odpravi posledice AGHD. Nadomestno zdravljenje z rastnim hormonom pri bolnikih z AGHD poveča mišično maso in zmanjša količino maščobnega tkiva, predvsem visceralnega, in poveča mišično moč ter volumen zunajcelične tekočine. Po treh letih zdravljenja se telesna zgradba in telesna zmogljivost skoraj povsem normalizirata (30, 31). Aerobna zmogljivost se poveča zaradi povečanja mišične mase, srčne zmogljivosti, volumna zunajcelične tekočine, koncentracije hemoglobina in večje sposobnosti potenja, zato se lahko poveča telesna dejavnost teh bolnikov, kar omogoča uspešnejše uravnavanje telesne mase. Nadome-

stno zdravljenje z rastnim hormonom zmanjša periferni žilni upor in poveča minutni volumen srca za od 30 do 40 %. Pospešijo se bazalni metabolizem, oksidacija maščob, sinteza beljakovin in pregradnja kosti. Izboljša se kakovost življenja. Vsi bolniki sicer ne zaznajo vseh naštetih ugodnih učinkov (30–32).

4 SKLEP

Debelost je kronična napredujoča bolezen, ki jo premalo krat diagnosticiramo in opredelimo kot bolezen ter še manjkrat zdravimo. Na njen razvoj vplivajo številni dejavniki, povezani z značilnostmi posameznika in družbe. Vodi do številnih hormonskih sprememb, ki so posledica debelosti in ne njen primarni vzrok. Za vzpostavitev ponovnega hormonskega ravnovesja je ključno nadzorovano uravnavanje telesne mase z nefarmakološkimi, farmakološkimi in/ali kirurškimi pristopi.

Hkrati so ob debelosti lahko prisotne tudi endokrinološke bolezni, ki imajo z debelostjo dvosmerne povezave, ali pa je debelost, sicer zelo redko, posledica hormonskih sprememb. Takšne hormonske motnje zdravimo vzročno, zato moramo razlikovati med hormonskimi odkloni, ki so posledica debelosti, in morebitnimi endokrinološkimi boleznimi, ki povzročajo debelost. Bolnikov z debelostjo večinoma ni potrebno napotiti k endokrinologu, pozorni pa smo na morebitne znake in simptome pridruženih endokrinoloških bolezni, ki sodijo v obravnavo endokrinologa.

5 LITERATURA

1. Hughes CA, Ahern AL, Kasetty H, McGowan BM, Parretti HM, Vincent A, et al. Changing the narrative around obesity in the UK: a survey of people with obesity and healthcare professionals from the ACTION-IO study. *BMJ Open*. 2021 Jun;11(6):e045616.
2. Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev*. 2006 Dec;27(7):710-18.
3. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol*. 2020 Jan;182(1):G1-G32.
4. Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012 Apr;19(2):81-7.



5. Poddar M, Chetty Y, Chetty VT. How does obesity affect the endocrine system? A narrative review. *Clin Obes.* 2017 Jun;7(3):136-144.
6. van der Valk ES, van den Akker ELT, Savas M, Kleinendorst L, Visser JA, Van Haelst MM, et al. A comprehensive diagnostic approach to detect underlying causes of obesity in adults. *Obes Rev.* 2019 Jun;20(6):795-804.
7. Ruiz S, Vázquez F, Pellitero S, Puig-Domingo M. ENDOCRINE OBESITY: Pituitary dysfunction in obesity. *Eur J Endocrinol.* 2022 Apr;186(6):R79-R92.
8. Abraham SB, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Nieman LK. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. *Obesity (Silver Spring).* 2013 Jan;21(1):E105-17.
9. Flseriu M, Ludlam WH, Teh SH, Yedinak CG, Deveney C, Sheppard BC. Cushing's syndrome might be underappreciated in patients seeking bariatric surgery: a plea for screening. *Surg Obes Relat Dis.* 2009 Jan-Feb;5(1):116-9.
10. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Mar 8;106:e1071-83.
11. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018 Sep 1;33(9):1602-1618.
12. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989 Sep;38(9):1165-74.
13. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Oct 1;30(7):399-404.
14. Herman R, Sikonja J, Jensterle M, Janez A, Dolzan V. Insulin Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome: Secretion, Signaling, and Clearance. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan;24(4):3140.
15. Barber TM, Hanson P, Weickert MO, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2019 Sep 9;13:1179558119874042.
16. Oh YS, Bae GD, Baek DJ, Park EY, Jun HS. Fatty Acid-Induced Lipotoxicity in Pancreatic Beta-Cells During Development of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Jul 16;9:384.
17. Anagnostis P, Lambrinoudaki I, Stevenson JC, Goulis DG. Menopause-associated risk of cardiovascular disease. *Endocr Connect.* 2022 Apr;11(4):e210537.
18. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP Jr, Abrams B, Everson-Rose SA, Greendale GA, et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol.* 2004 Nov;160(9):912-22.
19. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PL. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med.* 1991 Jan;151(1):97-102.
20. Moccia P, Belda-Montesinos R, Monllor-Tormos A, Chedraui P, Cano A. Body weight and fat mass across the menopausal transition: hormonal modulators. *Gynecol Endocrinol.* 2022 Feb;38(2):99-104.
21. Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei-Jafari H, Cherbuin N. Fat mass changes during menopause: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Nov;221(5):393-409.
22. Fernandez CJ, Chacko EC, Pappachan JM. Male Obesity-related Secondary Hypogonadism - Pathophysiology, Clinical Implications and Management. *Eur Endocrinol.* 2019 Aug;15(2):83-90.
23. Di Nisio A, Sabovic I, De Toni L, Rocca MS, Dall'Acqua S, Azzena B, et al. Testosterone is sequestered in dysfunctional adipose tissue, modifying androgen-responsive genes. *Int J Obes (Lond).* 2020 Jul;44(7):1617-1625.
24. Wake DJ, Strand M, Rask E, Westerbacka J, Livingstone DE, Soderberg S, et al. Intra-adipose sex steroid metabolism and body fat distribution in idiopathic human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Mar;66(3):440-6.
25. Genchi VA, Rossi E, Lauriola C, D'Oria R, Palma G, Borrelli A, et al. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul;23(15):8194.
26. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssönen K, Tuomainen TP, Salonen R, et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2003 Dec;149(6):601-8.
27. Sarchielli E, Comeglio P, Squecco R, Ballerini L, Mello T, Guarnieri G, et al. Tumor Necrosis Factor- α Impairs Kisspeptin Signaling in Human Gonadotropin-Releasing Hormone Primary Neurons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jan;102(1):46-56.
28. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Saad F, Luconi M, Lucchese M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2013 Jun;168(6):829-43.
29. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. *Andrology.* 2020 Sep;8(5):970-87.
30. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract* 2019 Nov;25(11):1191-232.
31. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Jun;96(6):1587-609.
32. Dauber A, Meng Y, Audi L, Vedantam S, Weaver B, Carrascosa A, et al. A Genome-Wide Pharmacogenetic Study of Growth Hormone Responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Oct;105(10):3203-14.