

Ewa Czerwińska, *Magdalena Walicka, Ewa Marcinowska-Suchowierska

Otyłość – czy zawsze prosta?

Obesity – is always primary?

Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości,
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska-Suchowierska

Streszczenie

Otyłość wtórna (która stanowi kilka procent przyczyn otyłości) wynikać może z zaburzeń hormonalnych, genetycznych, uszkodzenia OUN czy przyjmowanych leków. Na zróżnicowanie otyłości pierwotnej i wtórnej pozwala zazwyczaj obraz kliniczny, czasami jednak pacjenci z otyłością wtórną mogą mieć bardzo dyskretne lub nietypowe objawy choroby podstawowej. Badanie w kierunku otyłości wtórnej powinno obejmować wywiady, badanie fizykalne oraz badania laboratoryjne, których panel uzależniony jest od objawów, czynników ryzyka i stopnia prawdopodobieństwa wystąpienia danej choroby. W praktyce ambulatoryjnej u otyłego pacjenta należy wykluczyć niedoczynność tarczycy oraz wstępnie zespół Cushinga, a u otyłych kobiet (z zaburzeniami miesiączkowania i cechami hiperandrogenizmu) zespół policystycznych jajników. Spośród otyłych dzieci i nastolatków skierowania do poradni specjalistycznej (endokrynologicznej lub genetycznej) wymagają te z cechami dysmorficznymi, niskim wzrostem, opóźnieniem wzrastania, opóźnieniem dojrzewania płciowego czy innymi objawami zaburzeń endokrynnych.

Słowa kluczowe: otyłość wtórna, diagnostyka różnicowa, zaburzenia hormonalne

Summary

Secondary causes of obesity (few percent of all obesity cases) are endocrine and genetic disorders, central nervous system lesion or medication taken by the patient. Based on clinical picture it is usually possible to distinguish secondary causes of obesity, but sometimes the signs of secondary obesity are discreet or atypical. The diagnose can be established by taking a patient history, performing a physical examination and (in some cases) laboratory tests, which depend on symptoms, risk factors and index of suspicion. In ambulatory practice in the obese patients should be excluded: hypothyreosis (testing TSH), in some cases (with signs of hypercortisolism) Cushing syndrome and in obese women (with menstrual disturbances and hyperandrogenic symptoms) polycystic ovary syndrome. Among obese children and adolescents these with dysmorphic features, short stature, development or puberty delay and other endocrine abnormalities should be referred to the specialistic (endocrinology or genetics) clinic.

Key words: secondary causes of obesity, differential diagnosis, endocrine disorders

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA OTYŁOŚCI

Otyłość dzielimy na pierwotną i wtórną. Przyczyną otyłości pierwotnej, czyli prostej (samoistnej, pokarmowej) jest długotrwały dodatni bilans energetyczny spowodowany nadmierną – w stosunku do wydatków energetycznych – podażą pokarmu. W warunkach fizjologicznych dieta zbilansowana dostarcza energii, która zużytkowana jest na podstawową przemianę materii (ok. 60% – metabolizm podstawowy), na aktywność fizyczną (ok. 20% – metabolizm wysiłkowy) i na produkcję energii cieplnej (do 20% – termogeneza). Dostarczony z pokarmem nadmiar energii magazynowany jest w tkance tłuszczowej, prowadząc do otyłości.

Otyłość prosta jest przyczyną ponad 90% przypadków otyłości.

Po ustaleniu rozpoznania otyłości kolejnym krokiem jest wykluczenie otyłości wtórnej. Wynikać ona może z obecności takich endokrynopatii, jak niedoczynność tarczycy, choroba i zespół Cushinga, niedobór hormonu wzrostu, rzekoma niedoczynność przytarczyc, hipogonadyzm, zespół policystycznych jajników, wyspiak trzustki, z uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (guzy, stany zapalne, urazy, zabiegi chirurgiczne dotyczące zwłaszcza podwzgórza, gdzie znajdują się ośrodki odpowiedzialne za kontrolę apetytu), wad chromosomalnych (zespół Downa), rzadkich

zespołów uwarunkowanych genetycznie (zespół Lawrence-Moon-Biedla, zespół Willi-Pradera), czy wreszcie z przyjmowania leków sprzyjających przyrostowi masy ciała, jak glikokortykosteroidy, estrogeny, progesteron, nadmierne dawki insuliny, pochodne sulfonilomocznika, cyproheptadyna, niektóre leki przeciwpadaczkowe, przeciwdepresyjne i neuroleptyki (1). Otyłość wtórna stanowi zaledwie kilka procent przyczyn otyłości, ale jej rozpoznanie jest bardzo ważne, gdyż może prowadzić do wdrożenia leczenia choroby zasadniczej. Na zróżnicowanie otyłości pierwotnej i wtórnej pozwala zazwyczaj obraz kliniczny, czasami jednak pacjenci z otyłością wtórną mogą mieć bardzo dyskretne lub nietypowe objawy choroby podstawowej.

Niewiele jest danych dotyczących częstości występowania wtórnych przyczyn otyłości u osób dorosłych. Badanie w ich kierunku powinno obejmować wywiady, badanie fizykalne oraz badania laboratoryjne, których panel uzależniony jest od objawów, czynników ryzyka i stopnia prawdopodobieństwa wystąpienia danej choroby. W praktyce ambulatoryjnej u otyłego pacjenta powinno się wykluczyć niedoczynność tarczycy (w oparciu o wywiady, badanie przedmiotowe i oznaczenie TSH) oraz wstępnie zespół Cushinga (w oparciu o wywiady, badanie przedmiotowe; u wybranych pacjentów można rozważyć wykonanie skróconego testu z 1 mg deksametazonu), a u otyłych kobiet z zaburzeniami miesiączkowania i cechami hiperandrogenizmu (we współpracy z ginekologiem) zespół policystycznych jajników. Spośród otyłych dzieci i nastolatków skierowania do poradni specjalistycznych wymagają te z cechami dysmorficznymi, niskim wzrostem, opóźnieniem wzrastania, opóźnieniem dojrzewania płciowego czy innymi objawami zaburzeń endokrynnych (2).

NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY

Ponieważ trijodotyronina (T3) pobudza termogenezę oraz zwiększa zużycie energii, a także odgrywa istotną rolę w regulacji pobierania pokarmu, metabolizmie glukozy i lipidów, czynność tarczycy była przedmiotem wielu badań u osób otyłych. Oceniano głównie to, czy zwiększenie masy ciała może mieć związek z chorobą tarczycy. Podwyższone stężenie TSH, sugerujące subkliniczną niedoczynność tarczycy, było często obserwowane u osób otyłych. Kilka badań, głównie przekrojowych, wykazało dodatnią korelację między stężeniem TSH a BMI. Powyższe dane wskazują, że czynność tarczycy (również prawidłowa) może być jednym z czynników warunkujących masę ciała w populacji (3). Jawna niedoczynność tarczycy niewątpliwie prowadzi do przyrostu masy ciała, jednak stopień nasilenia zmian hormonalnych powodujący zwiększenie masy ciała pozostaje przedmiotem dyskusji. Niektórzy autorzy sugerują, że podwyższone stężenie TSH, szczególnie u osób z otyłością olbrzymią, może być niezależne od czynności tarczycy (4).

Aktywacja układu współczulnego prowadzi do zwiększenia wydatkowania energii i ogranicza przyrost masy ciała. Warto więc w tym miejscu wspomnieć,

że tak powszechnie stosowane leki beta-adrenolityczne (beta-blokery) mogą sprzyjać przyrostowi masy ciała, gdyż hamują termogenezę, co skutkuje przyrostem masy ciała o 1-3 kg (5, 6).

ZESPÓŁ CUSHINGA

Zespół Cushinga jest wywołany nadmiarem endo- lub egzogennych glikokortykoidów, a jednym z kluczowych objawów nadmiaru glikokortykoidów jest otyłość charakteryzująca się rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej głównie na tułowie i twarzy, a nie obejmująca kończyn. Częstość występowania zespołu Cushinga wynosi 10-15 osób na milion, jednak badania przeprowadzone wśród osób z cukrzycą, otyłością, nadciśnieniem i osteoporozą wskazują na większą częstość występowania tej patologii w wymienionych populacjach. Kliniczną manifestacją zespołu Cushinga mogą być typowe objawy jak czerwonerostępy, łatwe siniaczenie, zaczerwienienie twarzy, miopatia proksymalna, jak również choroby tak często występujące jak nadciśnienie, cukrzyca, osteoporoza czy właśnie otyłość centralna (7). Nasuwa się więc pytanie, czy u każdego pacjenta z otyłością należy podejrzewać zespół Cushinga. Badania skринingowe w kierunku zespołu Cushinga są dość czułe i swoiste, jednak okazuje się, że przeprowadzane w niewyselekcjonowanej grupie otyłych dają dużą liczbę wyników fałszywie dodatnich. **Tak więc jedynie osoby otyłe z bardziej specyficznymi objawami powinny być diagnozowane w kierunku zespołu Cushinga** (8). Według piśmiennictwa (9, 10) prostym ambulatoryjnym testem przesiewowym pozwalającym na odróżnienie osób zdrowych od chorych z hiperkortyzolemią jest test hamowania z deksametazonem. Skrócony test hamowania z deksametazonem polega na podaniu 1 tabl. a 1 mg deksametazonu o godz. 23 i pobraniu krwi celem oznaczenia kortyzolu o godz. 8 rano następnego dnia; kortyzolemia $< 1,8 \mu\text{g/dl}$ pozwala na wykluczenie zespołu Cushinga (bezpłatne dla pacjenta oznaczenie kortyzolu może być zlecone jedynie w Poradni Endokrynologicznej).

NIEDOBÓR HORMONU WZROSTU

Hormon wzrostu (GH) w sposób istotny wpływa na budowę, proporcje i skład tkanek organizmu. GH w warunkach *in vitro* hamuje różnicowanie adipocytów oraz stymuluje proliferację preadipocytów. Hormon ten wywiera działanie poprzez własny receptor lub poprzez stymulację syntezy insulinopodobnego czynnika wzrostu typu I (IGF-I), niezbędnego dla procesów proliferacji i różnicowania preadipocytów. U osób dorosłych wykazujących niedobór hormonu wzrostu, dochodzi do zwiększenia masy tkanki tłuszczowej (głównie tłuszczu trzewnego) oraz zmniejszenia tzw. beztłuszczowej masy ciała. Z drugiej jednak strony sama otyłość wywołuje zaburzenia działania osi GH/IGF-I (11). U osób otyłych obserwowane jest zmniejszenie sekrecji GH, które jest w pełni odwracalne w przypadku normalizacji masy ciała. Zmniejszenie wydzielania GH w otyłości jest zatem prawdopodobnie zmianą adaptacyjną, a nie

zaburzeniem wynikającym ze zmian strukturalnych. Jednak mechanizmy powodujące supresję GH w otyłości nie są w pełni poznane (12). **Należy w tym miejscu podkreślić, że otyłość sama w sobie nie stanowi wskazania do przeprowadzenia diagnostyki w kierunku niedoboru hormonu wzrostu.** Dorośli pacjenci będący w grupie ryzyka niedoboru GH, u których należy wykonać badania hormonalne w tym kierunku to osoby z chorobą podwzgórza lub przysadki mózgowej, po radioterapii w zakresie głowy, po przebytych urazach głowy lub z klinicznymi czy biochemicznymi wykładnikami zaburzeń działania innych hormonów przysadkowych (izolowany niedobór hormonu wzrostu u osób dorosłych jest bardzo rzadki) (13).

NIEDOBÓR TESTOSTERONU

Otyłość powoduje upośledzenie syntezy testosteronu w jądrach. Z drugiej strony obniżone stężenie testosteronu prowadzi do zwiększenia masy tkanki tłuszczowej, w tym głównie tłuszczu trzewnego oraz zmniejszenia masy tkanki mięśniowej. Testosteron bierze udział w regulacji gospodarki energetycznej ustroju oraz licznych komórkowych szlaków metabolicznych. **Tak więc niedobór testosteronu może powodować rozwój otyłości, a w przypadku hipogonadyzmu leczenie testosteronem może być pomocne w redukcji masy ciała** nie tylko poprzez wpływ na procesy metaboliczne, ale również poprzez poprawę nastroju, zmniejszenie uczucia zmęczenia oraz poprawę motywacji do przestrzegania zaleceń dietetycznych i wykonywania ćwiczeń fizycznych (14).

ZESPÓŁ POLICYSTYCZNYCH JAJNIKÓW

W wielu badaniach wykazano związek między otyłością a występowaniem zespołu policystycznych jajników (PCOS) u kobiet. **Jest to najczęstsza endokrynopatia układu rozrodczego, dotyczy 5-10% kobiet, spośród których połowa ma nadwagę lub otyłość** (15). Tkanka tłuszczowa trzewna jest odpowiedzialna za powstawanie zaburzeń metabolicznych i endokrynologicznych, które sprzyjają rozwojowi PCOS. Tłuszcz trzewny upośledza działanie insuliny, a hiperinsulinizm poprzez stymulację proliferacji komórek tekalnych pęcherzyków jajnikowych może skutkować rozwojem hiperandrogenizmu. Dodatkowo podwyższone stężenie androgenów upośledza wychwyt glukozy przez tkanki obwodowe i pogłębia insulinooporność, a także sprzyja odkładaniu tłuszczu w obrębie jamy brzusznej (16).

Tak zatem u kobiet otyłych niezbędne jest zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego zaburzeń miesiączkowania oraz poszukiwanie cech androgenizacji (hirsutyzm, trądzik) (2).

RZEKOMA NIEDOCZYNNOŚĆ PRZYTARCZYC

Rzekoma niedoczynność przytarczyc jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną chorobą związaną z opornością receptorów na działanie PTH. Wyróżnia się cztery jej typy. Dla typu Ia, wywołanego mutacją w genie GNAS1 kodującym podjednostkę białka G_{sα} (białko odpowiedzialne za sprzężanie z receptorami nie tylko PTH, ale i innych hormonów, np. TSH, LH, FSH), poza zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej (hipokalcemia, hiperfosfatemia z jednocześnie wysokim stężeniem PTH), charakterystyczny jest fenotyp osteodystrofii Albrighta (AHO – *Albright hereditary osteodystrophy*) obejmujący: otyłość, niskorosłość, okrągłą twarz, krótkie, szerokie dłonie i stopy, niesymetryczne skrócenie kości śródreżca i śródstopia (głównie IV I V). Interesujący jest fakt, że odziedziczenie mutacji genu GNAS1 od ojca prowadzi do wystąpienia fenotypu AHO bez współwystępowania zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej (rzekomo-rzekoma niedoczynność przytarczyc) (17, 18).

INSULINOMA

Rzadką wtórną przyczyną otyłości może być również wyspiak trzustki wydzielający insulinę. Jest to najczęstszy guz neuroendokryny trzustki (70-80% wszystkich wyspiaków), występuje z częstością 1 do 4 przypadków na milion osób rocznie. W 90% jest to guz pojedynczy i łagodny, 10% to guzy mnogie, 10% złośliwe a około 16% to guzy związane z zespołem gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (*multiple endocrine neoplasia 1* – MEN-1). Insulina wytwarzana w nadmiarze przez guz jest przyczyną hipoglikemii, która najczęściej występuje na czczo. Uczucie głodu towarzyszące hipoglikemii skłania chorych do częstszego przyjmowania posiłków i w przypadku długiego czasu trwania choroby odpowiada za przyrost masy ciała (19).

Podsumowując, należy podkreślić, że otyłość wtórna jest rzadka, jednak zawsze należy o niej pamiętać, natomiast badania dodatkowe w kierunku wtórnych przyczyn otyłości należy przeprowadzać jedynie u chorych, u których wywiady lub wynik badania przedmiotowego mogą sugerować dodatkową patologię.

PIŚMIENNICTWO

1. Cypryk K, Lewandowski K, Szosland K et al.: Zaburzenia stanu odżywienia u dorosłych. [W:] Lewiński A, Zygmunt A (red.): Diagnostyka czynnościowa zaburzeń hormonalnych z elementami diagnostyki różnicowej. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2011; 143-152.
2. Allen G, Safranek S: FFIN's clinical inquiries. Secondary causes of obesity. *Am Fam Physician* 2011; 83: 972-973.
3. Rotondi M, Magri F, Chiovato L: Thyroid and obesity: not a one-way interaction. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 344-346.
4. de Moura Souza A, Sichieri R: Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 11-15.
5. Lee P, Kengne AP, Greenfield JR et al.: Metabolic sequelae of β-blocker therapy: weighing in on the obesity epidemic? *Int J Obes (Lond)* 2011; 35: 1395-1403.
6. Pischon T, Sharma AM: Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev* 2001; 2: 275-820.

7. Guaraldi F, Salvatori R: Cushing syndrome: maybe not so uncommon of an endocrine disease. *J Am Board Fam Med* 2012; 25: 199-208.
8. Clutter WE: Screening for Cushing's syndrome in an era of epidemic obesity. *Mo Med* 2011; 108: 104-106.
9. Algorytmy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w endokrynologii: *Medycyna po Dyplomie* 2008; 7: 48.
10. J. Kunert-Radek. Diagnostyka laboratoryjna układu podwzgorzowo-przysadkowego. [W:] *Endokrynologia cz. I (Wielka Interneta)*, Medical Tribune Polska, Warszawa 2011; 40.
11. Garten A, Schuster S, Kiess W: The insulin-like growth factors in adipogenesis and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41: 283-295.
12. Kreitschmann-Andermahr I, Suarez P, Jennings R et al.: GH/IGF-I regulation in obesity – mechanisms and practical consequences in children and adults. *Horm Res Paediatr* 2010; 73: 153-160.
13. Glynn N, Agha A: Diagnosing growth hormone deficiency in adults. *Int J Endocrinol* 2012; 972617.
14. Saad F, Aversa A, Isidori AM et al.: Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review. *Curr Diabetes Rev* 2012; 8: 131-143.
15. Kozakowski J, Rabijewski M, Zgliczyński W: Association between abdominal and gynoid fat mass, metabolism markers and serum androgens in obese women with polycystic ovary syndrome. *Post N Med* 2012; 11: 837-842.
16. Vilmann LS, Thisted E, Baker JL et al.: Development of obesity and polycystic ovary syndrome in adolescents. *Horm Res Paediatr* 2012; 78(5-6): doi: 10.1159/000345310.
17. Skowrońska-Jóźwiak E, Marcinowska-Driemel M, Lewiński A: Odrębności zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u dzieci. [W:] Lewiński A, Zygmunt A (red.): *Diagnostyka czynnościowa zaburzeń hormonalnych z elementami diagnostyki różnicowej*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2011; 97-102.
18. Weinstein LS, Yu S, Warner DR et al.: Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev* 2001; 22: 675-705.
19. Vaidakis D, Karoubalis J, Pappa T et al.: Pancreatic insulinoma: current issues and trends. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9: 234-241.

otrzymano/received: 19.03.2013

zaakceptowano/accepted: 27.03.2013

Adres/address:

*Magdalena Walicka

Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych
i Chorób Metabolicznych Kości CMKP

ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa

tel: +48 (22) 628-69-50, fax: +48 (22) 622-79-81

e-mail: klinika.kmr@szpital-orlowskiego