

Hormonalna terapia zastępcza a otyłość

Hormonal replacement therapy and obesity

Tomasz Paszkowski¹, Monika Kłodnicka²

¹ III Katedra i Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. zw. dr hab. med. Tomasz Paszkowski
² doktorantka studiów doktoranckich przy III Katedrze i Klinice Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. zw. dr hab. med. Tomasz Paszkowski

Przeгляд Menopauzalny 2007; 2: 106–109

Streszczenie

Nadwaga i otyłość to jedne z najczęstszych zaburzeń spotykanych u kobiet w okresie okołomenopauzalnym – problem ten dotyczy ok. 65% kobiet w tym okresie życia. Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) nie indukuje otyłości. Podwyższone BMI (*body mass index*) nie jest przeciwwskazaniem do stosowania HTZ, jakkolwiek terapia hormonalna powinna być stosowana u pacjentek otyłych ze szczególną ostrożnością. Dostępna literatura przedmiotu wskazuje na to, że u pacjentek z nadwagą/otyłością kluczową rolę w zakresie profilu bezpieczeństwa HTZ ma właściwy dobór drogi podawania hormonów oraz zastosowanie minimalnie skutecznych dawek.

Słowa kluczowe: menopauza, hormonalna terapia zastępcza, otyłość

Summary

Obesity constitutes one of the most common disorders in the perimenopausal period – it concerns approximately 65% of women in this period of life. Hormone replacement therapy (HRT) does not induce the obesity. The excessive BMI is not an absolute contraindication for HRT; however, hormone therapy should be applied with extreme caution in obese women. The available literature indicates that in peri- and postmenopausal women with indications for the HRT, for safety reasons, the choice of the route of administration and the application of minimally effective dose are crucial.

Key words: menopause, hormone replacement therapy, obesity

Otyłość to patologiczne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie, przekraczające jego fizjologiczne potrzeby i możliwości adaptacyjne. Jest przewlekłą chorobą, spowodowaną nadmierną podażą energii zawartej w pokarmach w stosunku do zapotrzebowania organizmu, czego skutkiem jest magazynowanie jej nadmiaru w postaci tkanki tłuszczowej.

Najlepszym parametrem do oceny otyłości, jest ocena zawartości tkanki tłuszczowej, którą można oszacować korzystając ze wzoru:

$$\% \text{tkanki tłuszczowej} = 1,2 \times (\text{BMI}) + 0,23 \times (\text{wiek}) - 10,8 \times (\text{płeć, kobiety} = 0) - 5,4$$

Zawartość tkanki tłuszczowej wskazująca na otyłość przekracza 25%.

Podstawowym, rekomendowanym przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wskaźnikiem do oceny oty-

łości jest wskaźnik masy ciała, tj. tzw. *body mass index* (BMI). Jest to masa ciała w kilogramach podzielona przez wzrost wyrażony w metrach, podniesiony do kwadratu. Prawidłowa wartość BMI to wartość w zakresie 18–25 kg/m². Jeśli BMI wynosi 25–30 kg/m², mamy do czynienia z nadwagą. Wynik powyżej 30 kg/m² to otyłość, a powyżej 40 świadczy o tzw. otyłości olbrzymiej. Otyłość rozpoznaje się u ok. 65% kobiet po menopauzie [1–4].

Szacuje się, że liczba osób z nadwagą/otyłością na świecie wynosi 1,7 mld. W Stanach Zjednoczonych problem ten już dawno osiągnął rozmiary epidemii. Ocenia się, że 2/3 populacji USA to osoby z nadwagą, a połowę z nich można uznać za osoby otyłe. Ponadto 280 tys. Amerykanów umiera rocznie z powodu otyłości i jej powikłań. W Europie otyłość dotyczy 15–20% społeczeństwa. W Polsce wg przeprowadzonych w 2003 r. badań

Adres do korespondencji:

prof. zw. dr hab. med. **Tomasz Paszkowski**, III Katedra i Klinika Ginekologii AM w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, e-mail: tomasz.paszowski@am.lublin.pl

NATPOL mieszka 6,8 ludzi otyłych. Szacuje się, że w naszym kraju problem nadwagi i otyłości dotyczy 49% kobiet i 54% mężczyzn. Dostrzegając ten ogromny problem, WHO uznaje otyłość za epidemię XXI wieku. *American Heart Association* określiło otyłość jako drugi po paleniu papierosów podstawowy czynnik ryzyka wszystkich chorób krążenia, a przede wszystkim choroby wieńcowej i nadciśnienia tętniczego [1]. Otyłość kojarzy się także z innymi chorobami, takimi jak cukrzyca typu 2, hiperlipidemia, niektóre nowotwory, dna moczanowa, czy też kamica pęcherzyka żółciowego [1, 3, 6, 7]. Leczenie skutków otyłości jest jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych na początku XXI wieku [1, 3–5].

Wyróżnia się 2 typy rozmieszczenia nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej w organizmie. Jedna z nich to otyłość brzuszna, inaczej nazywana wisceralną, a druga to otyłość pośladowo-udowa, tzw. gynoidalna [3, 8]. Do oceny typu otyłości stosuje się tzw. wskaźnik talia-biodro. Prawidłowa wartość tego wskaźnika dla kobiet to <0,8. Obecnie coraz częściej do oceny typu otyłości stosuje się pomiar obwodu talii, który u kobiet nie powinien przekraczać 88 cm.

Otyłość brzuszna charakteryzuje się gromadzeniem tłuszczu w okolicach brzucha i karku, przy stosunkowo szczupłych kończynach. Kobiety po menopauzie mają tendencję do rozmieszczania się tkanki tłuszczowej właśnie wisceralnie. To otyłość brzuszna jest przyczyną pojawiających się w tym okresie zaburzeń metabolicznych. Z nią właśnie powiązane są zaburzenia gospodarki tłuszczowej i węglowodanowej, a także nadciśnienie tętnicze i miażdżyca. Temu typowi otyłości towarzyszy także insulinooporność oraz zwiększona wrażliwość na działanie amin katecholowych, czego skutkiem jest nadmierne uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych do krążenia wrotnego. W wyniku zwiększonego, obwodowego działania nadmiaru wolnych kwasów tłuszczowych zostaje upośledzony transport glukozy do komórek mięśniowych, a także dochodzi do wzrostu odporności na działanie insuliny. Otyłości brzusznej towarzyszą także zmiany degeneracyjne w tkance mięśniowej, narażonej na insulinooporność, co prowadzi do wzrostu klirensu insuliny w wątrobie, hiperinsulinemii, hiperglikemii oraz wzrostu wartości trójglicerydów we krwi. W wyniku hiperinsulinemii dochodzi do retencji sodu i zmian w mięśniówce naczyń, co w konsekwencji powoduje nadciśnienie tętnicze [3, 9, 10].

Otyłość, szczególnie typu brzuszego, należy do elementów tzw. zespołu metabolicznego. Jest to jeden z najczęściej spotykanych zespołów chorobowych, który związany jest z niewłaściwym trybem życia, złą dietą, nadmierną masą ciała oraz wpływem cywilizacyjnym środowiska. Oprócz otyłości, do elementów zespołu metabolicznego zalicza się również hiperinsulinemię z insulinoopornością, zaburzenia gospodarki tłuszczowej, nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia układu krzepnięcia [1–3, 11].

Otyłość pośladowo-udowa to tzw. kobiecy typ otyłości – główne miejsca odkładania tkanki tłuszczowej to okolice pośladków i ud.

Występowanie każdego typu otyłości, a szczególnie typu brzuszego, u kobiet w okresie menopauzy jest wskazaniem do redukcji masy ciała. Najskuteczniejszą metodą jest oczywiście dieta niskokaloryczna i zwiększona aktywność fizyczna, ale w przypadku kobiet w okresie okoł- i pomenopauzalnym postępowanie to niekiedy wymaga uzupełnienia farmakoterapią. Podstawowe preparaty stosowane w leczeniu otyłości to leki hamujące łaknienie, leki zmniejszające wchłanianie w jelitach oraz leki działające termogeniczne. Najczęściej stosowane substancje czynne to:

- metformina – stosowana w zespole metabolicznym i cukrzycy typu 2, jest również skuteczna u otyłych kobiet w okresie menopauzy z nadciśnieniem tętniczym; zalecana dawka dobową to 850–1000 mg;
- sibutramina – działa na ośrodek sytości i termogenezy poprzez zahamowanie zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny; dawka terapeutyczna to 10 mg/d. Nie należy jej stosować u kobiet z nadciśnieniem i zaburzeniami rytmu serca;
- orlistat – powoduje zahamowanie aktywności lipazy trzustkowej i żółtkowej, wzmacnia wchłanianie w jelitach tłuszczu przyjętego z pokarmem; dawka typowa to 360 mg;
- glimepryd – szczególnie skuteczny przy leczeniu otyłości towarzyszącej zespołowi metabolicznemu i cukrzycy typu 2; dzienna dawka waha się 1–6 mg [3, 12].

W badaniach tomograficznych stwierdzono, że u kobiet w okresie okoł- i pomenopauzalnym dochodzi do redystrybucji tkanki tłuszczowej w obrębie pośladków i ud, na korzyść okolic brzucha, talii. Stwierdzono, że wczesne wdrożenie estrogenosubstytucji bardzo szybko prowadzi do powrotu do normy sprzed okresu menopauzy w zakresie dystrybucji tkanki tłuszczowej.

Kobiety otyłe mają znaczną obwodową konwersję androgenów do estrogenów, mając wyższe stężenie wolnego 17 β -estradiolu w porównaniu z kobietami szczupłymi. W rezultacie tego zjawiska odsetek kobiet okołomenopauzalnych z nadwagą/otyłością ze znacznie nasilonymi objawami wypadowymi jest znamienne mniejszy aniżeli wśród ich szczupłych rówieśniczek. Nie oznacza to jednak, że kobiety z nadwagą nie spełniają objawowych kryteriów kwalifikacji do podawania HTZ. Podwyższone BMI *per se* nie jest przeciwwskazaniem do stosowania HTZ – terapia ta jednak powinna być ordynowana u kobiet z nadwagą/otyłością ze szczególnym zwróceniem uwagi na relację korzyści do ryzyka.

Zaobserwowano, że kobiety z podwyższonym BMI mają wyższy poziom estradiolu w odpowiedzi na HTZ niż kobiety z BMI poniżej 30 kg/m² [13, 14].

Lęk przed wzrostem masy ciała to bardzo częsta obawa kobiet przed rozpoczęciem stosowania hormo-

nalnej terapii zastępczej. Jest to jednocześnie jedna z głównych przyczyn braku akceptacji lub rezygnacji z rozpoczętej HTZ. Obawy te jednak nie znajdują potwierdzenia w opublikowanych wynikach badań. W badaniach przeprowadzonych przez Chmouliovskiego i wsp. zauważono ubytek masy ciała o ok. 2 kg podczas 3 mies. stosowania terapii hormonalnej [6]. Według Luouto i wsp. kobiety stosujące HTZ mają średnio niższą masę ciała o 0,7 kg w porównaniu z ich rówieśniczkami nie stosującymi HTZ [15].

Badania przeprowadzone w ostatnich 15 latach jednoznacznie dowodzą, że HTZ nie powoduje przyrostu masy ciała, ani otyłości wisceralnej, a obserwowany na początku terapii niewielki wzrost wagi związany jest z nagromadzeniem wody w tkankach i jest efektem przejściowym [2,4,17]. A zatem obawy kobiet przed stosowaniem HTZ w związku z jej wpływem na masę ciała są nieuzasadnione.

Stwierdzono, że podanie estrogenu egzogenego działa synergistycznie z cholecystokiną (CCK), stymulując ośrodek sytości [3]. U kobiet w okresie menopauzy, dochodzi do spadku CCK wraz ze spadkiem stężenia estrogenów, a stężenie galaniny – peptydu odpowiedzialnego za pobór tłuszczów w diecie, wzrasta wraz ze wzrostem poziomu FSH. Po menopauzie występuje również spadek stężenia beta-endorfin [3, 9, 15].

U kobiet po menopauzie, stosujących HTZ, stwierdzono wzrost hormonu sytości – serotoniny. Ponadto HTZ wpływa korzystnie na działanie enzymu lipazy lipoproteinowej (LPL) odpowiedzialnej za kumulację tkanki tłuszczowej. Działanie hormonalnej terapii zastępczej powoduje wzrost aktywności LPL w adipocytach okolic pośladków i ud, natomiast w miejscach, gdzie pojawia się otyłość wisceralna (zaopatrywanych przez żyłę wrotną) takiego działania nie wykazuje. Jednym z najistotniejszych aspektów patofizjologii otyłości jest insulinooporność tkanek. Współistnienie hiperinsulinemii z insulinoopornością przy obecności otyłości brzusznej, a także z wysokim stężeniem trójglicerydów, niskim stężeniem cholesterolu HDL, zaburzeniami układu krzepnięcia i nadciśnieniem tętniczym to właśnie zespół metaboliczny. Skoniugowane estrogeny uzyskiwane z moczu ciężarnych klaczy mają tendencję do nasilania insulinooporności, natomiast 17β -estradiol, zwłaszcza stosowany przezskórnie, obniża insulinooporność lub jej nie zmienia. Octan medroksyprogesteronu nasila insulinooporność, wobec czego nie zaleca się stosowania tego progestagenu u kobiet z zespołem metabolicznym.

Inne mechanizmy patogenetyczne otyłości w okresie około- i pomenopauzalnym wiążą się ze spadkiem gęstości receptorów insulinowych, prowadzącym do obniżenia insulinooporności i hiperglikemii, spadkiem poziomu hormonu wzrostu i dehydroepiandrosteronu, wzrostu insulinopodobnego czynnika wzrostu oraz TNF- α , czyli cytokin odpowiedzialnych za insulinooporność [2, 3, 7, 16].

Chu i wsp. stwierdzili, że doustne podawanie estradiolu może niekorzystnie wpływać na ryzyko powstawania chorób układu sercowo-naczyniowego, poprzez pogorszenie oporności na insulinę oraz wpływ na stężenie adipocytokin. Natomiast estradiol podawany przezskórnie ma minimalny wpływ na oporność na insulinę oraz powoduje podwyższenie poziomu adiponektyny. Wyniki tych badań sugerują, że u pacjentek otyłych z zespołem metabolicznym preferowane powinno być przeskrórne podawanie estradiolu [18, 19].

Ko i wsp. stwierdzili, że terapia hormonalna ma mniejszy wpływ na poziom cholesterolu HDL u kobiet z nadwagą, niż u pacjentek z normalną masą ciała [21]. Zwraca się uwagę na to, że kardioprotekcyjne działanie HTZ u kobiet otyłych może być maskowane przez leki regulujące profil lipidów [22].

Przyczyn otyłości menopauzalnej można się także doszukiwać w związku ze spadkiem wraz z wiekiem, podstawowej przemiany materii. Przyjmuje się, że na każde 10 lat życia spada ona o ok. 2%, a proces ten zaczyna się już od 18. roku życia. Wydają się również istotne zmiany stylu życia, mniejszy wysiłek fizyczny oraz hiperfagia, związane ze zmianami towarzyszącymi menopauzie [3, 10].

Coraz częściej jako jeden z czynników predysponujących do powstania otyłości po menopauzie wymienia się również zmiany stężenia galaniny (odpowiedzialnej za pobór tłuszczów z pokarmów) oraz spadek neuropeptydu Y odpowiedzialnego za pobór węglowodanów z diety [5].

Podnosi się również rolę leptyny. Leptyna jest produkowana w tkance tłuszczowej i wydzielana do krwiobiegu w ilości proporcjonalnej do zasobów energii. Informuje mózg, ile energii organizm ma do dyspozycji. Poziom leptyny we krwi wpływa na funkcje organizmu, które zależą od zapasów energii, jakie organizm ma do dyspozycji. Leptyna jest więc pośrednikiem w regulacji bilansu energetycznego ustroju pomiędzy tkanką tłuszczową, a ośrodkowym układem nerwowym. Jej stężenie odzwierciedla zawartość tłuszczu w organizmie i pozostaje w związku z poziomem insulinemii. Wpływ HTZ na stężenie leptyny nie jest do końca poznany. Hadji i wsp. w swoich badaniach na dużej grupie menopauzalnych kobiet stwierdzili, że stosowanie HTZ nie ma żadnego wpływu na zawartość leptyny, nawet po uregulowaniu wagi ciała [5]. Z kolei Konukoglu i wsp. stwierdzili, że HTZ ma wpływ na wzrost stężenia leptyny u kobiet pomenopauzalnych, dowodząc, że dochodzi do znamienego wzrostu jej zawartości u kobiet otyłych. Zdaniem innych autorów rozmieszczenie tkanki tłuszczowej i typ otyłości nie pozostają w związku z poziomem leptyny [2, 13]. Stwierdzono, że HTZ podawana drogą przezskórną nie wykazuje żadnego wpływu na poziom leptyny oraz BMI u kobiet w okresie menopauzy [2, 6, 14].

Buyuk i wsp. odnotowali, że kobiety ze zwiększonym BMI otrzymujące HTZ częściej doświadczają nieprawi-

łowego krwawienia z macicy podczas kuracji [11]. Poziom estrogenemii podczas stosowania HTZ zwiększa się po menopauzie u otyłych kobiet znacznie bardziej niż u szczupłych, a zatem u kobiet tych, o ile istnieją u nich wskazania do zastosowania HTZ, należy unikać podawania wysokich dawek estrogenów, co pozwala również zredukować ryzyko wystąpienia u nich nieprawidłowych krwawień, szczególnie podczas złożonej, ciągłej HTZ.

Rodriguez i wsp. dowiedli, że odwrotne powiązanie pomiędzy poziomem estrogenemii, a ryzykiem chorób naczyń wieńcowych jest znacznie większe u szczupłych kobiet (BMI <22 kg/m²) [23, 24].

Otyłość menopauzalna powoduje wzrost ryzyka zapadania na nowotwory estrogenozależne. Ma na to wpływ rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w organizmie oraz stężenie estronu ze źródeł pozagonadalnych. Stwierdzono, że u kobiet otyłych po menopauzie ryzyko wystąpienia raka piersi jest ok. 5-krotnie wyższe, zaś w przypadku raka endometrium – ryzyko wzrasta 6-krotnie. Jeżeli chodzi o raka piersi, to kobiety z BMI >30 kg/m², które nigdy nie stosowały hormonalnej terapii zastępczej, mają zwiększone ryzyko 1,7–2,8 raza. Masa ciała nie miała takiego znaczenia w przypadku kobiet stosujących HTZ. Kobiety z BMI poniżej 24,9 kg/m² stosujące terapię przez minimum 5 lat mają ponaddwukrotnie zwiększone ryzyko pojawienia się przewodowego raka piersi [25].

Kluczowe znaczenie dla aspektu bezpieczeństwa hormonalnej terapii zastępczej u kobiet otyłych ma dobór rodzaju terapii, szczególnie w zakresie drogi podawania hormonów. Kobietom z otyłością, szczególnie typu brzuszego, u których istnieją wskazania do HTZ przy jednoczesnym braku przeciwwskazań do tej terapii, rekomenduje się zastosowanie przeskórnej drogi podawania hormonów w najniższej skutecznej dawce.

Piśmiennictwo

1. Ali M, Fuller W, et al. Wyniki chirurgicznego leczenia otyłości. *Chirurgia po dyplomie* 2006; 6: 20-31.
2. Salbach B, Nawroth PP, Kubler W, et al. Serum leptin levels and body weight in postmenopausal women under transdermal hormone replacement therapy. *Eur J Med Res* 2000; 5: 63-6.
3. Diagnostyka i terapia wieku menopauzalnego. Pertyński T (red.). Elsevier Urban and Partner, Wrocław 2004; 75-87.
4. World Health Organization, Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series 866. Geneva: WHO, 1986.
5. Hadji P, Gorke K, Hars O, et al. The influence of hormone replacement therapy (HRT) on serum leptin concentration in postmenopausal woman. *Maturitas* 2000; 37: 105-11.
6. Chmouliovsky L, Habicht F, James RW, et al. Beneficial effect of hormone replacement therapy on weight loss in obese women. *Maturitas* 1999; 32: 147-53.
7. Pettigrew R, Hamilton-Fairley D. Obesity and female reproductive function. *Br Med Bull* 1997; 53: 341-58.
8. Pearce KF, Reboussin DM, Mayer-Davis E, et al. Postmenopausal hormone replacement and obesity. *Prim Care Update Ob Gyns* 1998; 5: 165.
9. Ryan AS, Nicklas BJ, Berman DM, et al. Hormone replacement therapy, insulin sensitivity, and abdominal obesity in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2002; 25: 127-33.
10. van Ineke S. Weight gain and hormone replacement therapy: are women's fears justified? *Maturitas* 2000; 34 (suppl. 1): S3-8.
11. Buyuk E, Gurler A, Erenus M. Relationship between circulating estradiol levels, body mass index, and breakthrough bleeding in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Menopause* 1998; 5: 24-7.
12. Markiewicz B. Otyłość poradnik dla lekarzy. Wyd. I Archi-Plus, Kraków 2007
13. Bednarek-Tupikowska G, Filus A, Kuliczowska-Płaksej J, et al. Serum leptin concentrations in pre- and postmenopausal women on sex hormone therapy. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 207-12
14. Cento RM, Proto C, Spada RS, et al. Leptin levels in menopause: effect of estrogen replacement therapy. *Horm Res* 1999; 52: 269-73.
15. Yamasaki H, Douchi T, Yamamoto S, et al. Body fat distribution and body composition during GnRH agonist therapy. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 338-42.
16. Rexrode KM, Manson JE. Are some types of hormone replacement therapy safer than another? Lesson from the estrogen and thromboembolism risk study. *J Am Heart Association* 2007; 115: 820-2.
17. Konukoglu D, Serin O, Ercan M. Plasma leptin levels in obese and non-obese postmenopausal women before and after hormone replacement therapy. *Maturitas* 2000; 36: 203-7.
18. Chu MC, Cosper P, Nakhuda G, et al. A comparison of oral and transdermal short term estrogen therapy in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86: 1669-75.
19. Fait T, Vrablik M, Cibula D, et al. Oral but not transdermal estrogen replacement therapy reduced level of tissue factor pathway inhibitor: cross-over designed study. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27: 65-8.
20. Straczek C, Oger E, Canonico M, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen. *J Am Heart Association* 2005; 112: 3495-500.
21. Ko H, Kim CJ, Ryu W. Overweight and effect of hormone replacement therapy on lipid profiles in postmenopausal woman. *Korean J Intern Med* 2005; 20: 33-9.
22. Mack WJ, Hameed AB, Xiang M, et al. Does elevated body mass modify the influence of postmenopausal estrogen replacement on atherosclerosis progression: results from the estrogen in prevention of arteriosclerosis trial. *Atherosclerosis* 2003; 168: 91-8.
23. Rodriguez C, Calle E, Patel A, et al. Effect of body mass on the association between estrogen replacement therapy and mortality among elderly US women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 145-52.
24. Yasui T, Uemura H, Umino Y, et al. Serum estrogen level after hormone replacement therapy and body mass index in postmenopausal and bilaterally ovariectomized women. *Maturitas* 2005; 50: 19-29.
25. Li CI, Malone KE, Daling JR. Interactions between body mass index and hormone therapy and postmenopausal breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2006; 17: 695-703.
26. Luoto R, Mannisto S, Vartiainen E. Hormone replacement therapy and body size: How much does lifestyle explain? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178 (1 Pt 1): 66-73.