

Vliv obezity na nástup puberty a menstruační cyklus

MUDr. Helena Neumannová, IFEPAG

Ambulance Gynekologie dětí a dospívajících – Remedis, Praha

Obezita není novým fenoménem, nicméně epidemie obezity v posledních několika desetiletích, s další akcelerací v době covidu 19, je způsobena nejen genetickými faktory, ale i životním stylem a prostředím (výživa, tělesná aktivita, perinatální programování). Obezita zpravidla vede k inzulinové rezistenci, kdy buňky nedokážou dostatečně reagovat na působení inzulinu, což vede k jeho nadprodukci, k hyperinzulinemii. Zvýšená hladina inzulinu stimuluje vaječníky k nadměrné produkci androgenů a androgeny mohou dále zhoršovat inzulinovou rezistenci a zvyšovat hladinu inzulinu v krvi. Tak vzniká bludný kruh, kdy hyperinzulinemie a hyperandrogenismus se navzájem posilují. Mezi typické další zdravotní komplikace patří diabetes, hypertenze, hyperlipidemie a metabolický syndrom. U adolescentních dívek může obezita způsobit i časnější nástup puberty a menarche. Důsledkem hyperandrogenismu bývá nepravidelné krvácení nebo vynechání menses, dále pak syndrom polycystických ovarií i vyšší výskyt dysmenorey a premenstruálního syndromu.

Klíčová slova: obezita, menstruační cyklus, hyperandrogenismus, hypermenorea, polycystická ovaria, osa hypotalamus – hypofýza – ovarium.

The influence of obesity on the onset of puberty and the menstrual cycle

Obesity is not a new phenomenon, however the obesity epidemic in the last few decades – with further acceleration in the time of Covid 19 – is caused not only by genetic factors, but also by lifestyle and environment (nutrition, physical activity, perinatal programming). Obesity usually leads to insulin resistance, when cells cannot respond sufficiently to the action of insulin, which leads to its overproduction, to hyperinsulinemia. Increased insulin levels stimulate the ovaries to overproduce androgens, and androgens can further worsen insulin resistance and increase blood insulin levels. This creates a vicious circle where hyperinsulinemia and hyperandrogenism reinforce each other. Typical other medical complications include diabetes, hypertension, hyperlipidemia, and metabolic syndrome. In adolescent girls, obesity can also cause an earlier onset of puberty and menarche. The consequence of hyperandrogenism is irregular bleeding or missing menses, as well as polycystic ovary syndrome and a higher incidence of dysmenorrhoea and premenstrual syndrome.

Key words: obesity, menstrual cycle, hyperandrogenism, hypermenorrhoea, polycystic ovary, hypothalamus – pituitary – ovary axis.

Zkratky:

BMI – body mass index

WHO – World Health Organization

PCOS – Syndrom polycystických ovarií

GnRH – Gonadotropin Releasing hormon

FSH – Folikulostimulační hormon

LH – Luteinizační hormon

AMH – Anti-Müllerianý hormon

SHBG – Sex hormone binding globulin

DHEAS – Dihydroepiandrosteron

COC – Kombinovaná hormonální antikoncepce

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research in Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Pediatr. praxi.** 2024;25(6):357-360

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.068>

Článek přijat redakcí: 28. 8. 2024

Článek přijat k tisku: 8. 11. 2024

MUDr. Helena Neumannová, IFEPAG

Neumannova.Helena@seznam.cz

Definice obezity

Obezita je komplexní onemocnění způsobené kombinací genetických predispozic, psychosociálních faktorů a vlivů prostředí, jako jsou nezdravý životní styl a stravovací návyky. V některých případech lze identifikovat konkrétní etiologické faktory, které přispívají k rozvoji obezity, včetně dlouhodobého užívání některých léků (např. kortikosteroidů), závažných onemocnění (např. hypotyreóza nebo Cushingův syndrom), imobilizace v důsledku úrazů a operací, a některých genetických syndromů (např. Prader-Williho syndrom nebo mutace genu MC4R). Posuzování stavu výživy je postaveno na údajích o tělesné hmotnosti a tělesné výšce, z nich vychází parametry – hmotnost vztažená k výšce a index tělesné hmotnosti (BMI, body mass index).

Pro děti do 5 let používáme percentilové grafy, stanovíme ideální hmotnost vztaženou k výšce, mírná obezita je stav s váhou na 120–130 % ideální hmotnosti a těžká obezita nad 130 % ideální tělesné hmotnosti.

Body mass index, který používáme pro děti starší 5 let a dospělé, vypočítáme podle vzorce (hmotnost v kg/výška v metrech) (1). Přitom využíváme percentilové grafy BMI k porovnání s referenční populací daného věku a pohlaví. BMI mezi 85.–97. percentilem označujeme jako nadváhu, nad 97. percentilem jako obezitu (2).

Epidemiologie

Nadváha a obezita vzniká v důsledku nerovnováhy mezi příjmem energie (strava) a výdejem energie (fyzická aktivita), což je ovlivněno životním stylem a okolním prostředím. Obezitogenní prostředí, které podporuje rozvoj obezity, zahrnuje omezenou dostupnost zdravých potravin a nedostatek fyzické aktivity. Obezita v dětství a dospívání je spojena s vyšším rizikem časného rozvoje onemocnění, jako je diabetes 2. typu, a metabolických poruch. Kromě toho má dětská a adolescentní obezita negativní psychosociální dopady, jako jsou horší školní výsledky, zhoršení kvality života a sociální stigma spojené s diskriminací a šikanou. Obezita v dětství výrazně zvyšuje pravděpodobnost obezity v dospělosti.

Etiopatogeneze

Genetické příčiny obezity mohou být monogenní – představují 3 % všech výskytů

a projevují se již od raného dětství. Patří sem mutace genu pro leptin i mutace genu MC4R v homozygotní i heterozygotní formě. Pro všechny nositele genových mutací je typické abnormální jídelní chování s trvalou chutí k jídlu.

Mezi **perinatální příčiny** patří obezita matky, nízká hladina vitaminu D i velký váhový přírůstek během gravidity, jejímž důsledkem je vyšší porodní hmotnost. U dětí s nižší porodní hmotností je rizikovým faktorem nadměrný váhový přírůstek v prvním roce života. Protektivní vliv má přitom kojení – kojené dítě je méně často ohroženo obezitou než dítě uměle živěné (4).

Stravovací návyky – jako je vynechávání snídaně, nadměrná konzumace potravin s vysokým obsahem cukrů a slazených nápojů, jsou často spojeny s obezitou. K tomu přispívá i specifické složení střevního mikrobiomu, který ovlivňuje vstřebávání potravin.

K **psychosociálním příčinám** patří například stres, osobní traumata, násilí v rodině a deprese, které mohou ovlivnit stravovací chování. Behaviorální faktory, jako sedavý způsob života a nedostatek spánku, rovněž zvyšují riziko obezity. K nezdravým stravovacím vzorcům přispívají média, která často propagují nezdravé průmyslově zpracované potraviny bohaté na cukr, tuk a energii a prezentují nerealistické ideály tělesné hmotnosti, kdy od ideálu abnormální hubenosti, jehož prototypem byla v 60. letech modelka Twiggy, přecházejí k prezentaci těžké obezity jako prototypu zdravé sebevědomé ženy.

Vliv obezity na načasování puberty a menarché

Puberta je významným vývojovým obdobím mezi dětstvím a dospělostí na jejímž průběhu do značné míry závisí kvalita života v dospělém věku. Je to hormonálně podmiňovaný proces fyzického zrání a růstového výšvihu na jehož konci je jedinec schopen reprodukce.

Nadbytek tukové tkáně s vysokými hladinami leptinu urychluje výchozí aktivaci reprodukčního systému, což má za následek předčasnou pubertu (6).

Nástup puberty je určen uvolněním GnRH v důsledku zvýšené frekvence generátoru pulzů, který odpovídá neuronům kisspeptinu

(KISS) v nucleus arcuatus. To způsobuje aktivaci osy hypothalamus – hypofýza – ovarium. Důležitý vliv na spuštění pulzní sekrece GnRH má leptin – hormon uvolňovaný tukovou tkání, přičemž u obézních dívek je jeho hladina vyšší. Dalším mechanismem je transformace androgenů v estrogény v tukové tkáni, což vede k časně telarché. U obézních dívek je častější inzulinová rezistence, potažmo hyperinzulinemie, která může vyústit v hyperandrogenemii.

Předčasná puberta

Předčasná puberta je definována rozvojem sekundárních pohlavních znaků před dosažením věku 8 let. Odhadovaná incidence je mezi 1/5 000 a 1/10 000. Pubertální známky před osmým rokem věku se vyskytují pouze u méně než 5 % dívek s normálním BMI, ale u dívek s nadměrným BMI je signifikantně vyšší prevalence časně telarché, pubarché a menarché.

Menstruační poruchy

Prevalence menstruačních nepravidlostí je u obézních adolescentů 30–36 % a pozitivně koreluje se stupněm adipozity.

Zvýšené hladiny inzulinu mohou stimulat produkci androgenů ve stromální tkáni vaječníků i u dospívajících bez známek PCOS. Zvýšení hmotnosti u dospívajících dívek je tedy vystavuje riziku PCOS kvůli zvýšeným hladinám androgenů. Tuková tkáň může ukládat steroidy díky jejich vysoké rozpustnosti v tucích, takže celkové množství pohlavních hormonů v těle, včetně androgenů, je vyšší než u dívek s normální hmotností. Přeměna androstedionu na estron a testosteron vede k hyperestrismu a hyperandrogenismu, jejichž důsledkem jsou poruchy menstruačního cyklu.

Syndrom polycystických vaječníků (PCOS)

Syndrom polycystických ovaríí (PCOS) představuje nejrozšířenější endokrinní poruchu u dospívajících, která postihuje 5–18 % dívek. S nárůstem obezity mezi dospívajícími se může časem ještě více rozvinout. Konkrétně rychlá pulzní frekvence GnRH podporuje sekreci LH z předního laloku hypofýzy a zároveň omezuje sekreci FSH, což vede k relativnímu nadbytku LH. Luteotropní hormon působí na buňky

theiky a stimuluje tvorbu androgenů naopak FSH stimuluje v granulóze produkci androgenů a současně stimuluje aromatázu, která přeměňuje androgeny na estrogenery. Mezi estrogenery a hormony hypofýzy je negativní i pozitivní zpětná vazba, na negativní je citlivější FSH a na pozitivní naopak LH. U dívek s polycystickými ovárii jsou v důsledku toho vyšší hladiny LH než FSH a vyšší hladiny androgenů, což vede k projevům hirsutismu a akné. Z dalších laboratorních hodnot stojí za zmínku zvýšená hladina volného i celkového testosteronu, androstendionu, nízká hladina SHBG a zvýšený DHEAS.

Diagnostika PCOS

Diagnostika PCOS se zakládá na přítomnosti dvou ze tří hlavních kritérií: hyperandrogenismus, anovulace a ultrazvukový nález polycystických ovárií. Avšak u adolescentek jsou tyto symptomy často součástí normálního pubertálního vývoje.

Diagnózu PCOS zvažujeme u každé adolescentky s obezitou provázenou hirsutismem a menstruační nepravidelností. Dívky se známkami PCOS krátce po menarché označujeme za „rizikové pro PCOS“. Ultrazvuková kritéria se doporučuje aplikovat až 8 let po menarché, dále se nedoporučuje používat hodnoty AMH.

Terapeutický přístup k adolescentkám s PCOS

Životní styl

Úprava životního stylu, jako jsou dietní opatření, cvičení a hubnutí, jsou doporučeními první linie. Snížení tukové hmoty a zvětšení svalové hmoty má za následek úpravu metabolických poměrů. Obézní děti a děti s nadváhou, které nejsou obézní v dospělosti, mají podobná kardiovaskulární rizika jako jedinci, kteří nikdy obézní nebyli.

Hormonální léčba

Gestageny: U dospívajících s minimálními nebo neobtěžujícími příznaky hyperandrogenismu a poruchami cyklu jsou lékem první volby gestageny. Podávají se dlouhodobě, v druhé polovině cyklu a jejich smyslem je suplementace (či substituce) endogenního progesteronu, který chybí v důsledku anovulace.

Kombinovaná perorální antikoncepce (COC): je lékem volby u dospívajících s klini-

kým hyperandrogenismem a poruchami cyklu. Snižuje produkci ovariálních i adrenálních androgenů, zvyšuje hladinu transportních proteinů pro pohlavní hormony (SHBG), které vážou testosteron, a tím snižují jeho volnou aktivní frakci, zlepšují se projevy hirsutismu a má pozitivní vliv na projevy akné.

Antiandrogeny: Nejčastěji podáváme spironolakton, který by se měl používat v kombinaci s perorální antikoncepcí, protože je potencionálním teratogenem. Flutamid je silný antiandrogen, v ČR není registrovaný, používá se k léčbě karcinomu prostaty.

Léky zvyšující citlivost na inzulín: Snížením hyperinzulinémie dosáhneme i snížení hyperandrogenemie. Metformin – biguanid, perorální antidiabetikum, zlepšuje metabolické poměry, nicméně nástupu diabetu 2. typu nezabrání (3).

Další možnosti korekce obezity

Bariatrická chirurgie – v současné době nejúčinnější metoda vedoucí k významnému a trvalému úbytku hmotnosti. Bariatrický výkon u dospívajících a dětí může být zvažován v centrech, která jsou schopna poskytnout multidisciplinární přístup, zahrnující dovednosti v dětské chirurgii, psychologických přístupech a ve výživě této věkové kategorie. Jsou dána kritéria: 1. BMI převyší 40 kg/m² (nebo percentil 99,5 pro odpovídající věk) a je přítomna alespoň jedna komorbidita, 2. podstoupil alespoň 6 měsíců trvající řízené úsilí o snížení hmotnosti ve specializovaném centru, 3. je prokázána kostní i vývojová zralost, 4. pacient je schopen se zavázat ke komplexnímu lékařskému a psychologickému vyšetření před a po operaci, 5. je ochoten se účastnit pooperačního multidisciplinárního léčebného programu v zařízení se specializovanou pediatrikou péči (ošetřování, anestezie, psychologie, pooperační péče). Bariatrický výkon u nemocných s dědičně podmíněnou obezitou, jako je syndrom Pradera a Williho, může být indikován pouze po pečlivém zvážení odborného týmu s účastí obezitologa, pediatra a chirurga (5).

Závěr a doporučení pro praxi u obezity dívek v adolescenci

Obezita v adolescenci představuje závažné zdravotní riziko, které ovlivňuje nejen

fyzický, ale i psychický vývoj mladých dívek. Z hlediska endokrinologie je obezita spojena s hormonálními změnami, které mohou vést k předčasnému nástupu puberty, menstruačním nepravidelnostem a syndromu polycystických ovárií (PCOS). Tyto poruchy zvyšují riziko budoucí neplodnosti, metabolických onemocnění jako je diabetes 2. typu, a kardiovaskulárních problémů. Obezita v dospívání má také významný dopad na psychosociální pohodu dívek, zahrnující nižší sebevědomí, depresivní stavy a sociální izolaci.

Včasný screening a diagnostika

Prevence je klíčová, všechny adolescentky s nadváhou nebo obezitou by měly být pravidelně sledovány z hlediska vývoje hormonálních poruch, jako je předčasná puberta nebo nepravidelné menstruační cykly. Screening by měl zahrnovat monitorování hladin hormonů, jako jsou androgeny, inzulín, a pravidelné vyšetření vaječníků pomocí ultrazvuku, pokud je podezření na PCOS.

Diagnóza PCOS: U dívek s nadváhou nebo obezitou, které vykazují symptomy, jako je hirsutismus, akné a nepravidelné menstruační cykly, je důležité pečlivé zvážení diagnózy PCOS.

Podpora zdravého životního stylu

Individuální plánování: Pro každou dívku je třeba vytvořit individuální plán zaměřený na úpravu stravovacích návyků, zvýšení fyzické aktivity a podporu zdravého spánku. V tomto věku je klíčové zapojení celé rodiny, protože prostředí doma hraje zásadní roli v úspěchu dlouhodobých změn.

Nutriční poradenství: Spolupráce s odborníky na výživu může pomoci zajistit vyváženou stravu, která obsahuje dostatek živin, přičemž je minimalizováno riziko extrémních diet nebo nedostatečné výživy, které mohou negativně ovlivnit fyzický i duševní vývoj dívek.

Psychologická intervence: U adolescentek s obezitou je vhodné zvažovat zapojení psychologické podpory. Zvláště dívky, které čelí šikaně, nízkému sebevědomí nebo depresím, potřebují komplexní přístup, který zahrnuje jak léčbu obezity, tak zvládání emočních problémů.

Podpora rodiny a školy: Vzdělávací programy zaměřené na rodiče a školy jsou důležité pro vytváření prostředí, které podporuje zdravé

stravovací návyky a fyzickou aktivitu. Školy by měly poskytovat přístup k vyvážené stravě a nabídky sportovních aktivit.

Léčba a farmakoterapie

Farmakologická intervence: U dívek s obezitou a PCOS by měla být zvážena hormonální léčba, která reguluje menstruační cyklus a snižuje hladiny androgenů. Kombinovaná hormonální antikoncepce je vhodná volba. Nejvhodnější a nejsnazší je v tomto případě užití kombinované estrogen-gestagenní antikoncepce. Vyřeší nepravidelný cyklus a lze ji užívat dlouhodobě až do doby, kdy bude dotyčná plánovat těhotenství. Velkou výhodou bývá markantní klinický efekt, kdy adolescentní uživatelka ocení výrazné zlepšení hirsutismu a akné.

Metformin: U adolescentek s inzulinovou rezistencí může být předepsán metformin, který zlepšuje citlivost na inzulin a může také napomáhat snižování hmotnosti. Jeho použití by mělo být vždy konzultováno s odborníkem na endokrinologii.

Prevence dlouhodobých komplikací

Pravidelné sledování: Dívky s obezitou a PCOS by měly být dlouhodobě sledovány nejen z hlediska gynekologických problémů, ale i rizika vzniku metabolických onemocnění, jako je diabetes 2. typu, hypertenze a kardiovaskulární choroby.

Bariatrická chirurgie: V krajních případech, zejména u adolescentek s těžkou obezitou a komorbiditami, může být bariatrická chirurgie vhodnou volbou. Tento přístup by měl být

zvážen pouze po vyčerpání konzervativních postupů a musí být prováděn v centrech specializovaných na dětskou obezitu.

Důraz na vzdělávání

Prevence na školách: Vzdělávací programy zaměřené na zdravou výživu, důležitost fyzické aktivity a rizika spojená s obezitou, by měly být zaváděny na školách již od raného věku. Poskytování informací o správném stravování, fyzické aktivitě a zvládání stresu může pomoci v prevenci obezity u dospívajících dívek.

Zdravotní výchova: Dívky v adolescenci by měly být pravidelně informovány o důsledcích obezity a PCOS, stejně jako o možnostech prevence a léčby, aby se zvýšilo jejich povědomí o rizicích spojených s nezdravým životním stylem.

LITERATURA

1. Obesity and overweight. World Health Organization. Updated March 1, 2024. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Lébl J, Al Taji E, Koloušková S, et al. Dětská Endokrinologie a diabetologie Praha: Galén 2016: 615 s.

3. Bauman D. Impact of obesity on female puberty and pubertal disorders. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2023; 91:102400.
4. Itriyeva K. The effects of obesity on the menstrual cycle. Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care. August 2022;52(8).

5. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery Obesity Facts. 2013;6:449-468. and Obesity Surgery 2014;24:42-55.
6. Huang A. Connection between Obesity and Puberty. Current Opinion Endocr Metab Res. 2020;14:160-168.