

AZ OBESITAS ELKÜLÖNÍTŐ DIAGNÓZISA

**Premium Health
Concepts előadás**

2011. május 21.

***Dr. Békési Gábor, SE, II.
Belgyógyászati Klinika***



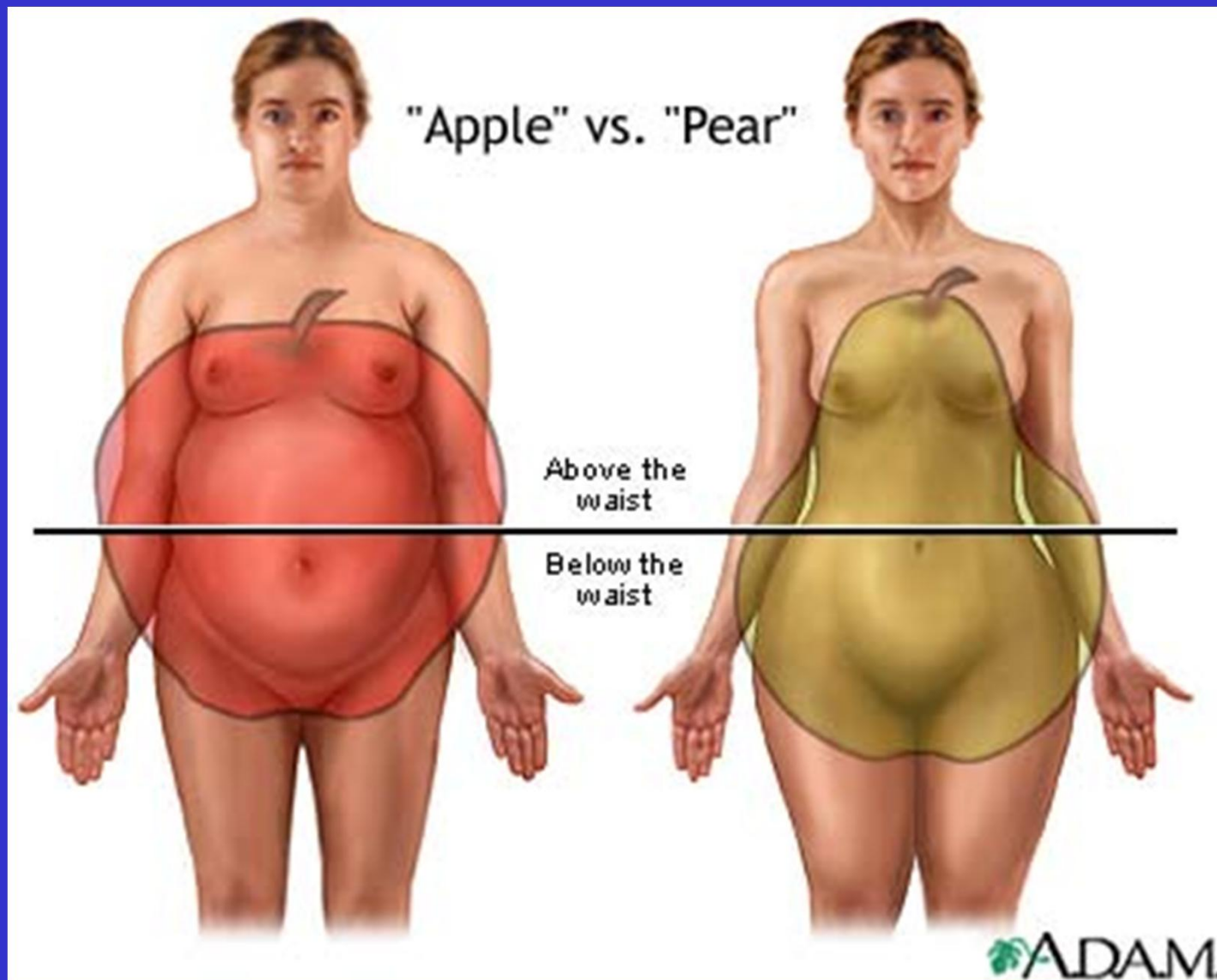
OBESITAS

Meghatározás:

- az abszolút vagy relatív zsírtartalom megnövekedése
- krónikus kórállapot, a tíz legsúlyosabb egészségügyi probléma egyike
- nagyobb testtömegnél kerül egyensúlyba a kalória bevitel és leadás
- a zsírszövet gyarapodása lehet egyenletes vagy csak részleges; klinikailag két fő típus:
 1. gynoid (perifériás, subcutan, gluteofemoralis),
 2. android (centralis, visceralis, abdominalis)

ANDROID

GYNOID



OBESITAS

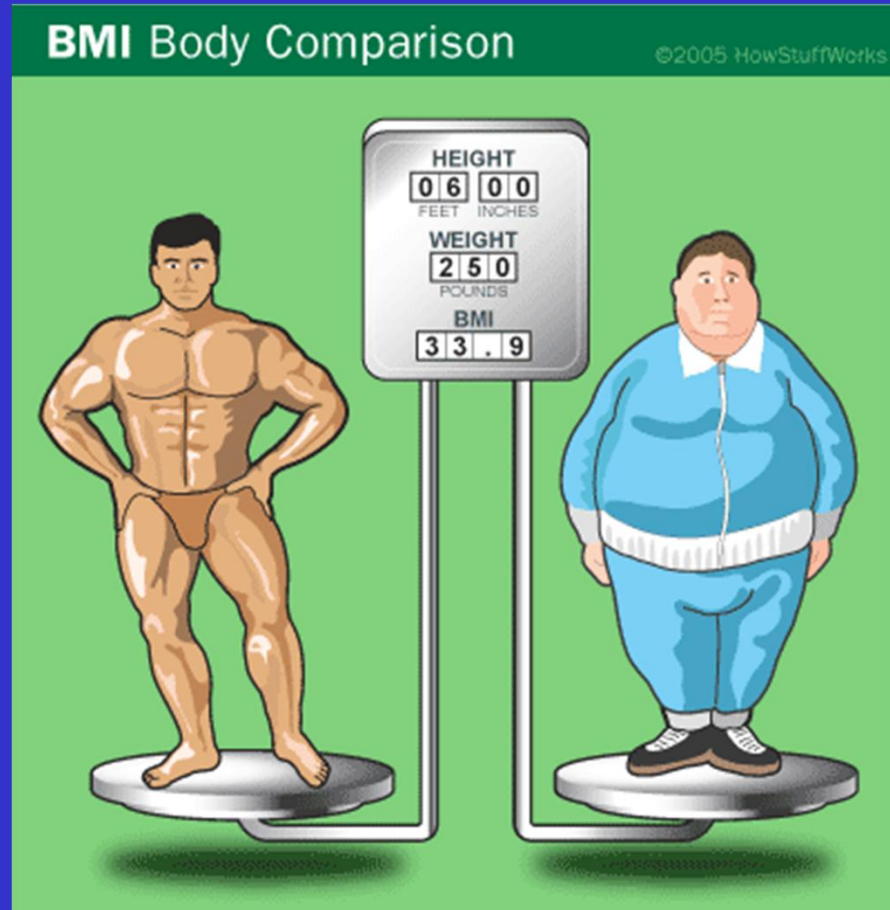
Mérésének módszerei I:

-fiziológiás zsírszöveti eloszlás:
születéskor 12%; fél évesen 30%;
férfi: 15%; nő: 25%

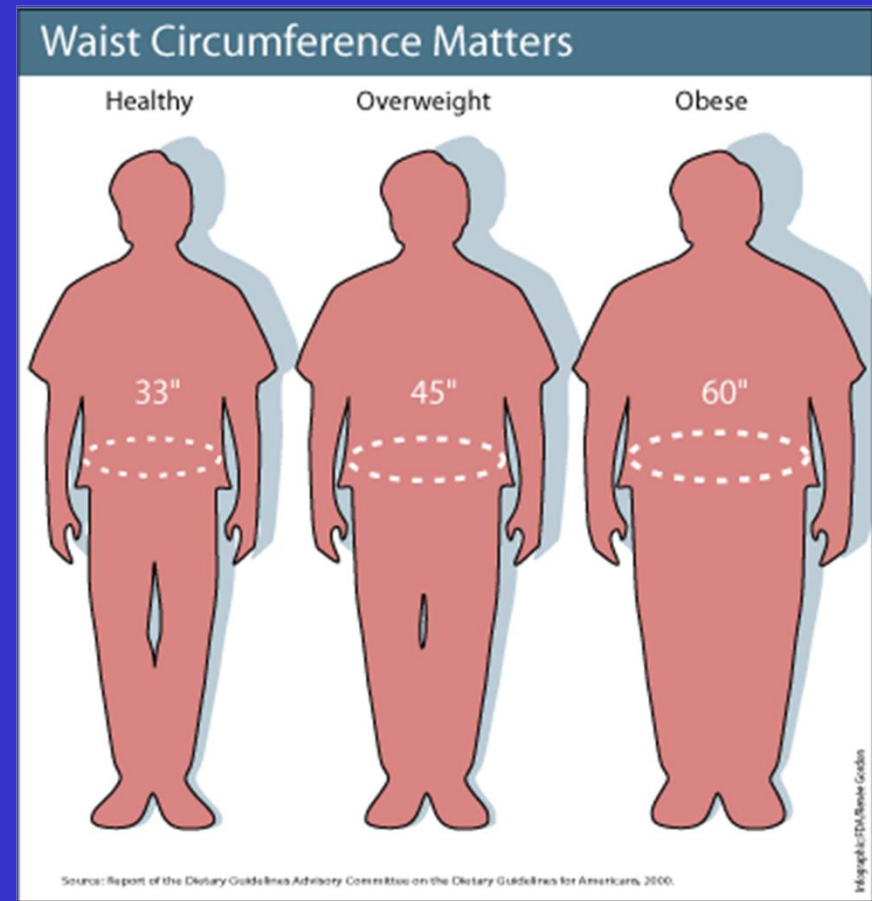
-testtömeg: izmos, nem obes egyéneknél félrevezető lehet

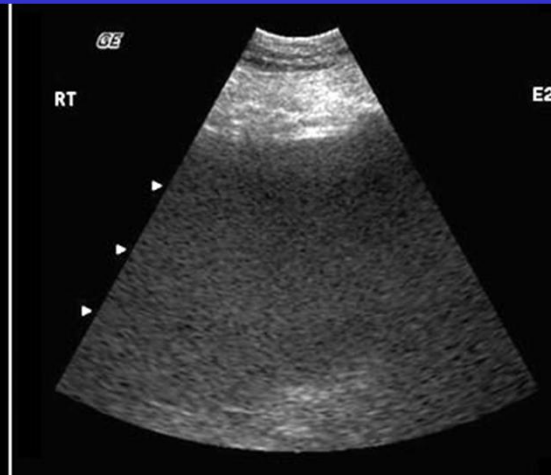
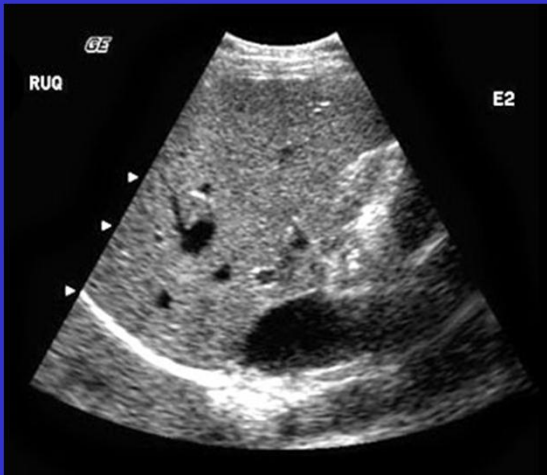
-BMI: testsúly/méterekben kifejezett testmagasság² (kg/m²);
független a magasságtól, arányos a zsírtartalommal
- <18,5: soványság; 18,5-24,9: normális; 25-29,9: túlsúly;
>30: obesitas;
30-34,9: első fokú; 35-39,9: másodfokú; >40: harmadfokú,
morbid obesitas !

BMI „hiba”

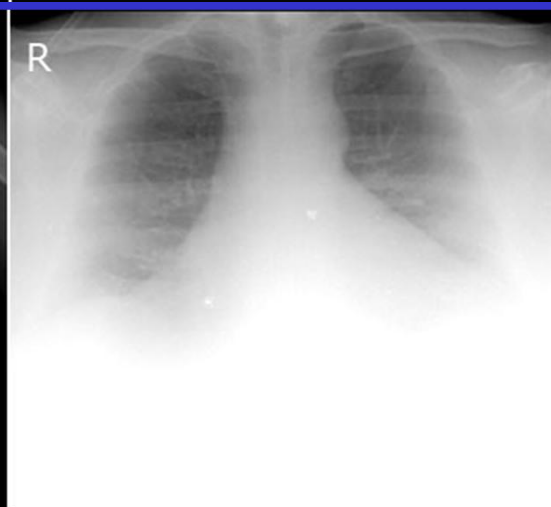
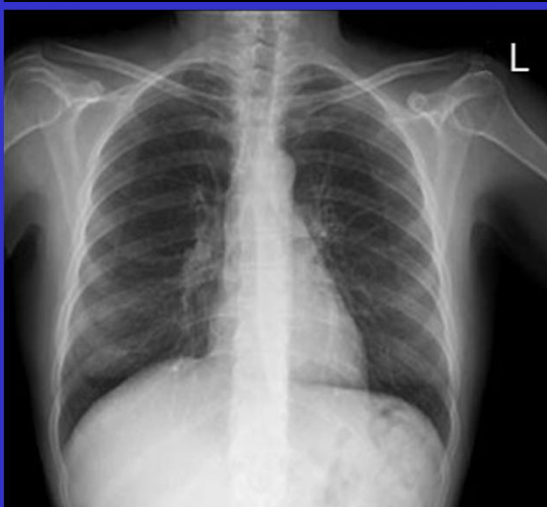


Haskörfogat

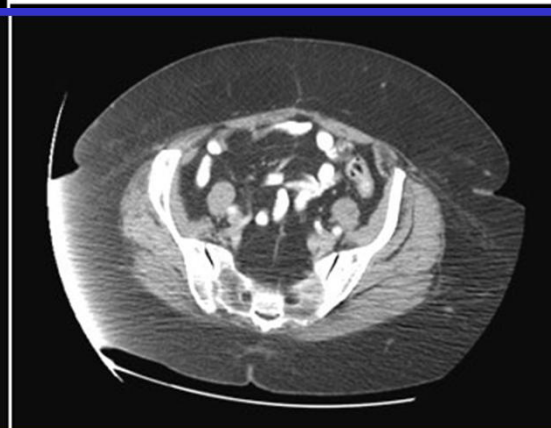




Hasi UH



Mellkas RTG



Hasi CT

OBESITAS

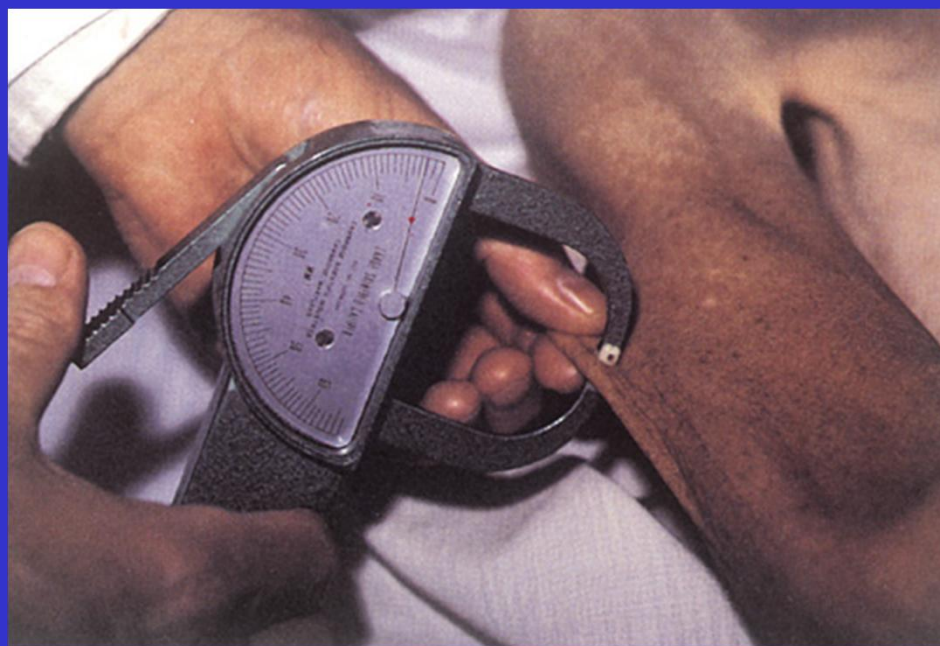
Mérésének módszerei II:

- WHR: derék-csípő hányados (waist hip ratio; köldök/tompor); férfiakban max. 1, nőkben max. 0,9; visceralis obesitasban megnő
- derékbőség: a hasi zsírszövet megítélésére alkalmas; férfiakban 94 cm, nőkben 80 cm
- Broca-képlet: testmagasság (cm)-100, ebből 10% levonva; csak tájékozási alkalmas
- Egyéb lehetőségek: bőrredő vastagság mérés, denzitometria (DXA-dual X ray absorptiometry), CT-MR, elektromos impedancia

Derék-csípő hányados



Bőrredő vastagság mérés

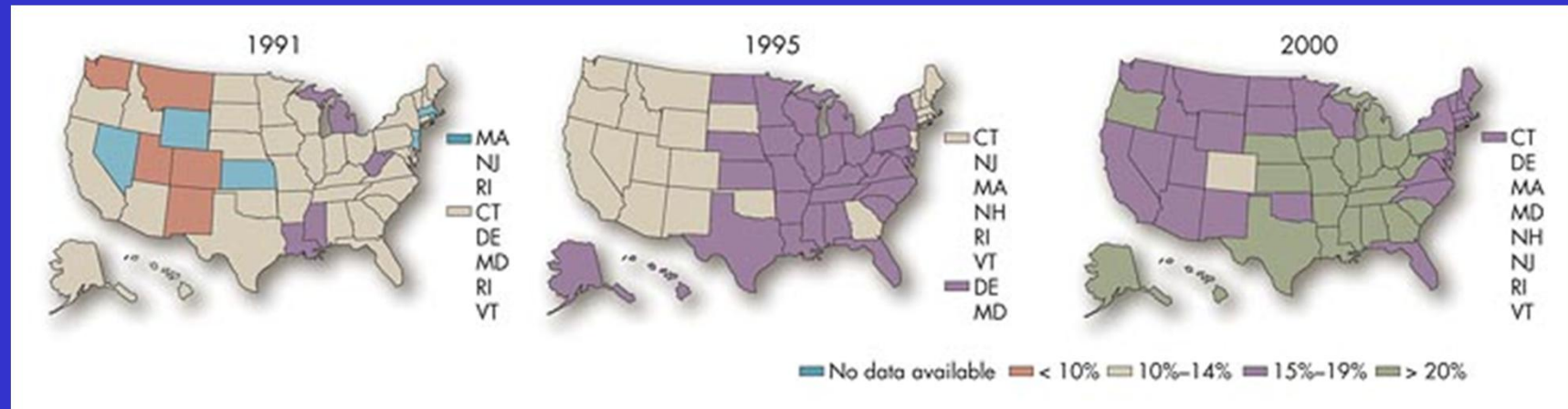


OBESITAS

Epidemiologia:

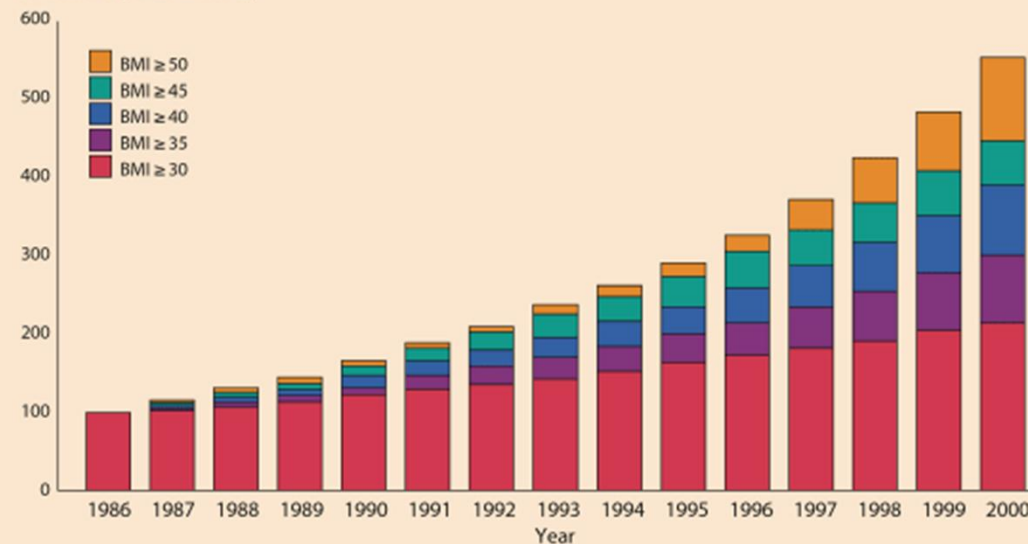
- progresszív módon növekvő incidenciájú, krónikus betegség főleg a fejlett országok felnőtt populációjában
- gyakoriság növekedés újabban a gyermekeknél és a fejlődő országokban is
- Magyarországon átlag 48%-os előfordulás, bizonyos rétegekben 64% felett
- kövér gyermekek 40-80%-ában felnőttkori elhízás (minél később jelentkezik, annál inkább); serdülőkori obesitas→felnőtt morb./mortal.↑
- USA: két évtized alatt megduplázódott a prevalencia (14,5% vs. 30,5%); a húsz év felettiek 60%-a túlsúlyos, 4,7 %-a extrem obes; diabetes: 5% körül

Obesitas prevalencia változása az USA-ban



Growth rate of obesity in different BMI categories

% increase (1986 = 100%)



Source: Sturm R. Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986–2000. *Arch Intern Med.* 2003;163:2146–2149.

OBESITAS

Patogenezis I:

- Multifaktoriális betegség: genetikai, környezeti, életmódbeli tényezők, iskolázottság, szociális helyzet is
- Nagy prevalenciájú betegségekkel való összehasonlításban (diabetes, coronariasclerosis, mamma cc., alkohol függőség, schizophrenia) első helyen áll az örökölhetőség tekintetében.!
- Normális súlyú szülők→10%-os esély a gyermek obesitására; az egyik szülő obes→50%; mindkét szülő obes→80%; örökbefogadáskor a biológiai szülők adottságai a mérvadóak

Az obesitas „családi halmozottsága”



OBESITAS

Patogenezis II:

-Monogénes örökletes eltérések: Prader-Willi szindr., Laurence-Moon-Biedl szindr., Bardet-Biedl szindr., leptin gén, leptin receptor gén, POMC gén, melanocortin 4 receptor gén mutációk

Leptin:

adipocytákban termelődik;
hypothalamicus támadáspont;
táplálékfelvétel↓, energia
leadás↑, testsúly↓!

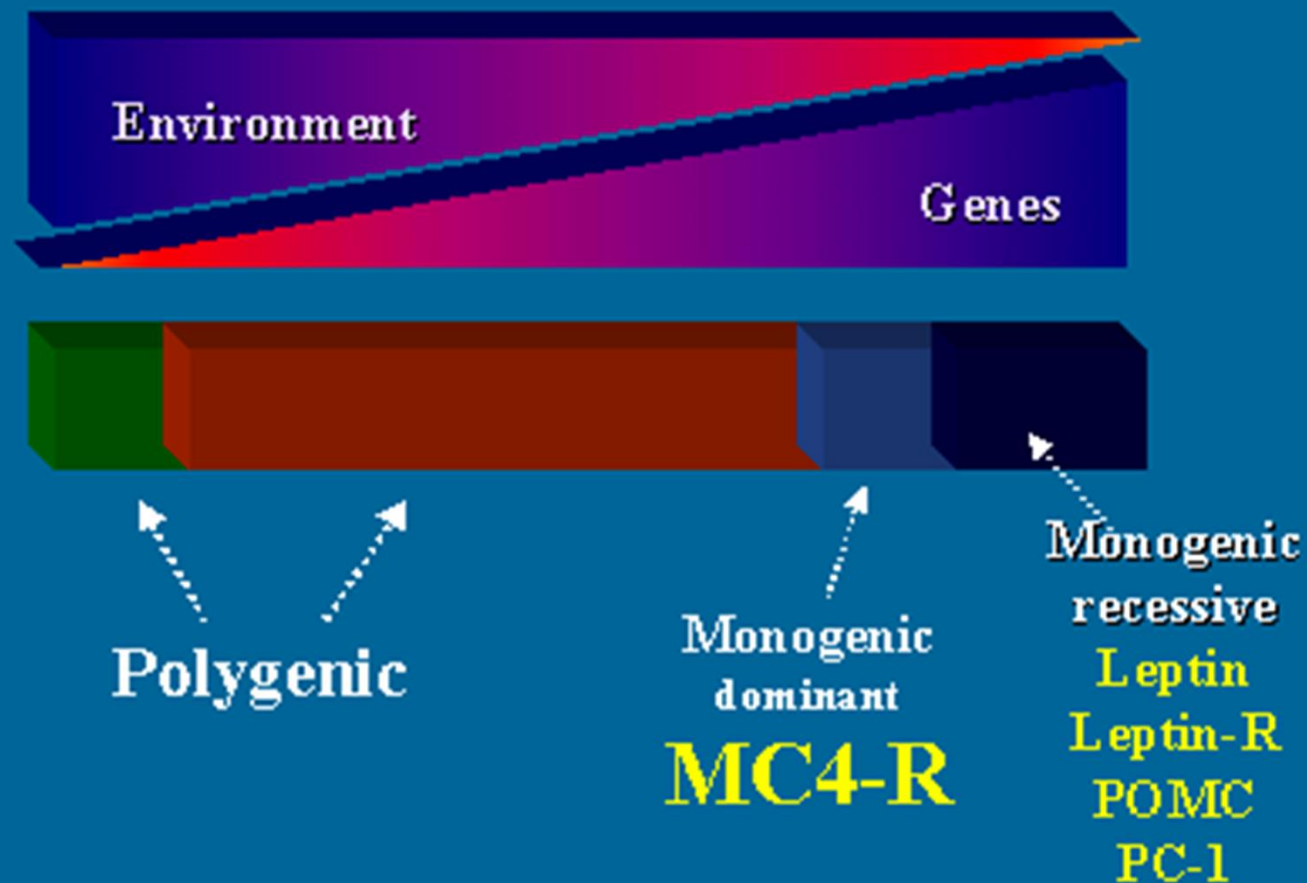
hatására POMC-ból α MSH (anorexigen);
gátol biz. anabolikus peptideket(nucl.ar.)
NPY; AGRP

Elhízásban mégis a leptin↑:
tehát rezisztencia (főleg
alacsony szül. súly esetén)

Relatív leptin deficiens
alcsoport is feltételezett.

Egyéb hatásai: NO↑; insulin sens. ↑; de centr. symp. akt.↑, tub.
sóret.↑→RR↑; + inflammatorikus, thrombotikus, atherogen→független
cardiovasc. kockázati tényező

Genetic Approach of Obesity



Prader-Willi szindróma



Bardet-Biedl szindróma



OBESITAS

Patogenezis III:

Poligénes eredetű obesitas:

kb. 40 gén szerepe a testsúlyszabályozásban résztvevő fehérjék kódolásában; a gének polimorfizmusai és azok kapcsolódása

Egyéb lehetséges okok:

- A táplálékfelvételt követő, fiziológiás hőtermelés fokozódás ↓
(fogyáskor is megmarad, oka: insulinrezisztencia, szimpatikus reaktivitás ↓)
- Egészséges testsúly: energia felvétel és leadás egyensúlya; obes betegek a bevitt átlag 50%-os szintig alulbecsülik + egészségtelen életmód
- Relative kevés bevitel, mégis túlsúly: alacsony metabolikus ráta vagy a zsírokhoz képest fokozott mértékű szénhidrát oxidáció

OBESITAS

Differenciál diagnózis:

Cushing szindróma:

- különböző okú glukokortikoid szint emelkedés (hypophysis, mellékvese, ectopias ACTH v. CRH termelés, iatrogen eredet)
- változások a fehérje-szénhidrát-zsír-nukleinsav anyagcserében és a só vízháztartásban
- az inzulin hatás antagonizálása→vércukor↑, fehérje katabolizmus↑(izom atrofia), zsírsavak mobilizálása↑(kóros zsírszöveti eloszlás: arc, nyaki, háti, temporalis és supraclavicularis régiók kitöltöttek, a végtagok subcutan zsírszöve megkevesbedik→ sérülékeny bőr)
- Hatás a mineralocorticoid receptorokon is→Na-víz retenció→testtömeg↑, RR↑
- Egyéb tünetek: striák, polyglobulia, osteoporosis, psyches tünetek stb.
- Diagnózis: vizelet kortizol↑, cirkadian ritmus Ø, szupprimálhatóság Ø (nagy adag dexamethason, CRH teszt, metopyron teszt, centr./perif. ACTH)

Cushing szindróma tünetei



OBESITAS

Differenciál diagnózis:

Hypothyreosis:

- Pajzsmirigy hormonok: fehérje szint.↑, anyagcsere↑, szövetek növekedése↑ glükóz és aminosav transzport↑
- Hiányukban: anyagcsere folyamatok↓, hidrofíl tul. glükózaminoglikán akkumuláció↑(intersticiálisan a bőrben és az izmokban)
- Tünetek: duzzadt arc és végtagok, száraz, hűvös, sápadt bőr, hidegintolerancia, meglassultság, bradycardia, pericardialis folyadék, low voltage, obstipáció stb.
- Diagnózis: TSH, T3, T4-meghatározások, TRH teszt (primer-szekunder- tercier?), Tg és TPO ellenes antitestek

A hypothyreosis tünetei



OBESITAS

Differenciál diagnózis:

Hypothalamus tumor és sérülés:

- Számos életfontosságú, vegetatív központ→pl.: táplálék felvétel energiaegyensúly (leptin!); a központi neuroendocrin szabályozás helye
- Daganatok (primer, metast. /emlő cc./, sella tájéki folyamat /craniophar., hypophysis tu./), sérülések→komplex működési zavar
Topographiai okokból egyszerre több központ laesioja→kóros testsúly, somnolencia, fejfájás, hányás, adypsia /polydypsia, hypo/hyperthermia, tachycardia, pyramidalis, extrapyramidalis zavarok, obstrukciós hydrocephalus (szemfenék!), epileptiform tünetek
- Endocrinologiai oldalról: hypopituitarizmus, diabetes insipidus, hyperprolactinaemia (PIF)
- Diagnózis: CT, MR, hormonmeghatározások, rezerv vizsgálatok (inzulin tolerancia teszt, CRH teszt, metopyron teszt, ACTH teszt, TRH teszt, GNRH teszt, GHRH teszt, kombinált teszt, vazopresszin meghat. dinamikus tesztek során)

Hypogonadizmus



OBESITAS

Differenciál diagnózis:

Fröhlich-kór:

-éhség-jóllakottság központ valamint a GNRH-t termelő neuronok zavara → hypogonadizmus, pubertas tarda, obesitas

-Létrejöhet ismert ok nélkül vagy organikus hypothalamus bántalom miatt. (tumor, gyulladás)

-újabb adatok: leptin, leptin receptor érintettség?

A Fröhlich-kór tünete



OBESITAS

Differenciál diagnózis:

Laurence-Moon- Biedl szindróma:

- hypothalamikus működési zavar→elhízás, GnRH hiány→hypogonadotrop hypogonadizmus; autoszomális, recesszív öröklődés
- további tünetek: fejlődési rendellenesség az ujjakon, diabetes insipidus, retinitis pigmentosa (vakság felnőtt korban!)

A Laurence-Moon-Biedl szindróma tünetei

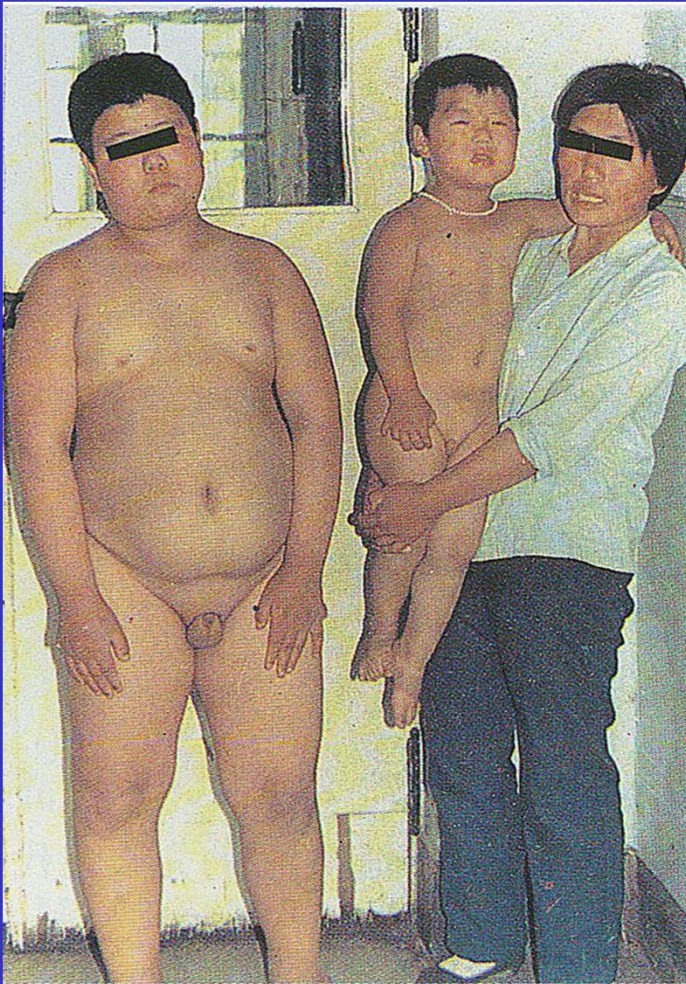


图 403

图片来源刘叔章《临床遗传学彩色图谱》人民卫生出版社，95年版



OBESITAS

Differenciál diagnózis:

Prader-Willi szindróma:

-prevalencia: 1/20000; a 15. kromoszómán deléció vagy transzlokáció

-csecsemőkorban izomhypotonia, később
hyperphagia→elhízás, centralis
hypogonadizmus→elmarad a pubertas

-egyéb tünetek: kis kéz és láb, mandulavágású szem,
háromszög alakú száj, szűk koponya átmérő, genu
valgum, alacsonynövés, csökkent pigmentáció, szellemi
visszamaradottság, magatartás-alvászavarok

Prader-Willi szindróma tünetei



OBESITAS

Differenciál diagnózis:

Bulimia nervosa:

- részbeni genetikai determináltság, a központi idegrendszer szerootoninerg működése és a vékonybélből történő cholecystokinin felszabadulás érintettek
- főleg fejlett országokban, fiatalabb korú nők esetében, gyakoriság↑
- a pszichológiai fejlődés oralis szakaszába történő időnkénti visszazuhanás?
- Tünetek: epizódikus evési rohamok, majd hánytatás, hashajtó és diureticum abusus; depressziós időszakok, suicid kísérletek, sexualis zavarok, drog-alkohol függőség; hánytatás→kézháti sérülések, frontális fogak erodáltsága, nagy nyálmirigyek, elektrolit zavarok

Bulimia nervosa tünete



OBESITAS

Differenciál diagnózis:

Insulinoma:

-főleg a pancreas szigetsejtekből, ectopia ritka, malignitas csak 5 cm felett, ha multiplex→MEN-1

-inzulin↑→glükóz beépülés↑→hypoglykaemia→evési készletés→súly↑

-neuroglycopenia: zavartság, convulsio, ataxia, bñulás, látási zavar főleg éhezéskor, terhelésre; félrevezető lehet; hypoglykaemia→katekolamin kiáramlás→izzadás, tachycardia

-Diagnózis: elmarad a hypoglykaemia fiziológiás insulin csökkentő hatása, éhezéskor az inzulin/glükóz hányados>0,3; inzulin rezisztenciában is, de ott éhezéskor sem alacsony a glükóz szint;

tolbutamiddal serkentett inzulin elválasztás, inzulin adással végzett C-peptid szuppresszió: ritkán, mert veszélyesek

UH, CT, endoscopos/intraoperatív UH, MRI, szelektív arteriographia, portalis véna inzulin szint: ezek a legkorszerűbbek

OBESITAS

Differenciál diagnózis:

Pickwick-szindróma:

- cardiorespiratorikus insufficiencia+extrem obesitas
- a túlsúly és az alveolaris hypoventillatio háttérében közös központi idegrendszeri anomalia valószínű, nem ok-okozati kapcsolat
- aluszékonyság, cyanosis, jellegzetes habitus

A Pickwick-szindróma tünetei



OBESITAS

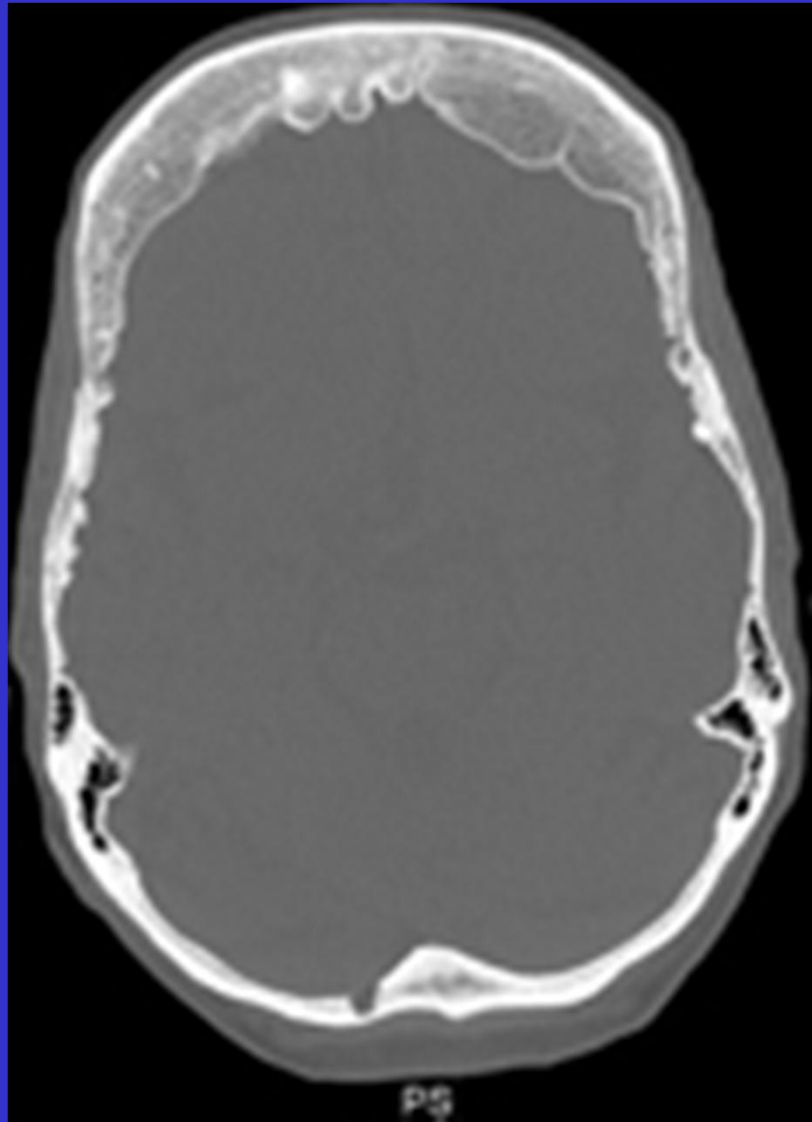
Differenciál diagnózis:

Morgagni-szindróma:

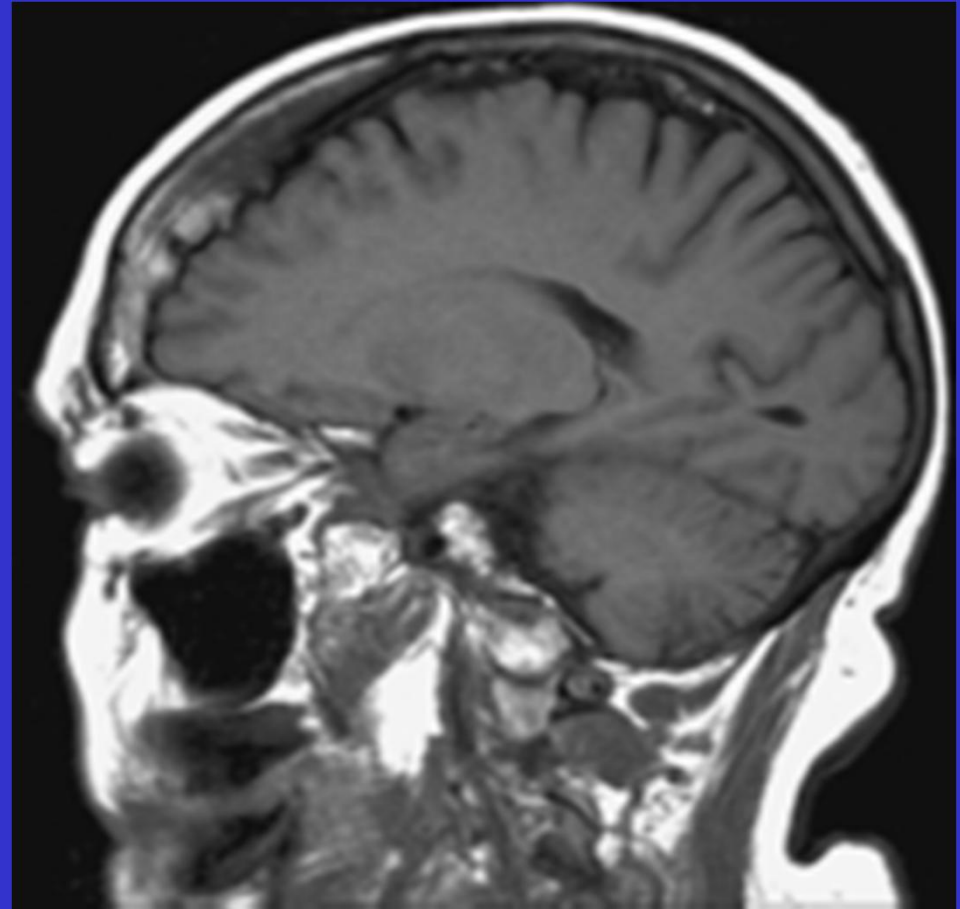
- „paraendocrin” tünetegyüttes klimax körüli nőknél
- egyenletes (hypothalamicus) elhízás, hyperostosis frontalis (fejfájás), hypertonia, CH-anyagcsere zavar, enyhe hirsutismus, psyches zavarok
- diagnózis: oldallirányú koponya rtg

Morgagni-szindróma

CT-képe



MR-képe



OBESITAS

Differenciál diagnózis:

Növekedési hormon hiány:

- GH hatások: fehérje szintézis és nitrogén retenció↑, lipolysis↑, antagonizálja az inzulin hatást→glükóz tolerancia↓, lineáris csontnövekedés és izomtömeg↑, hasi zsírszövet↓, Na-K-vízretenció↑, se P↑
- hypothalamus/hypophysis betegségeiben sérülhet a GH termelés (műtét, tu., gyulladás, infiltratív betegségek /meningitis, abscessus, tbc, sarcoidosis, hypophysitis/, trauma, subarachnoidealis vérzés, izotóp kezelés, gyermekkorban kimutatott és kezelt GH hiányt követő állapot)
- ezekben az esetekben a GH termelő képesség diagnosztikus megállapítása szükséges: inzulin tolerancia teszt vagy GHRH adása→mindkét esetben a GH>3 ng/ml kell, hogy legyen

OBESITAS

Differenciál diagnózis:

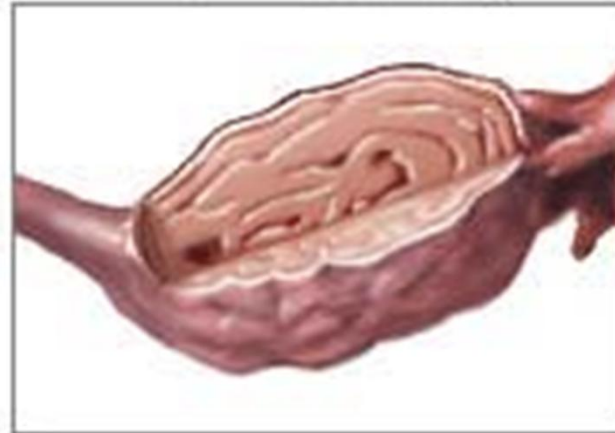
Polycystás ovarium szindróma-PCO:

- krónikus anovulációval járó infertilitás, hyperandrogenizmus + gyakran multiplex cysták az ovariumokban
- visceralis! elhízás, inzulin rezisztencia, hyperinzulinaemia, hyperlipidaemia, hypertonia
- a metabolikus szindrómához képest korábban, már pubertas idején vagy fiatal felnőtt korban
- diagnózis: LH/FSH↑; tesztoszteron, DHEAS, androszténdion↑; basalis inzulin↑ (oralis glükóz terhelésre fokozott növekedés); hüvelyi UH

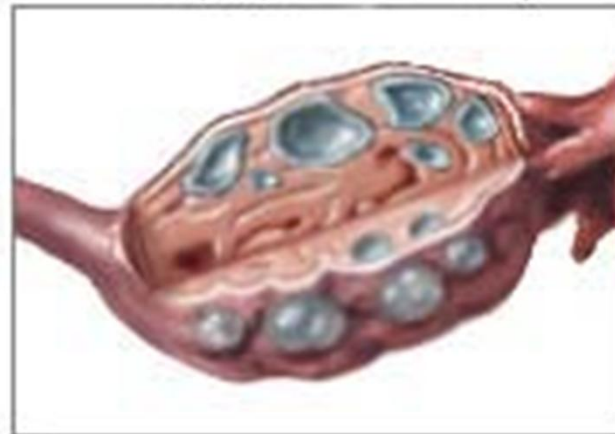
Polycystás ovarium szindróma (PCO)



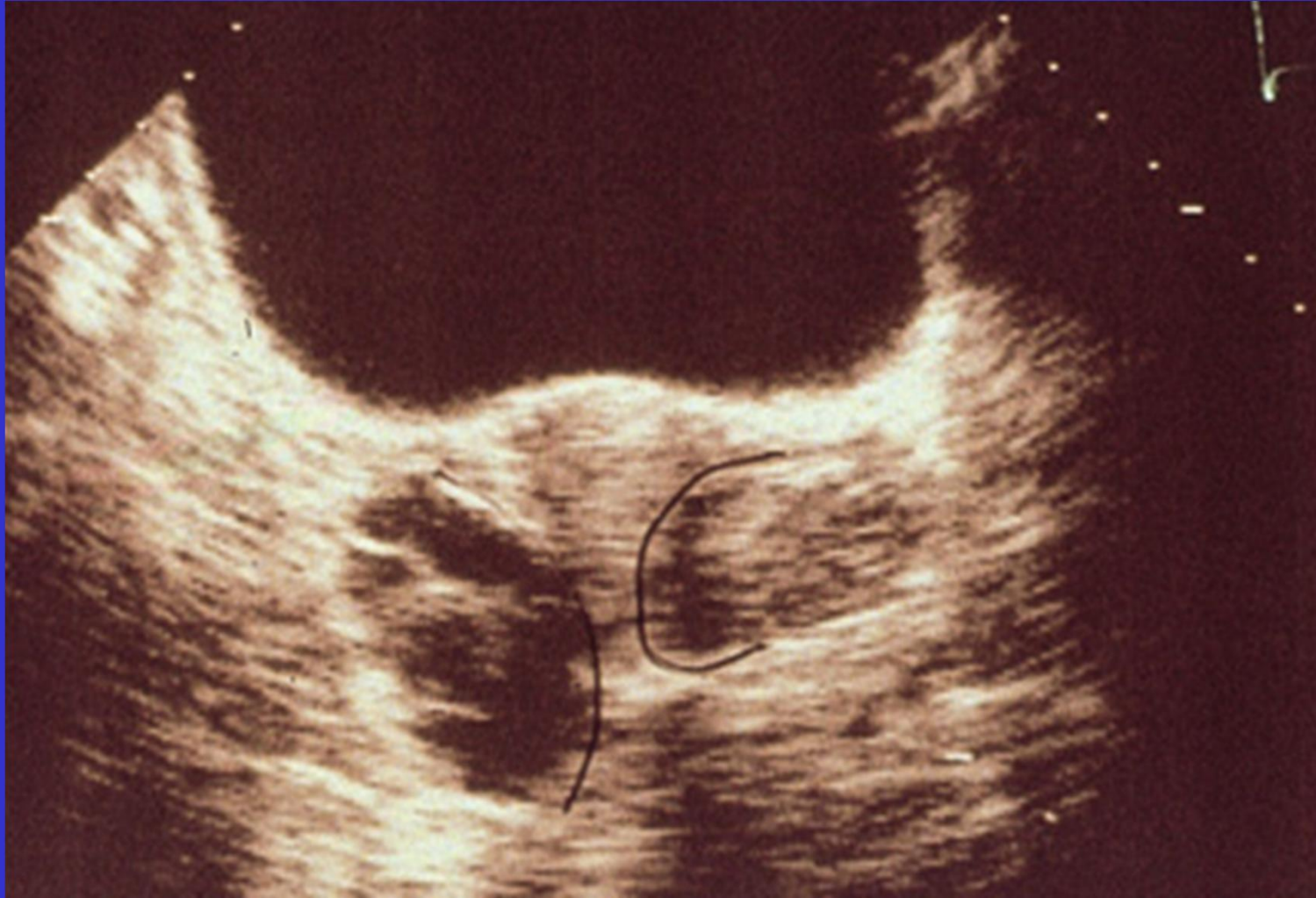
Normal ovary



Polycystic ovary



Polycystás ovarium szindróma (PCO) UH képe



OBESITAS

Differenciál diagnózis:

Hypogonadizmus:

-androgének→erősebb csontozat, fejlettebb izomzat, vékonyabb subcutan zsírszövet; akár hypo-akár hypergonadotrop hypogonadizmus→vastagabb bőralatti zsírpárna→nőies alkat

-diagnózis: részletes anamnézis és fizikális vizsgálat; tesztoszteron, SHBG, LH, FSH, androszténdion, dihidrotesztoszteron, dehidroepiandroszteron, ösztradiol, hCG meghatározások;

stimulációs próbák: hCG→tesztoszteron; GnRH→LH-FSH; clomiphen citrat→GnRH

egyéb: UH, aspirációs cytologia

OBESITAS

Differenciál diagnózis:

Madelung zsírnyak:

-ismeretlen eredetű, diffúz hyperplasia a nyak bőralatti zsírszövetében

Dercum betegség (adipositas dolorosa):

-generalizált adipositas; a subcutan zsírszövet recidiváló, nem suppurativ gyulladása

Lypodystrophia progressiva:

-ismeretlen eredetű zsír eloszlási zavar, a felső testfél sovány, az alsó végtagokon zsírszövet szaporodás; amenorrhoea és virilizációs tünetek is lehetnek

Obesitas szempontjából veszélyeztetett csoportok:

-pozitív családi anamnesis, terhesség (megváltozott szexuális szteroid arányok), menopauza és dohányzásról történő leszokás (számos pszichés tényező is)

Madelung zsírnyak



Lipodystrophia progressiva



OBESITAS

Differenciál diagnózis:

Elhízáshoz vezető gyógyszerek I :

-phenotiazinok: antipsychotikumok, gátlás a dopamin (DA) receptoron;
centrális támadásponttal fokozzák a táplálékfelvételt, H1 receptor blokkolás, hypothalamo-hypophysealis szinten hatva cushingoid tünetek→orexigen hatás;

legerősebb antihisztamin hatás: clozapin /Leponex/→testsúly↑↑↑;
a csoport legismertebb tagjai: chlorpromazin /Hibernal/, haloperidol /Haloperidol/

Litium /Liticarb/: hypothyreosis → súly ↑

-triciklikus antidepresszánsok:

az előzőekhez hasonló mellékhatás spektrum;
imipramin /Melipramin/, amitriptylin /Teperin/;
clomipramin /Anafranil/, mirtazapin /Mizapin/



OBESITAS

Differenciál diagnózis:

Elhízáshoz vezető gyógyszerek II :

-antiepilepticumok:

valproat /Convulex/ → ismeretlen eredettel; carbamazepin /Stazepine, Tegretol/ → $ADH \uparrow$ → folyadékretenció, súlyfelesleg

-prazosin /Minipress/:

α_1 receptor bénítás, folyadék retenció, testsúly növekedés

-inzulin és szekretagogjai:

fokozott glükóz beépítés, orexigen hatás



OBESITAS

Differenciál diagnózis:

Elhízáshoz vezető gyógyszerek III :

-glükokortikoidok:

iatrogen Cushing stindróma

-anticoncipiensek:

ösztrogének → renin szubsztrát ↑ → aldoszteron ↑ → folyadék retenció

-thyreostaticumok:

a korábban fokozott anyagcsere meglassul, az addigi nagyobb kalóriabevitelről nehéz az átállás

-béta-blokkolók:

szimpatikus aktivitás ↓ → energia igény ↓



OBESITAS

Szövődmények I:

Diabetes mellitus:

-35 kg/m² felett a kockázat 40-szeres

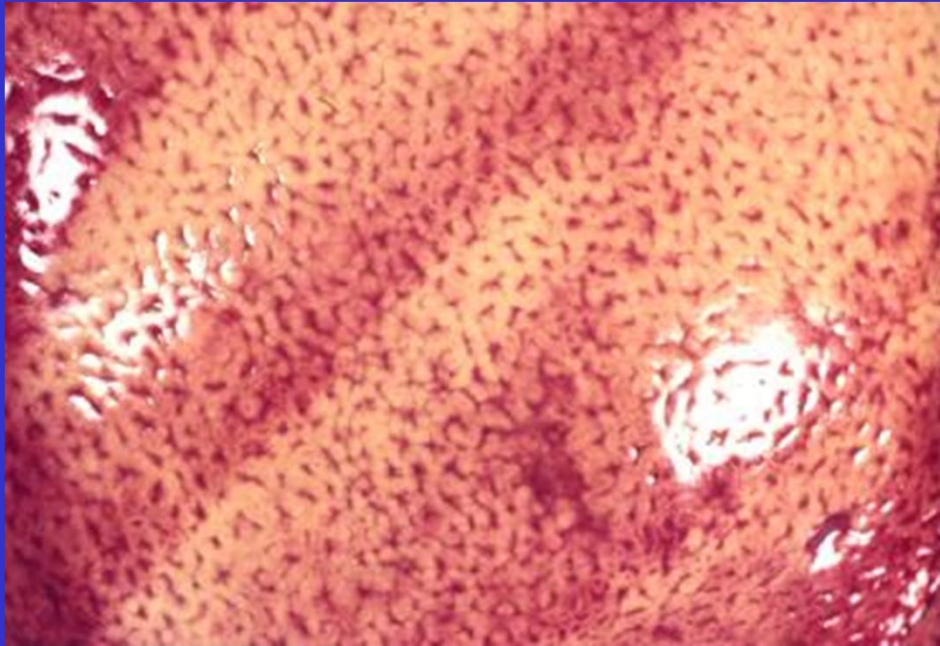
-abdominalis zsírszövet: zsírsav mobilizálás↑↑↑→máj és izom zsírsavtartalom↑→az izomzat glükóz felhasználása↓, illetve a májban a glükóz és triglicerid képzés valamint a hepatocyták inzulin rezisztenciája↑, illetve az inzulin lebontás és HDL termelés↓;

végeredmény: steatosis hepatis

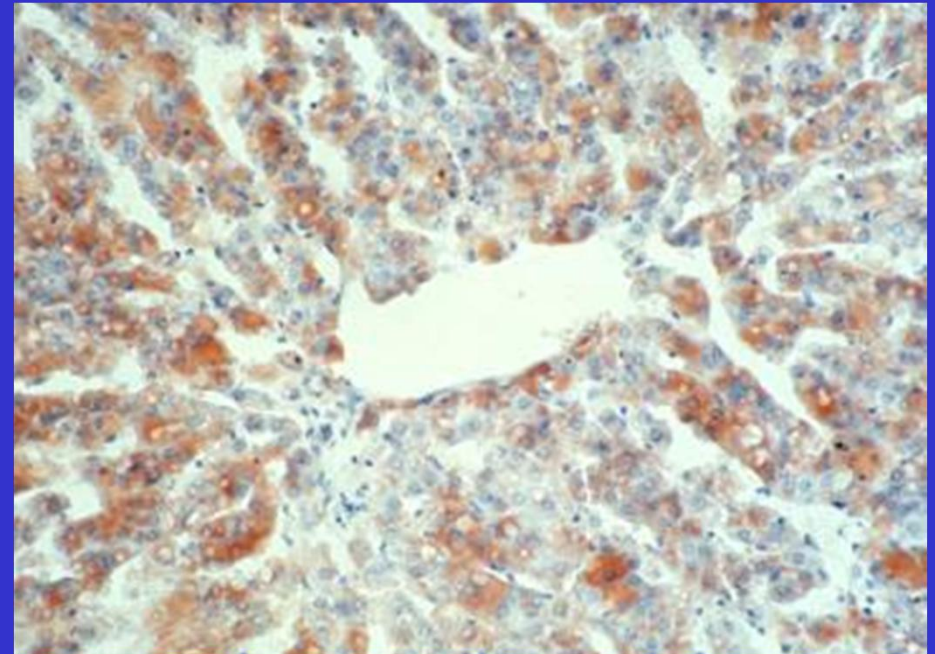
Dyslipidaemia, hyperurikaemia:

FFA↑, Tg↑, small dense LDL↑; ezen kívül gyakran hyperurikaemia

**Steatosis hepatis
makroszkópos képe**



**Steatosis hepatis
mikroszkópos képe
(Sudan III festés)**



OBESITAS

Szövődmények II:

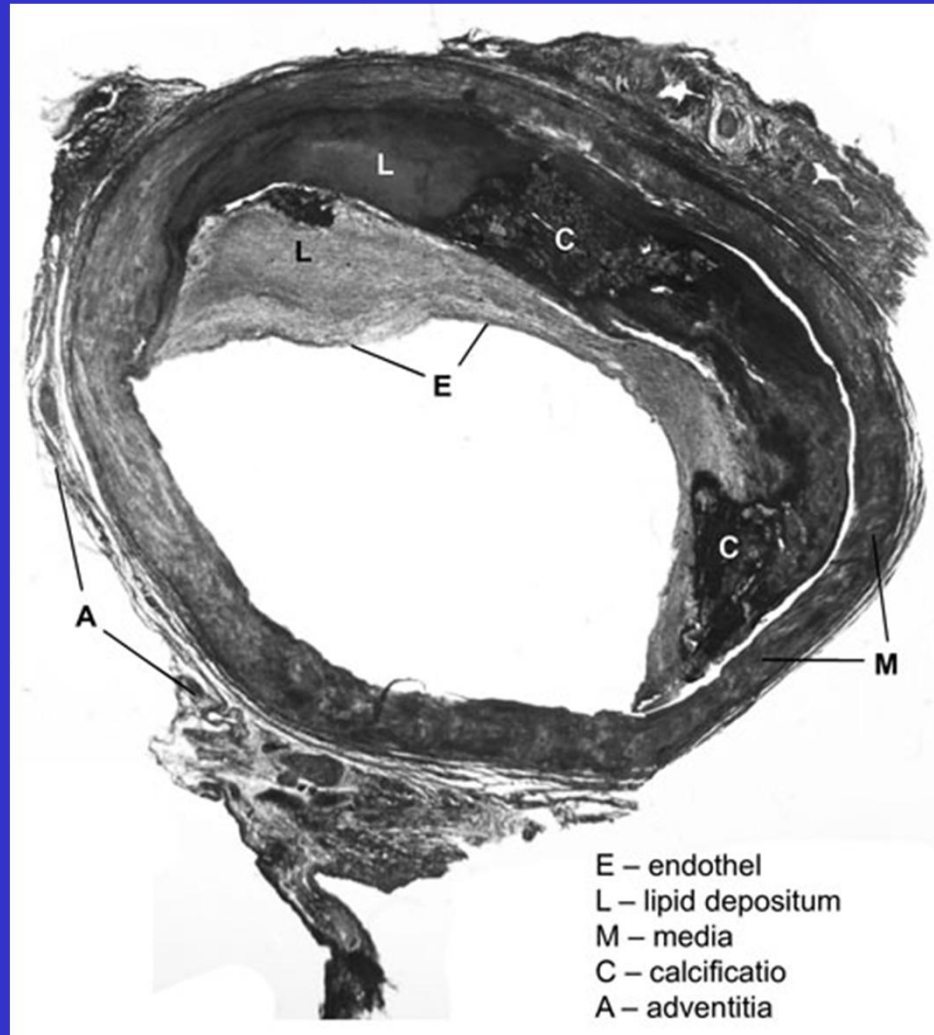
Hypertonia:

- zsírtömeg $\uparrow$ →szükséges keringő térfogat $\uparrow$
- zsírtömeg $\uparrow$ →perifériás ellenállás $\uparrow$ (sűrű az érrendszere)
- zsírtömeg $\uparrow$ →paraszimpatikus majd szimpatikus aktivitás $\uparrow$
- zsírtömeg $\uparrow$ →ACTH és kortizol $\uparrow$ →RR $\uparrow$
- hypertonia+ inzulin rezisztencia→intracellularis Na
Ca $\uparrow$ →contractilitás $\uparrow$
/circulus vitiosus/

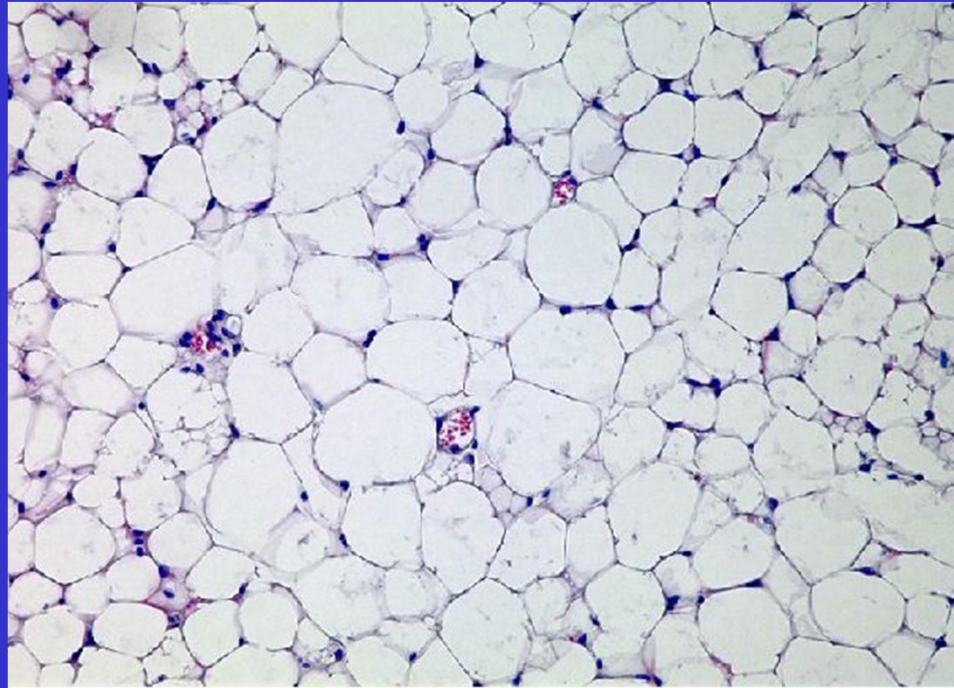
CARDIOVASCULARIS MORBIDITAS ÉS MORTALITAS $\uparrow\uparrow\uparrow$

Perifériás obesitas: vénás keringési zavar, mechanikus, degeneratív mozgásszervi elváltozások, esztétikai probléma

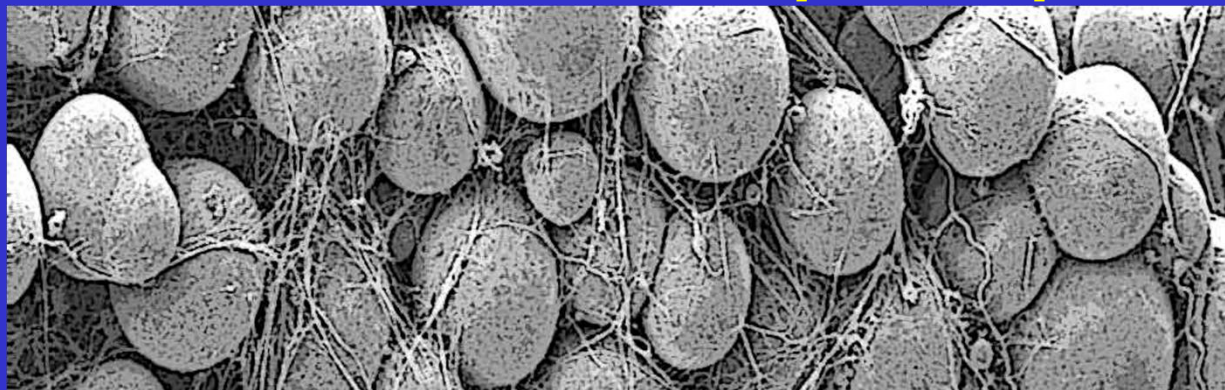
Atherosclerosis



A zsírszövet mikroszkópos képe (HE)



A zsírszövet pásztázó elektronmikroszkópos képe



OBESITAS

Szövődmények III:

Hormonális következmények:

-ACTH, kortizol↑, GH↓, SHBG↓, progeszteron↓,
tesztoszteron (férfi)↓

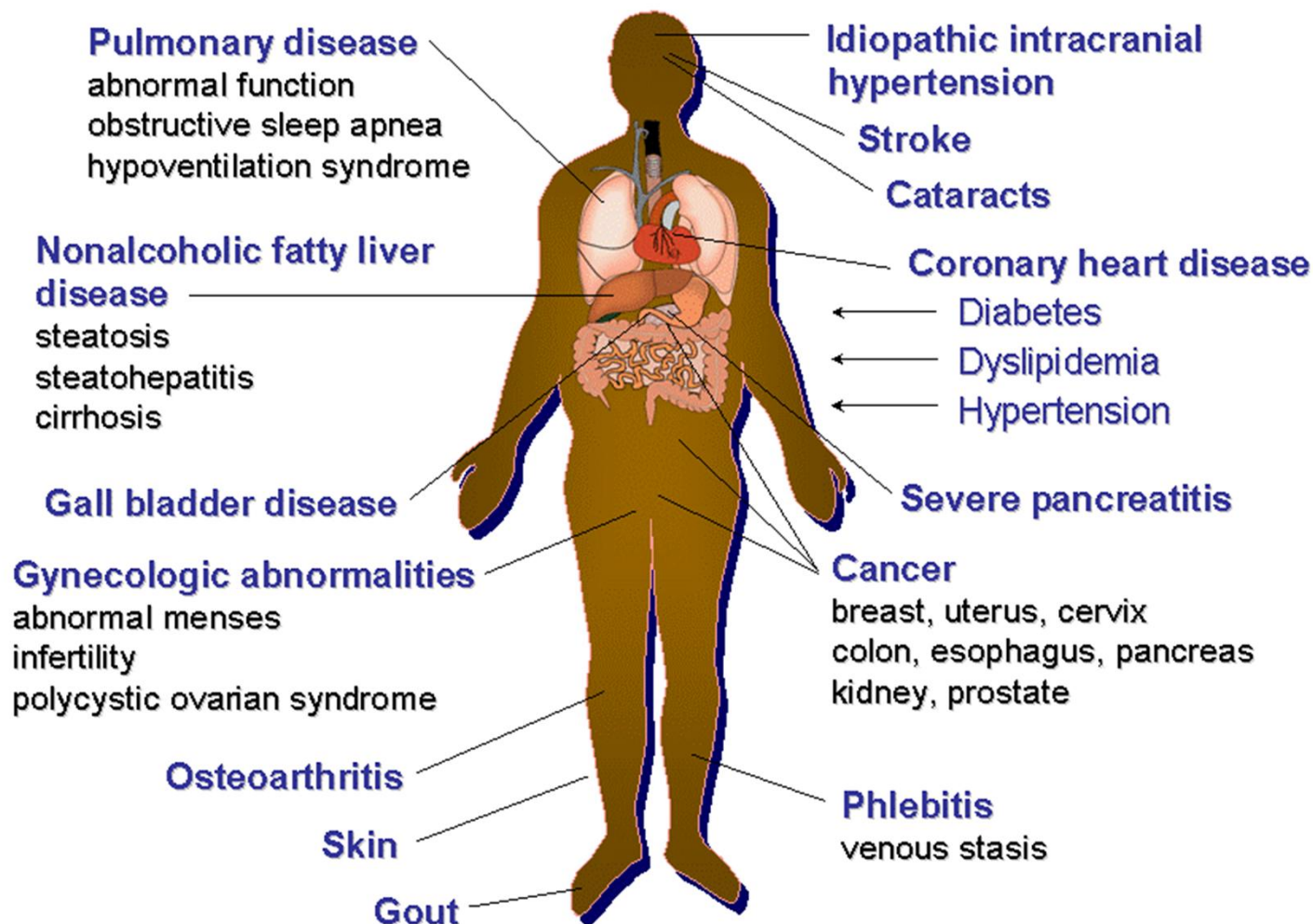
Egyéb szövődmények:

-cholelithiasis↑; daganatok↑(mamma, endometrium,
prostata, colorectalis)

-alvási apnoe↑(oxigenizációt ront, kockázati tényező);
háttérében a zsírtöbblet miatti gátolt hasi és mellkasi
légzés, nyaki zsírszaporulat általi mechanikus akadály,
garatizom renyheség és tisztázatlan központi
idegrendszeri eltérés is állhat.

Az obesitas szövődményei

Medical Complications of Obesity



OBESITAS

Terápiás lehetőségek I:

Diéta:

- 1kg↓→ -7500kcal→heti -1 kg↓→napi -1000 kcal; a visceralis zsírszövet jobban reagál a diétára
- nulla diéta: myocardialis katabolizmus→ritmuszavarok!!!; túl intenzív diéta: gyors visszahízás→instabil anyagcsere állapot
- kalória szükséglet→Owen formula (nem, súly, életmód alapján):
férfiaknál minimum 1300 kcal, nőknél 1000 kcal
- összkalória bevitel max 30%-a zsír, 58%-a CH (lehetőleg összetett), 12% fehérje; napi 35 g rost (teltségérzet, gátolt felszívódás, fokozott bél motilitás)

Testmozgás:

- csak rendszeres, sportértékű aktivitás használ; 6 km séta → -1/2 kg

Terápiás lehetőségek: diéta és testmozgás



OBESITAS

Gyógyszerek:

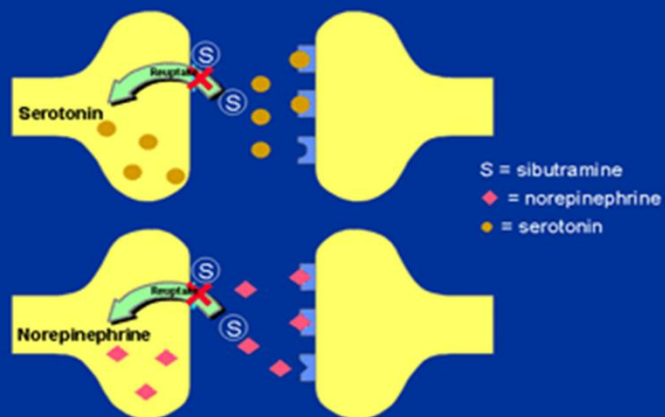
- sibutramine (Reductil): szerotonin és noradrenalin reuptake gátlás centrálisan, jóllakottságérzés + termogenetikus hatás
- orlistat (Xenical): Tg-hez hasonló szerkezet, a lipase enzim aktív centrumához kötődik, gátolja a glicerinnel és zsírsavra történő bomlást, a zsír 1/3-a a széklettel ürül.; magas ár !!!

A jövő ígéretei:

- melanocortin MC4-receptor agonista MSH fragment (MSH→tápkálékf.↓)
- neuropeptid Y /NPY/ receptor antagonisták (NPY→anabolikus hatás)
- rimonabant: endokannabinoidok CB1 receptorának gátlása (endokannabinoidok→fokozott táplálék felvétel, hypothalamikus lokalizáció)
- cholecystokinin (CCK) receptorra ható szerek (CCK→gyomor ürülés↓, táplálék felvétel↓)

A sibutramine és az orlistat hatásmechanizmusa

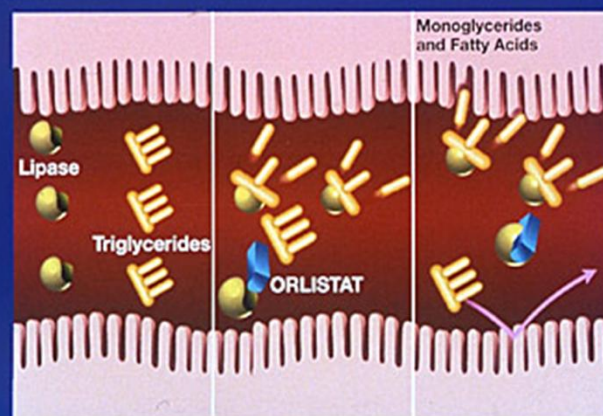
Sibutramine: Mechanism of Action



Adapted from Ryan DH, et al. *Obes Res.* 1995;3(suppl 4):553S-559S.

12

Orlistat Mechanism of Action



Please see complete product information.

OBESITAS

Terápiás lehetőségek III:

Sebészi lehetőségek:

- intragastrikus ballon kezelés
- horizontális és vertikális gasztroplasztika (a ghrelin gátlása által étvágycsökkentő); morbid obes betegeknel társbetegségekkel
- laparoszkópos gyomorszűkítő műtét
- eredményes fogyókúra után plasztikai korrekció

Intragastrikus ballon kezelés



OBESITAS

ÖSSZEGZÉS

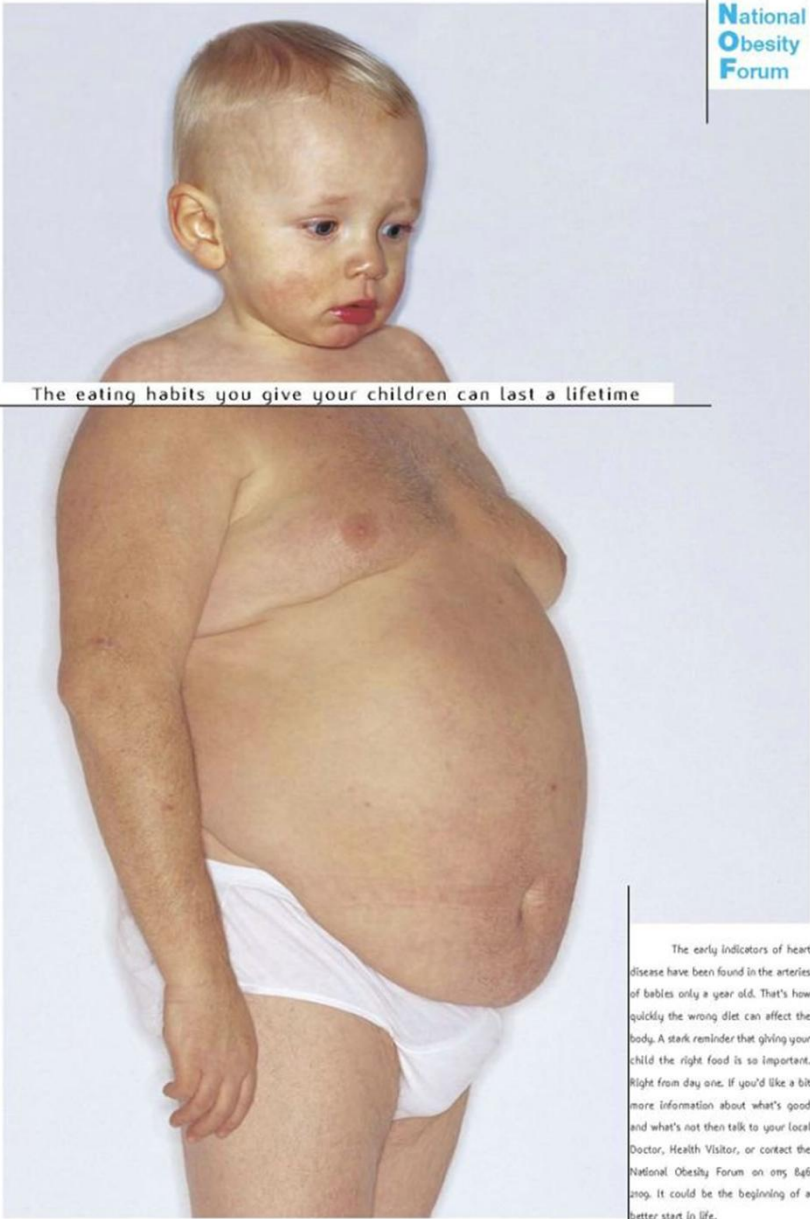
-Az obesitas nagy prevalenciájú, krónikus, progresszív betegség.

-A gondozás egy életen át szükséges.

-A probléma megoldatlanságának okai:

1. a betegség természetének fel nem ismerése
2. szocio-ökonómiai vonatkozások
3. társbetegségek és azok gyógyszerei
4. az eü.-i személyzet hiányos speciális képzettsége
5. hiedelmek-attitűdök
6. nem megfelelő sajtónyilvánosság
7. a lehetőségek nem kellő elérhetősége

Ezen akadályok leküzdésével érhető csak el, hogy az önértékelési zavarokkal küzdő, obes betegek hatékony együttműködését elnyerve eredményes lehessen az elhízás elleni küzdelem.



The eating habits you give your children can last a lifetime

The early indicators of heart disease have been found in the arteries of babies only a year old. That's how quickly the wrong diet can affect the body. A stark reminder that giving your child the right food is so important. Right from day one. If you'd like a bit more information about what's good and what's not then talk to your local Doctor, Health Visitor, or contact the National Obesity Forum on 015 846 2100. It could be the beginning of a better start in life.