

Hormonmodulánsok az elhízás kialakulásában

Halmy Eszter, Prof. Dr. Halmy László

Pláton Egészségügyi Tanácsadó és Szolgáltató Kft.

A túlzott energia-felvétel és a fizikai inaktivitás az általánosan elfogadott, két legfontosabb környezeti tényező az elhízás „világjárványa” kialakulásában. Újabb irodalmi adatok szerint más környezeti faktorok, például az endokrin diszruptorok, jelentős szerepet játszhatnak az elhízás kialakulásában. Az endokrin diszruptorok a jelátadást módosítva hatással lehetnek az elhízáshoz kötődő energiautakra, a lipid anyagcserére és a testsúly szabályozására.

Overfeeding and the lack of physical activity are the well-known two main environmental factors of the increased prevalence of obesity worldwide. By the novel literature several other environmental factors, such as endocrine disruptors may play role in obesity development. The environmental endocrine disruptors may affect obesity-related pathways by altering cell signaling involved in weight and lipid homeostasis.

AZ ELHÍZÁS OKAI

Az elhízás egyéni és epidemiológiai kialakulásának okát széles körben egyértelműen az energiában gazdag táplálkozás és a csökkent fizikai aktivitás együttesében látják. Az utóbbi években viszont egyre jobban teret nyer az a nézet, amely szerint ezek a tényezők nem mutatnak olyan mértékű korrelációt az elhízással, mint amilyen mértékben az megjelenik.

Az újabb felfogás szerint az említett két tényező két fő faktorként fogható fel, amelyek mellett számos más tényezőt is figyelembe kell venni. 1. genetikai tényezők, 2. anyai okok (intrauterin hatások és anyai magatartás), 3. gyulladássos tényezők, 4. életmódbeli rendellenességek (például alváshiány), 5. környezeti hatások (endokrin diszruptorok stb.), 6. társadalmi hatások (például kapcsolatrendszer, gazdasági helyzet). Szerzők véleménye szerint mintegy 25 járulékos tényező játszik szerepet az elhízás kialakulásában. Természetesen ezek nem csökkentik a táplálkozás és fizikai aktivitás jelentőségét, de mind az egyéni, mind az epidemiológiai helyzet értékelésében javasoljuk figyelembe vételüket.

KÉMIAI HATÁSOK AZ ELHÍZÁS KIALAKULÁSÁBAN

Az elhízás globális epidémiája tehát nem magyarázható kizárólag az energiabevitel és az energiateljesítés egyensúlyának zavarával. Az elhízás egyes esetekben izokalóriás étrenden, vagy megfelelő fizikai aktivitás esetén is

kialakul. Ez a periféria működési zavarát valószínűsíti. A szintetikus kémiai anyagok produkciója és használata ma az egész világon drámaian nő, és ezzel párhuzamosan nő az elhízás előfordulása is. Ez azt is felveti, hogy e kémiai anyagok kulcsszerepet játszhatnak az elhízás kifejlődésében a fiziológiás szabályozó mechanizmusok megváltoztatása révén. Elhízottak táplálkozása számos tápanyag (pl. Ca, D-vitamin, omega-3 zsírsavak) hiányos felvételét mutatja [1, 2], de táplálkozásukat csak az energiatöbbletet képező táplálékfelvétellel jellemzik, ugyanakkor azzal a károsító többlettel nem foglalkoznak, amelyet az anyagcserét módosító hormonmodulánsok felvétele jelent.

A hormonálisan aktív környezeti anyagok közé sorolhatók azok a szintetikus vegyületek, amelyeket a szakirodalom leggyakrabban hormonmoduláns (Environmental Endocrine Disruptors, EED) néven említ [3]. A hormonmodulánsok környezetünk anyagai, táplálékok és fogyasztói termékek, amelyek interferálnak a hormon bioszintézissel, a metabolizmussal. Hatásukra módosul a normális homeosztatikus szabályozás, vagy a reprodukció. Hatnak a férfi és női reprodukcióra, az emlőfejlődésre és rákra, a prosztatákra, a neuroendokriniumra, a pajzsmirigyre, a metabolizmusra, az elhízásra, valamint a kardiovaszkuláris endokrinológiára. Epidemiológiai tanulmányok bizonyítják közegészségügyi jelentőségüket [4]. Különböző, a fiziológiás folyamatokra ható anyagokat foglalnak magukba: ösztrogén, antiandrogén, pajzsmirigyhormonok, PPAR-gamma, retinoid és más nukleáris receptorok, a szteroidogenezis enzimek, továbbá neuro-transzmitter receptorokra és rendszerre ható vegyületeket. Hatásukat modellezhetjük laboratóriumban in vitro vagy in vivo modelleken. A hormonmodulánsok közé sokféle molekula tartozik [5].

A HORMONMODULÁNSOK HATÁSA

A hormonmodulánsok expozíciója az élet korai szakában a főtális, vagy a gyermekkorban már érvényesül. Az endokrin szignálok anyagcsere útjainak programja már az életnek ebben a vulnérabilis szakaszában módosulhat. Később a hormonmodulánsok expozíciója magasabb triglicerid, koleszterin, vércukor szinttel, cukorbetegséggel társulhat, amelyek az elhízáshoz kapcsolódnak. Az emberi szervezet a hormonmoduláns expozíció a gyomor-bél traktuson, a szennyezett levegőn keresztül a tüdőn át, vagy bőr expozíciójával érheti. Kísérletes vizsgálatok azt mutatják, hogy az alacsony dózisu hormonmoduláns expozíció később kifejlődő elhízást is okozhat. A hormonmodulánsok expozíciójára adott hatás az időtényezőtől, a dózistól és a nemtől függően alakul ki, attól függően, hogy a hormonmodulánsok ösztro-

gén, antiösztrogén, vagy antiandrogén hatásúak. Nagy dózisu expozíció toxikus hatású, és testsúlycsökkenést vagy növekedésbeli visszamaradást okoz, míg alacsony dózis, amely hasonló a normális humán környezeti expozícióhoz, testsúlygyarapodást idéz elő.

A poliklórozott bifenileket (PCBs) a környezetből és emberből is kimutatták. Biológiai hatásuk csoportonként változó, szteroid hormon receptor agonista, vagy antagonistá dioxinszerű toxikus hatás. Különböző prospektív tanulmányok prenatális expozíció esetén a testsúly ellentétes elmozdulásait mutatták. Az alacsony prenatális expozícióra korai gyermekkorban testsúlynövekedés jött létre. A PCB lányokra erősebb hatást gyakorol, mint fiúkra. Néhány PCB ösztrogénhatású, egyes vizsgálatok szerint a PCB prenatális hatása csökkent a születési súlyt eredményező fiú újszülötteken. Lehetséges, hogy a csontnövekedést gátolja. A PCB hatása az obezitás epidémiájában összecseng azzal a vizsgálattal, hogy a prenatális PCB expozíció alacsony születési súllyal társul rhesus majmokon és patkányon. A takarékos gén hipotézis, amely szerint az alultápláltság csökkent a születési súlyt és később elhízást okoz, összhangban van a PCB expozíció hatásával. A DDT fő bomlásterméke a DDE, amellyel prenatális expozíció fiúk között pubertáskori súlynövekedést idézett elő. 1-3 éves fiúkon a testsúly összefüggött az anyai prenatális kis dózisu DDE expozícióval. A hatás dohányzó anyákon erőteljesebb volt. Hexaklórbenzén (HCB) prenatális expozíció növeli a kockázatot 6 éves korú gyerekek túlsúlyos állapotának kialakulására. Poliklórozott dibenzo-dioxinok és dibenzo-furánok (PCDD/PCDF) szintje és a haskőrfogat növekedése közt szignifikáns összefüggést találtak. Ipari szerencsétlenséget követően nagymértékű polibrómozott-bifenil (PBB) expozíció után az ételmszer készletek kontaminációja miatt 5-24 éves korra fokozott súlynövekedést észleltek a Michigan-i populációban. Humán vizsgálatokban HCB, béta-HCH és PBB magas szérumszintje nagyobb triglicerid és koleszterin szinttel, valamint magasabb vércukor értékkel társult [6].

Dirinck és munkatársai [7] felnőtteken negatív korrelációt észleltek a PCB-k szérumszintje és a testtömeg-index, a haskőrfogat, a zsírtömeg, a hasi zsírtömeg és az inzulinrezisztencia között. Viszont pozitív korrelációt állapított meg a béta-HCH és az inzulinrezisztencia, valamint a testtömeg-index között. Tehát a kisdózisu PCB-k diabetogén hatása összetettebb, mint az egyszerű obezogén hatás. Hatch és munkatársai [8] a National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2002) keretében specifikus ftalát metabolitól, nemtől, kortól és az expozíció szintjétől függő pozitív összefüggést talált a testtömeg-index, a haskőrfogat és a legtöbb ftalát metabolit között. A haskőrfogat és a testtömeg-index nőknél csökkenő, míg a haskőrfogat férfiakon növekvő trendet mutatott a ftalát pontrendszerben. Stahlhut [9] National Health and Nutritional Examination Survey (1999-2002)

alapján megállapította, hogy négy ftalát bomlástermék pozitív összefüggést mutat a haskőrfogattal, és három a növekvő inzulinrezisztenciával.

Grün és Blumberg [10] az obezogén kifejezéssel felhívják a figyelmet azokra a molekulákra, amelyek előnytelenül szabályozzák a zsírsanyagcserét és az adipogenezist, elősegítve az elhízást. Ezek között figyelemre méltó helyet foglalnak el a környezetből a szervezetbe kerülő ösztrogénszerű vegyületek. A zsírszövet működését hormonok is modulálják. A környezeti ösztrogének a lipolízist és az adipogenezist direkt módon módosítják, és indirekt módon hatnak a leptinszekrécióra és a táplálékfelvételre. A perinatális expozíció és a következményes nagy testsúly kapcsolatára jellemző példa a dietil-sztilbósztról (DES), amely kis adagban növeli, nagy adagban csökkenti a születési súlyt. Újszülött korban kis dózisu DES-szel exponált egerek prepubertális nagyobb testsúlya a hasi zsír növekedésével társult, nagy dózisu DES tartós hatása viszont csökkenő prepubertális testsúlyhoz vezetett. 3T3-L1 sejt kultúrában érett zsírszövetké történő átalakulása során a preadipociták 4-noniifenol és biszfenol-A (BPA) adására lipid raktározás fokozódását találták, amely időbeli és koncentrációbeli változást mutatott. Az eredmények konzisztensek egér fibroblaszt sejtenyészet eredményeivel, amelyben a 4-noniifenol, BPA és genistein környezeti anyagok a testsúlyszabályozás zavarát idézték elő. A zsírraktározást és a lipolízist szabályozó PPAR-gammára hatva a tributil-ónoxid (TBTO) és a trifenil-ónoxid a sejt differenciálódását módosítja, és így nő a zsírszövet mennyisége. A TBTO gátolja a zsírszövetben az aromataz enzim aktivitását, ezáltal csökkentve az ösztadiol szintet. A TBTO gátolja a kortizol lebontását is. A növényi eredetű fitoösztrogének felvétele a szájfogyasztással megnőtt. Alacsony koncentrációban gátolják, nagy koncentrációban növelik a lipogenezist a bennük levő genistein révén, amely a PPAR-gamma rendszeren keresztül hat [5].

KÖVETKEZTETÉSEK

A hormonmodulánsok az intermediér anyagcsere számos reakciójának módosításával endokrin és metabolikus szabályozási zavarokat okozhatnak. Így jelentős szerepet játszhatnak a testsúly rendellenes növekedésében és az elhízás kialakulásában is. A jelenség népegészségügyi jelentőségű, ezért további vizsgálatokat igényel.

Különös jelentősége van az egészségügyben (a diagnosztika és terápia során) felhasznált eszközök, továbbá a fogyasztási cikkek és a táplálékok EDC tartalmának. Figyelembe veendő továbbá a bőrön át történő kontaktexpozíció, a levegőszennyeződés, az ipari és mezőgazdasági termelésből, vagy balesetből adódó károsodás lehetősége is.

Előnyös lenne, ha a döntéshozók ezeket a tényezőket is figyelembe vennék.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Halmy E, Paksy A, Halmy L, Nutritional intake of Vitamins in Obesity, *Obesity Facts* 2012;5(suppl1):1-280 p60
- [2] Halmy L, Paksy A, Halmy E, Is the ratio similar in macronutrients intake by normal and obese classes?, *Endokrinologia Otylosc*, 2011;7;2 p46
- [3] Darvas B, Csóti A, Székács A, Hormonálisan aktív környezeti anyagok, In: *Mezőgazdasági ökotoxikológia* (Darvas B és Székács A szerk.) l'Harmattan, Budapest, 2006. p232-245.
- [4] Ungváry Gy, Endokrin diszruptorok és fenntartható fejlődés, *Foglalkozás-egészségügy* 2010;11: 47-77.
- [5] Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC, Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement, *Endocr Rev* 2009;30 (4): 293-342.
- [6] Tang-Peronard JL, Andersen HR, Jensen TK, Heitmann BL, Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: A review, *Obes Rev* 2011;12 (8): 622-636.
- [7] Dirinck E, Jorens PG, Covaci A, Geens T, Roosens L, Neels H, Mertens I, Van Gaal L, Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls, *Obesity* (Silver Spring) 2011;19 (4): 709-714.
- [8] Hatch EE, Nelson JW, Stahlhut RW, Webster TF, Association of endocrine disruptors and obesity: Perspectives from epidemiologic studies, *Int J Androl* 2010;33 (2): 324-332.
- [9] Stahlhut R, Wijngaarden E, Dye T, Cook S, Swan S, Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males, *Environ Health Perspect* 2007;115: 876-882.
- [10] Grün F, Blumberg B, Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signalling, *Endocrinology* 2006;147: 50-55.

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Dr. Halmy Eszter MSc egészségügyi szakmenedzser, a Pláton Egészségügyi Tanácsadó és Szolgáltató Kft. ügyvezető igazgatója. Számos hazai és nemzetközi elhízástudományi kong-

resszus és konferencia tudományos és szervezőbizottságának tagja és előadója. Obezitológiai kutatási területei elhízottak táplálkozási vizsgálata, az elhízás életmódterápiája, komplex kezelése, prevenciója, valamint az elhízás társadalmi-gazdasági vetületei.



Prof. Dr. Halmy László az MTA doktora, belgyógyász, c. egyetemi tanár, a Belgyógyászati Szakmai Kollégium tagja, európai minősítésű obezitológus, a

Magyar Elhízástudományi Társaság elnöke. Tudományos területek: obezitológia, táplálkozástudomány, endokrinológia, hepatológia, neuroendokrinológia, hipertoniológia, lipidológia, epidemiológia.

IME

XI.

Egészségügyi Infokommunikációs Konferencia

Időpont: 2013. május 29.

Helyszín: Best Western Hotel Hungaria (1074 Budapest, Rákóczi út 90.)