

Ορμονικές διαταραχές που οφείλονται στην Παχυσαρκία

Εισαγωγή:

Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία συνοδεύεται από πολλές και ποικίλες παθολογικές καταστάσεις. Οι κυριώτερες και γνωστότερες επιπλοκές της είναι οι καρδιοαγγειακές, οι μεταβολικές, οι ορθοπεδικές και οι επιπλοκές από το πεπτικό. Η παχυσαρκία αν και σπάνια οφείλεται σε κάποια ενδοκρινοπάθεια, συνοδεύεται πολύ συχνά από ενδοκρινολογικές διαταραχές. Οι διαταραχές αυτές συναντώνται σε άνδρες και γυναίκες, ενώ η συχνότητα εμφάνισής τους αυξάνει παράλληλα με την αύξηση του βαθμού του υπερβάλλοντος βάρους.

Η παχυσαρκία λοιπόν, προκαλεί κυρίως διαταραχές των στερινοειδών ορμονών και της ινσουλίνης. Η ινσουλίνη παράγεται από το πάγκρεας, ενώ οι στερινοειδείς ορμόνες από τον φλοιό των επινεφριδίων και από τους γεννητικούς αδένες. Όλες οι στερινοειδείς ορμόνες προέρχονται από την χοληστερόλη και διακρίνονται ανάλογα με τον αριθμό ατόμων άνθρακος του μορίου τους σε κορτιζόλη, αλδοστερόνη, ανδρογόνα και οιστρογόνα. Υπάρχουν πολλοί τύποι ανδρογόνων, αλλά το κυριώτερο και δραστικότερο είναι η τεστοστερόνη. Αυτή παράγεται κυρίως από τους όρχεις και σε μικρότερες ποσότητες από τον φλοιό των επινεφριδίων και την ωθήκη. Κυρίως στον φλοιό των επινεφριδίων παράγεται το ασθενές ανδρογόνο δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA), το οποίο μεταβολίζεται μερικώς στα ακόμη ασθενέστερα ανδρογόνα επιανδροστερόνη, ανδροστερόνη και αιτιοχολανολόνη. Τα οιστρογόνα διακρίνονται σε τρεις τύπους, την οιστραδιόλη που είναι το ισχυρότερο, την οιστριόλη και την οιστρόνη. Αυτά παράγονται κυρίως στις ωθήκες, ενώ μικρές ποσότητές τους παράγονται στο φλοιό των επινεφριδίων και τους όρχεις.

Μεταβολισμός των στερινοειδών ορμονών στον λιπώδη ιστό:

Ο λιπώδης ιστός έχει την ικανότητα να εναποθηκεύει εντός του στερινοειδείς ορμόνες. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων πλάσματος αυτών των ορμονών και των συγκεντρώσεών τους στους ιστούς, εκτός από τα οιστρογόνα. Η σχέση της ιστικής συγκέντρωσης προς την συγκέντρωση πλάσματος, είναι γενικά μεγαλύτερη της μονάδας και φανερώνει είτε παθητική ή ενεργητική παγίδευση εντός του λίπους, είτε τοπική σύνθεση. Επιπλέον, δεν υπάρχει διαφορά στην ιστική συγκέντρωση των στεροειδών, όσον αφορά τον εντοπισμό τους τοπογραφικά στον λιπώδη ιστό του σώματος. Επομένως, ο λιπώδης ιστός αποτελεί ένα μέρος αποθήκευσης των στερινοειδών ορμονών, στον οποίο αντιστοιχούν ποσότητες από 40 έως 400 φορές μεγαλύτερες από αυτές του πλάσματος.

Κυρίως στον λιπώδη ιστό αλλά και στο ήπαρ και στο δέρμα, συμβαίνει περιφερική μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Η μετατροπή των ανδρογόνων καταλύεται από το ένζυμο αρωματάση, το οποίο μετατρέπει την τεστοστερόνη σε οιστραδιόλη καθώς και την Δ4-ανδροστενεδιόνη (Δ4-A) σε οιστρόνη. Εκτός της αρωματοποίησης των ανδρογόνων σε οιστρογόνα, η Δ4-A μετατρέπεται με το ένζυμο 17β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση σε τεστοστερόνη, με δυνατότητα αρωματοποίησης έπειτα σε οιστραδιόλη. Πάλι με την 17β-υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση μετατρέπεται και η οιστραδιόλη σε οιστρόνη. Αυτή η μετατροπή αναστέλλεται από την DHEA και την DHEA-S, ενώ η δραστικότητα της αρωματάσης αυξάνεται από την κορτιζόλη.

Το μέγεθος της αρωματοποίησης των ανδρογόνων αυξάνεται παράλληλα με την αύξηση του σωματικού βάρους και δεν διαφέρει στα δύο φύλα. Η δραστικότητα της αρωματάσης δεν εξαρτάται από τον εντοπισμό της στις διάφορες τοπογραφικές θέσεις του λιπώδους ιστού στο ανθρώπινο σώμα, αλλά όμως μειώνεται με την απώλεια βάρους.

Επομένως, ο λιπώδης ιστός είναι μια σημαντική θέση, όσον αφορά τον μεταβολισμό των στερινοειδών ορμονών περιφερικά. Ουσιαστικά ο λιπώδης ιστός αποτελεί ένα ενδοκρινή αδέν, το μέγεθος και η λειτουργία του οποίου είναι απαραίτητο να εκτιμηθεί, πριν αποφασισθεί κάποια ορμονοθεραπεία στην παχύσαρκη γυναίκα.

Παχυσαρκία και αυξημένη έκκριση κορτιζόλης:

Ο ρυθμός έκκρισης της κορτιζόλης είναι ευθέως ανάλογος του σωματικού βάρους. Ανάλογη αύξηση στην παραγωγή κορτιζόλης που παρατηρείται στην παχυσαρκία, προκλήθηκε και σε φυσιολογικά άτομα όταν αυτά με υπερσιτισμό έγιναν παχύσαρκα. Αντίθετα, η απώλεια βάρους μειώνει τον ρυθμό παραγωγής της κορτιζόλης. Όμως δεν ασκεί επίδραση μόνον το ποσό των θερμίδων αλλά και η ποιότητα της τροφής, αφού δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη αυξάνει την έκκριση κορτιζόλης. Συγχρόνως με την αύξηση στην παραγωγή της κορτιζόλης, υφίσταται και αυξημένος μεταβολισμός της. Επομένως είναι δυνατόν να μετρούνται φυσιολογικές τιμές κορτιζόλης πλάσματος σε παχύσαρκα άτομα, αλλά το ποσόν των 17-υδροξυκορτικοστεροειδών στα ούρα 24ώρου των ατόμων αυτών, είναι σαφώς αυξημένο. Υπάρχουν ευρήματα που συσχετίζουν την αυξημένη κορτιζόλη ορού με την υπερινσουλιναίμια που συνοδεύει την παχυσαρκία.

Διαταραχές στερινοειδών ορμονών σε παχύσαρκους άνδρες:

Η αύξηση του σωματικού λίπους στους άνδρες συνοδεύεται από σειρά ενδοκρινολογικών διαταραχών. Οι παχύσαρκοι άνδρες και μάλιστα ανάλογα με τον βαθμό της παχυσαρκίας τους, έχουν μειωμένες τιμές τεστοστερόνης πλάσματος. Παχύσαρκοι με αύξηση του σωματικού τους βάρους κατά 140% έως 170% από το ιδανικό, εμφανίζουν κατά 85% μειωμένη την τεστοστερόνη τους συγκριτικά με τους φυσιολογικού βάρους άνδρες. Όταν το σωματικό βάρος είναι αυξημένο από 170% έως 200%, η τεστοστερόνη μειώνεται στο 68% των φυσιολογικών, ενώ εάν η αύξηση του σωματικού βάρους είναι μεγαλύτερη του 200% από το ιδανικό, η τεστοστερόνη αυτών των παχύσαρκων ανδρών είναι στο 41% της μέσης τιμής των φυσιολογικών. Ενώ το κλάσμα της ελεύθερης τεστοστερόνης ως ποσοστό αυξάνεται στους παχύσαρκους, συνυπάρχει μια μείωση της απόλυτης τιμής της ελεύθερης τεστοστερόνης με αποτέλεσμα την υποανδρογοναιμία. Αντίθετα, οι τιμές πλάσματος της οιστραδιόλης και της οιστρονής είναι σημαντικά αυξημένες λόγω αυξημένης παραγωγής από την αυξημένη αρωματοποίηση των ανδρογόνων προς οιστρογόνα στους παχύσαρκους, συγκριτικά με τους νορμοβαρείς. Αυτά εδείχθησαν στην κλασική μελέτη του Kley και συν, αλλά επιβεβαιώθηκαν από πληθώρα μεταγενέστερων μελετών.

Η Strain και συν περιέγραψαν ένα σύνδρομο υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού σε παχύσαρκους άνδρες οφειλόμενο σε υπεροιστρογοναιμία και χαρακτηριζόμενο από μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης ορού και γοναδοτροφινών, κυρίως της FSH και λιγώτερο της LH. Οι διαταραχές αυτές βελτιώνονται μετά χορήγηση θεραπείας η οποία μειώνει τα οιστρογόνα ορού, αλλά και μετά σημαντική απώλεια βάρους. Σε άνδρες με μέτρια παχυσαρκία, οι οποίοι χάνουν τόσο βάρος ώστε να επιστρέψουν στο φυσιολογικό, οι τιμές των οιστρογόνων τους μειώνονται σε φυσιολογικά επίπεδα, ενώ συγχρόνως αυξάνονται τα επίπεδα της τεστοστερόνης τους. Σε υπερβολικά παχύσαρκους άνδρες, η μερική έστω απώλεια του υπερβάλλοντος βάρους συνοδεύεται σε γενικές γραμμές από αύξηση της τεστοστερόνης και της FSH. Αντίθετα, εφόσον το υπερβάλλον βάρος δεν μειωθεί σημαντικά, οι τιμές των οιστρογόνων του πλάσματος ελαττώνονται πολύ λίγο, με αποτέλεσμα οι τιμές της LH να μην μεταβάλλονται. Βέβαια τα δεδομένα αυτά ποικίλουν, λόγω μιας μεγάλης ατομικής

ιδιαιτερότητας σχετικής με τα προαναφερθέντα φαινόμενα.

Η κινητοποίηση του λίπους κατά την διάρκεια της απώλειας βάρους, συνοδεύεται από απελευθέρωση των στεροειδικών ορμονών, οι οποίες όπως προαναφέρθηκε ευρίσκονται εναποθηκευμένες εντός του λιπώδους ιστού. Όμως το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο κατά την διάρκεια μιας δίαιτας απώλειας βάρους, θα μπορούσε να έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση των ενζύμων του μεταβολισμού των οιστρογόνων, όπως έχει ήδη περιγραφεί και για άλλα ένζυμα.

Οι διαταραχές των ορμονών στους άνδρες με ήπια παχυσαρκία είναι προφανώς ελάχιστες. Πρέπει όμως να υπογραμμισθεί το γεγονός ότι αυτοί οι άρρωστοι δεν επισκέπτονται τον γιατρό για το πρόβλημα της παχυσαρκίας, όσο δεν παρουσιάζουν μεταβολικές ή καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Διαταραχές στερινοειδών ορμονών σε παχύσαρκες γυναίκες:

Στις γυναίκες, η παχυσαρκία είναι στενά συνδεδεμένη με ορμονικά προβλήματα, όπως π.χ. διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, υπερτρίχωση, καθυστέρηση της εμμηνοπάυσης, καρκίνο του ενδομητρίου κλπ. Η εμφάνιση αυτών των επιπλοκών είναι συχνότερη όσο ο βαθμός της παχυσαρκίας αυξάνει, ή όσο κεντρικότερη η κατανομή του σωματικού λίπους.

Στις εμμηνοπαυσικές παχύσαρκες γυναίκες, τα επίπεδα των οιστρογόνων του πλάσματος είναι αυξημένα. Το γεγονός αυτό ερμηνεύεται από τον αυξημένο μεταβολισμό των ανδρογόνων σε οιστρογόνα περιφερικά, δηλαδή στον αυξημένο λιπώδη ιστό. Επομένως στην ομάδα αυτή των γυναικών, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ολικής οιστραδιόλης και οιστρόνης ευρίσκονται σε πολύ υψηλότερα επίπεδα, συγκριτικά με τις εμμηνοπαυσικές γυναίκες με φυσιολογικό βάρος.

Στις παχύσαρκες γυναίκες που ευρίσκονται στην γόνιμη ηλικία, η φυσιολογική έκκριση οιστρογόνων από τις ωθήκες καθιστά τον προσδιορισμό της υπεροιστρογοναιμίας δύσκολο. Εάν όμως προσδιορισθεί η μέση τιμή του 24ώρου για την οιστραδιόλη, τότε αποδεικνύεται ότι οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν υψηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης από τις φυσιολογικού βάρους. Αυτή η υπεροιστρογοναιμία είναι φαινόμενο αναστρέψιμο και μετά απώλεια βάρους φυσιολογικοποιείται.

Η παχυσαρκία συνοδεύεται από αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων, τόσο από την ωθήκη όσο και από τα επινεφρίδια. Η αύξηση της παραγωγής της τεστοστερόνης, της DHEA και της Δ4-A εμφανίζει θετική συσχέτιση με την αύξηση του σωματικού βάρους. Όμως αυτή η αύξηση της παραγωγής συνοδεύεται και από αύξηση της κάθαρσης, με αποτέλεσμα την ελάχιστη ή μηδενική αύξηση των επιπέδων των ανδρογόνων στο πλάσμα, των παχύσαρκων γυναικών με κανονική έμμηνο ρύση. Έχει παρατηρηθεί ότι αμηνορροϊκές γυναίκες με νοσηρή παχυσαρκία έχουν αυξημένες τιμές DHEA-S, οι οποίες μετά από σημαντική απώλεια βάρους υφίστανται μείωση με σύγχρονη επάνοδο στο φυσιολογικό της ωθητικής λειτουργίας.

Η τεστοστερόνη και η οιστραδιόλη κυκλοφορούν στο αίμα είτε σε ελεύθερη μορφή, είτε σε συνδεδεμένη με μια πρωτεΐνη που τις μεταφέρει και ονομάζεται δεσμευτική σφαιρίνη των φυλετικών ορμονών (SHBG). Αυτή η SHBG είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που συντίθεται στο ήπαρ. Η σύνθεση της καθώς και οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα εξαρτώνται από ορμονικούς και μεταβολικούς παράγοντες. Οι τιμές της SHBG συσχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με το σωματικό βάρος. Επίσης, η κεντρική κατανομή του σωματικού λίπους μέσω της υπερινσουλιναϊμίας σχετίζεται με χαμηλές τιμές SHBG. Η ελάττωση της SHBG προκαλεί μείωση των δεσμευμένων κλασμάτων των ορμονών και κατά συνέπεια αύξηση των ελευθέρων κλασμάτων και φυσικά αύξηση της δραστηριότητας των ορμονών. Επομένως έτσι

εξηγείται γιατί σε μερικές μελέτες ευρίσκονται χαμηλότερες τιμές ολικής τεστοστερόνης σε παχύσαρκες γυναίκες, ενώ αυτές κλινικά έχουν αυξημένη ανδρογονική δραστηριότητα σε σχέση με τις γυναίκες φυσιολογικού βάρους.

Τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερης οιστραδιόλης, αποτέλεσμα της αυξημένης παραγωγής της από τον λιπώδη ιστό, επιδρούν στα κύτταρα-στόχους, γεγονός που ευνοεί την ανάπτυξη των οιστρογονοεξαρτώμενων καρκίνων του ενδομητρίου και του μαστού. Από πολλά χρόνια είναι γνωστή η σημαντικά αυξημένη συχνότητα του καρκίνου του ενδομητρίου στις παχύσαρκες γυναίκες. Πλήθος μελετών έδειξε μια γραμμική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού του υπερβάλλοντος βάρους και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου. Η αύξηση αυτή του κινδύνου ευρέθηκε ότι υφίσταται σε όλες τις ηλικίες, δηλαδή από την εφηβεία έως και μετά την εμμηνόπαυση. Σε μελέτη της Αμερικανικής Εταιρείας Καρκίνου επιβεβαιώθηκε η στενή συσχέτιση του καρκίνου του ενδομητρίου με την παχυσαρκία. Μάλιστα, σε γυναίκες με βάρος μεγαλύτερο από το 140% του μέσου βάρους του μελετηθέντος πληθυσμού, το ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο του ενδομητρίου συσχετίζεται εκθετικά με την αύξηση του βάρους. Στην ίδια μελέτη ευρέθηκε γραμμική συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού και του βαθμού παχυσαρκίας. Ακόμη και ήπια αύξηση του σωματικού βάρους συνεπάγεται αύξηση της συχνότητας του καρκίνου του μαστού. Αυτή η συσχέτιση καθίσταται πλέον εμφανής μετά την εμμηνόπαυση. Ένα άλλο σημαντικό γεγονός είναι ότι μετά από μαστεκτομή, η αύξηση του σωματικού βάρους συνδέεται με αυξημένο ποσοστό υποτροπής της νόσου.

Υπερινσουλιναιμία της παχυσαρκίας:

Η παχυσαρκία κατά κανόνα συνοδεύεται από υπερινσουλιναιμία και ινσουλινοαντοχή. Ως ινσουλινοαντοχή ορίζεται η ανεπαρκής βιολογική απάντηση στην δράση της ινσουλίνης και υφίσταται στο επίπεδο του ηπατοκυττάρου και του μυϊκού κυττάρου. Οι μηχανισμοί που προκαλούν την ινσουλινοαντοχή δεν είναι με απόλυτη ακρίβεια γνωστοί, αλλά σε γενικές γραμμές ενοχοποιείται η μείωση του αριθμού των υποδοχέων ινσουλίνης, η μειωμένη ικανότητα σύνδεσης του υποδοχέα και διαταραχές στο επίπεδο μετά τον υποδοχέα. Η ινσουλινοαντοχή προκαλεί δευτερογενώς αυξημένη έκκριση ινσουλίνης και επομένως υπερινσουλιναιμία.

Η υπερινσουλιναιμία συσχετίζεται με υπερανδρογοναιμία στις γυναίκες. Σε *in vitro* μελέτες ευρέθηκε ότι η ινσουλίνη έχει συνεργική δράση με την LH στην διέγερση της ωοθήκης προς παραγωγή ανδρογόνων. Έτσι εξηγείται γιατί η υπερινσουλιναιμία είναι δραστική στις ωοθήκες, ενώ αντίθετα είναι σχετικά ανενεργής σε άλλους ιστούς. Επίσης, σε *in vivo* μελέτες ευρέθηκε ότι η αύξηση της ινσουλίνης πλάσματος συσχετίζεται με αύξηση της τεστοστερόνης και της Δ4-Α στις παχύσαρκες γυναίκες.

Η υπερινσουλιναιμία της παχυσαρκίας είναι η γενεσιουργός αιτία της δημιουργίας του “πολυμεταβολικού συνδρόμου”, ή “συνδρόμου X” όπως λεγόταν μέχρι πρόσφατα. Δηλαδή προκαλεί διαταραχή ανοχής στην γλυκόζη, αρτηριακή υπέρταση, υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλές τιμές HDL, υπερουριχαιμία, αυξημένες τιμές ινωδογόνου κ.α. Όλες αυτές οι μεταβολικές διαταραχές ευνοούν την αθηρογένεση και την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών, όπως στεφανιαία νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κλπ. Η απώλεια βάρους μειώνει την ινσουλινοαντοχή και την υπερινσουλιναιμία και βελτιώνει όλες τις μεταβολικές παραμέτρους.

Συμπεράσματα:

Η παχυσαρκία είναι στο επίκεντρο της φυσιοπαθολογίας των διαταραχών των στεροειδών ορμονών που εκκρίνονται από τον φλοιό των επινεφριδίων, τους όρχεις και τις ωοθήκες. Επίσης συνοδεύεται από ινσουλινοαντοχή και κατά συνέπεια από υπερινσουλιναίμια, η οποία εκτός από την αιτιολογική συσχέτισή της με την αθηροσκλήρωση και τις καρδιαγγειακές παθήσεις, συσχετίζεται αιτιολογικά και με τις παραπάνω διαταραχές.

Το σημαντικό γεγονός είναι ότι μετά από απώλεια βάρους, έστω και μερική σε ορισμένες περιπτώσεις, οι διαταραχές αυτές αποκαθίστανται ή βελτιούνται σημαντικά.