Bollettino di Ginecologia Endocrinologica
Vol 6:1-5, 2012

Obesità e sindrome metabolica (SM): impatto endocrino-ginecologico in perimenopausa

Susanna Santagni, Federica Ricchieri, Erika Rattighieri, Annalisa Campedelli, Giulia Despini, Giovanna Bosco, Alessia Prati, Elisa Chierchia, Alessandro D Genazzani
Centro di Ginecologia Endocrinologica, Clinica di Ostetricia e Ginecologia,
Università di Modena e Reggio Emilia

OBESITÀ E SINDROME METABOLICA (SM)

Per obesità si intende una condizione clinica caratterizzata da un eccesso di massa grassa che produce un aumento di peso corporeo non normale. L'aumento di peso può determinarsi anche per altre cause, non dovute soltanto all'eccesso di massa grassa, ma alla presenza di ascite in caso di epatopatie o un aumento di massa magra nei culturisti o palestrati. Il peso ideale è in funzione dell'altezza e cambia tra uomo e donna, pertanto la definizione di eccesso di peso è da relazionarsi sempre al sesso e al rapporto tra altezza del soggetto e il suo peso oggettivo, ossia il BMI (Body Mass Index) che definisce il rapporto tra il peso espresso in Kg e l'altezza in cm^2.

In base a tale formula, il peso normale è caratterizzato da un BMI compreso tra 20-25, il sovrappeso ad un BMI tra 25-29 e l'obesità ad un BMI > 30, con 3 livelli crescenti di obesità all'aumentare del BMI.

Vengono classificati due tipi di obesità, a seconda della disposizione corporea del grasso: obesità ginoide, in cui l'adipe si distribuisce nella parte inferiore del corpo, cioè glutei e cosce e l'obesità androide in cui il grasso si distribuisce centralmente a livello addominale, mesenterico e viscerale. Tale disposizione dell'adipe riflette la diversa conformazione del corpo maschile e femminile in funzione del ruolo ancestrale ricoperto dai due differenti generi: l'obesità androide (superiore) permette la corsa al maschio per la caccia o la fuga, mentre la disposizione ginoide (inferiore) protegge l'addome femminile e quindi la gravidanza sia in termini meccanici che energetici [1]. Il rapporto circonferenza vita/fianchi (WHR, Waist Hip Ratio) è la formula per valutare il grado di obesità superiore rispetto a quella inferiore, indicando la quantità di grasso intra-addominale. In un soggetto con BMI > di 25, un rapporto maggiore di 0,80 è indice di obesità androide, mentre minore di 0,75 di obesità ginoide.

La Sindrome Metabolica (SM) rappresenta un disordine altamente complesso ed eterogeneo, correlato ad un elevato tasso di mortalità e morbilità, nonché ad elevati costi economici e sociali. La sindrome colpisce il 20-25% della popolazione generale, la prevalenza aumenta con l'età, raggiungendo un picco di incidenza in soggetti di età compresa tra i 50 e i 60 anni; negli ultimi anni, tuttavia, è stata riportata un'aumentata incidenza in fasce di età sempre più giovanili. La SM è caratterizzata da obesità viscerale (androide), dislipidemia, alterato metabolismo glicidico e ipertensione arteriosa [1,2]. In considerazione del notevole impatto epidemiologico, economico e socio-sanitario assunto dalla SM, e considerando l'assenza di una definizione univoca del disturbo, negli ultimi decenni numerose società internazionali hanno mostrato un interesse crescente verso la sindrome. Tra i criteri diagnostici clinici e laboratoristici stilati più recentemente, i criteri dell'International Diabetes Federation (IDF) del 2005 risultano più restrittivi rispetto a quelli dell'Adult Treatment Panel III (ATPIII) del 2001 [2,3] Tabella1.

Sebbene i meccanismi fisiopatologici sottesi non siano del tutto noti, si ritiene che la resistenza all'insulina, accompagnandosi a uno stato pro-infiammatorio e pro-trombotico, potrebbe

Tabella 1
Confronto della diagnosi clinica della S. Metabolica secondo i criteri ATPIII e IDF

	Criteri ATP III	Criteri IDF
	Presenza di almeno tre fattori	
Circonferenza addominale	> 102 cm (uomo)	> 94 cm (uomo)
	> 88 cm (donna)	> 80 cm (donna)
		Presenza di almeno altri due fattori
Pressione arteriosa	≥ 130/85 mm Hg	≥ 130/85 mm Hg
Trigliceridi	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL
Colesterolo HDL	< 40 mg/dL (uomo)	< 40 mg/dL (uomo)
	< 50 mg/dL (donna)	< 50 mg/dL (donna)
Glicemia a digiuno	≥ 110 mg/dL	≥ 100 mg/dL

giocare un ruolo centrale nella patogenesi della sindrome stessa [2,4,5] Figura 1. L'insulino-resistenza è legata a vari ordini di fattori, tra cui un disturbo intrinseco/strutturale della cellula, per difetto della funzione recettoriale o post-recettoriale o a un disturbo acquisito, come nel caso dell'eccesso di peso (dal sovrappeso all'obesità) che aumenta le dimensioni delle cellule adipose e altera la meccanica del rapporto ormone-recettore. Si può avere insulino-resistenza anche per predisposizione familiare, nel caso di diabete familiare e obesità familiare e infine insulino-resistenza per varie combinazioni dei fattori elencati sopra. Si può quindi dedurre che l'insulino-resistenza è una condizione che accomuna l'obesità, quella androide-viscerale, con la sindrome metabolica Figura 1.

DALLA TRANSIZIONE MENOPAUSALE ALLA COMPARSA DELLA SM

Sappiamo che l'aumento del peso corporeo dipende in genere dalla combinazione di 2 eventi: l'aumento dell'introito energetico e la riduzione del dispendio energetico dovuto all'attività fisica. E' noto tuttavia che nelle donne sopra i 45-50 anni, pur in assenza di cambiamenti dello stile di vita, sia in termini di attività fisica che del comportamento alimentare, si assiste ad un progressivo aumento del peso corporeo, come evidenziato da Lovejoy et al [6]. Questo autore ha dimostrato che, lentamente, a cavallo dell'insorgenza della menopausa, si hanno vari eventi chiave: l'aumento della massa grassa dell'area addominale, parallelo all'ipoestrogenismo menopausale, con un peso che aumenta in modo lento ed un introito energetico che ha più tendenza a ridursi Fig. 2.

A cosa attribuire pertanto questo incremento ponderale e la diversa distribuzione del grasso, in specie nell'area addominale?

Occorre prendere in considerazione gli effetti metabolici degli steroidi sessuali e la modificazione dei loro livelli durante la transizione menopausale.

Innanzitutto, è fondamentale conoscere la condizione metabolica di partenza, ossia se la donna, durante la vita fertile ha sofferto di alterazioni metaboliche, quali disfunzioni tiroidee, diabete e/o condizioni di insulino-resistenza, o presenta una storia di sovrappeso/obesità e se ha trascorso periodi con la PCOS (Sindrome dell'Ovaio Policistico). Infine l'esposizione a fattori ambientali, fin dalla nascita, porta a mantenere un peso corretto o viceversa ad aumentarlo, anche se la nostra biologia umana è predisposta ad avere la tendenza ad accumulare energia sotto forma di grasso al fine di non rischiare di essere privi di energia. Pertanto la nostra storia clinica, prima della transizione menopausale, condiziona le modificazioni metaboliche che subentreranno con essa.

Tuttavia, visto che i cambiamenti più marcati del peso e della distribuzione del grasso prendono luogo maggiormente nelle fasi peri o post-menopausali, è da ritenere che essi siano molto influenzati e/o dipendenti da delle modificazioni endocrino-metaboliche specifiche di tale periodo. Il passaggio tra vita fertile e post-menopausa è caratterizzato da importanti cambiamenti dei livelli estrogenici, con fasi alternate di iperestrogenismo e ipoestrogenismo e da un progressivo deficit progestinico. Sappiamo che un aumento del rapporto P/E2 ,tipico della fase luteale, induce l'aumento della temperatura corporea di 0,4°C [7]; questo comporta un aumento del dispendio energetico con elevazione del metabolismo basale di 200 kj (circa

Figura 1 - Schematismo degli eventi che dall'insulino-resistenza portano, nel tempo, agli eventi trombotici (da ref 2)

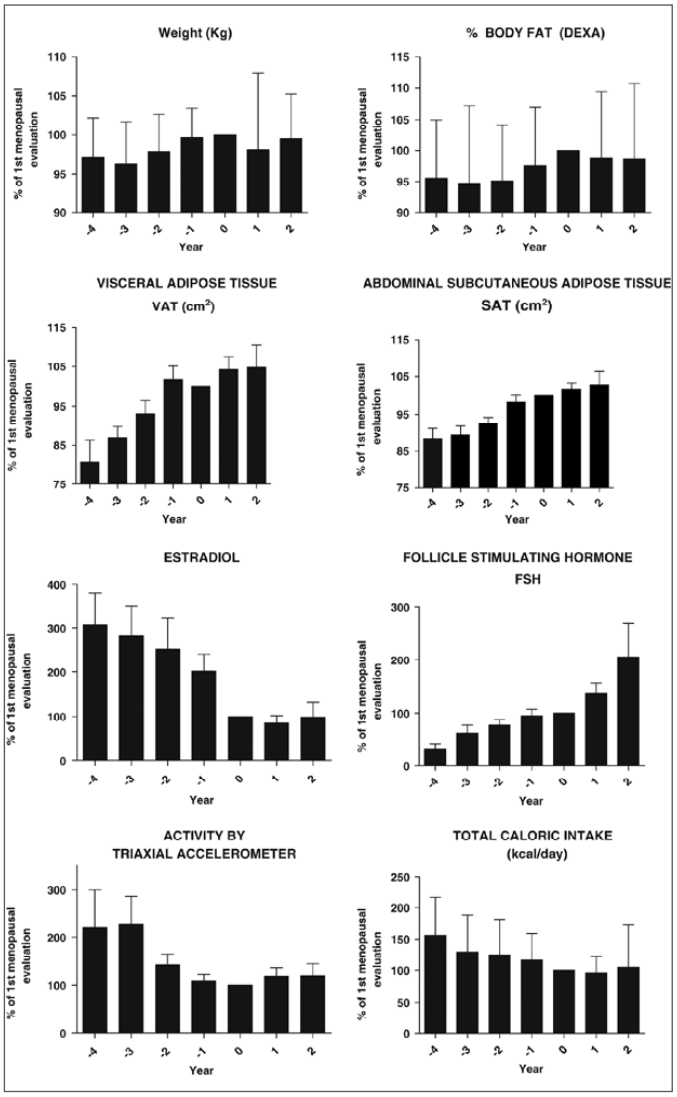

Figura 2 - I cambiamenti della massa grassa viscerale e sottocutanea sono in aumento nonostante il peso non aumenti in modo estremo. Si realizza comunque un aumento della massa grassa a discapito di quella magra (da ref 6).

50 kcal) al giorno [8]. Dato che il 75% del dispendio energetico è dato dal metabolismo basale, una sua riduzione comporta di conseguenza un aumento del peso [9] e in peri-menopausa/menopausa la fase luteale è alterata o assente, pertanto non si ha la salita dei livelli di progesterone, manca il dispendio energetico tipico della fase luteale (50 kcal per 12-14 giorni) e ciò partecipa al progressivo aumento della massa grassa, da varie cause ma anche da non consumo [10]. Inoltre si è osservato che il BMI ha una correlazione inversa con il progesterone in fase luteale, nelle donne in perimenopausa con oligomenorrea [11]. In parole povere la mancanza di una adeguata fase luteale o la mancanza di questa (come nelle anovulazioni croniche o nella menopausa) induce un minor dispendio energetico da parte del metabolismo basale che può arrivare ad essere di circa 9000 kcal all'anno, più o meno corrispondenti a circa 1-1.5 kg di tessuto adiposo, oviamente non consumato e quindi in più rispetto al normale peso, mantenendo un regime alimentare stabile ed uno stile di vita identico a quello tenuto nel periodo in cui i cicli mestruali ovulatori erano presenti mensilmente.

Per quanto riguarda gli estrogeni, durante l'età fertile questi hanno un effetto bifasico sul metabolismo glicidico: bassi livelli, come da fase follicolare precoce, aumentano la sensibilità all'insulina, mentre alti livelli, come da fase follicolare tardiva, riducono la sensibilità all'insulina [12]. L'iperestrinismo relativo e poi assoluto, tipico dei cicli oligomenorroici/amenorroici della perimenopausa, induce quindi una maggiore tendenza all'accumulo di massa grassa per la riduzione della temperatura corporea e per la riduzione del metabolismo basale [13].

Man mano che la perimenopausa evolve a menopausa, la successiva e progressiva caduta dei livelli estrogenici della fase perimenopausale tardiva e l'assenza di estrogeni della fase menopausale, anche se a livelli minimi, causa un lento e progressivo aumento della resistenza all'insulina, favorito dall'aumento del cortisolo (tipico con l'aging e la menopausa) che induce gluconeogenesi e favorisce a sua volta la resistenza insulinica. Il GH, che favorisce il metabolismo dei grassi, diminuisce con l'ipoestrogenismo e questo produce un aumento del grasso a carico dei visceri addominali [14,15]. A sua volta, con l'aumento del grasso viscerale e del peso si ha anche una facilitazione all'aumento progressivo della resistenza insulinica, soprattutto a livello epatico. Ciò determina la necessità di una maggiore quantità di insulina per controllare la glicemia sia a livello sistemico che epatico (insulino-resistenza e iperinsulinemia). Di fatto la Sindrome Metabolica è iniziata.

COME GESTIRE LA SM, OBESITÀ E MENOPAUSA

In una paziente in pre-menopausa, oltre agli esami di routine si dovrebbe attentamente valutare la storia clinica, in particolare se da giovane ha sofferto di PCOS, se era in sovrappeso o vi siano stati recenti cambiamenti di peso, se vi sia familiarità con parenti di I° o II° grado per diabete e obesità e infine se ha mai sofferto di Sindrome Premestruale (PMS) o disturbi disforici ad essa correlati (PMDD). Ciò dipende dal fatto che è ormai assodato come l'insulino resistenza sia un elemento frequente nella PCOS, che si accompagna nel 50-60% dei casi al sovrappeso/obesità [16]. Inoltre è di recente dimostrazione che chi soffre in età fertile di PCOS con associata insulino-resistenza, ha un rischio doppio di soffrire di PMS/PMDD e di disturbi del tono dell'umore fino alla depressione, non solo in età ri-

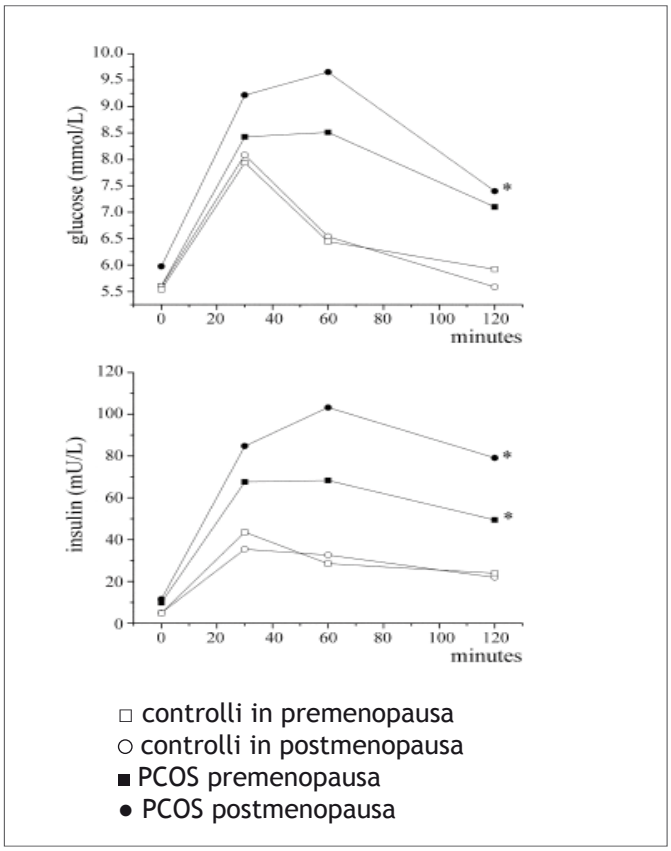

Figura 2 - L' AUC (area sotto la curva) è significativamente maggiore nelle pazienti con storia di PCOS rispetto ai controlli, P 0.007 (modificata da ref 21).

produttiva ma in particolare nella fase peri/post-menopausale [17]. Alla base di ciò, sembrerebbe esservi una ridotta produzione di neurosteroidi, in particolare Allopregnanolone, che è il più potente ansiolitico e antidepressivo endogeno [18].

Queste rilevazioni anamnestiche vanno quindi associate ai riscontri clinici peri-menopausali, valutando la presenza o meno di insulino-resistenza, anche in assenza di sovrappeso/obesità. Talvolta, infatti, le abitudini alimentari e/o lo stile di vita possono essere tali da non determinare un incremento ponderale, pur essendo presente una propensione all'insulino-resistenza svelabile con un OGTT (Oral Glucose Tollerance Test). L'alterata risposta a questo test può essere valutata eseguendo la modalità più breve dell'esame, ossia con 2 soli prelievi, ad esempio valutando l'insulinemia di base al tempo 0 e al tempo +60 o +90 minuti dal carico orale di zucchero (75 gr.): una risposta insulinemica superiore a 50-60 microU/ml è già indice di insulino-resistenza [19,20].

Questa situazione di predisposizione all'insulino-resistenza è stata recentemente dimostrata nelle donne in pre- e post-menopausa che avevano una storia clinica in età fertile di PCOS [21] Figura 3.

Nostri studi recenti [18] hanno dimostrato che nelle pazienti affette da PCOS e iperinsulinemia, i livelli plasmatici di Allopregnanolone, associati ad alterate dinamiche del surrene in risposta al desametazone e al bolo di ACTH, correlano con disturbi psicosociali quali disordini depressivi, insoddisfazione sessuale e bassa qualità di vita [18]. Questo spiegherebbe quanto dimostrato da altri studi [22] che, alla comparsa della perimenopausa, queste pazienti con PCOS presentano un rischio

elevato di soffrire di sintomi climaterici, in particolare quelli correlati alla carenza di neurosteroidi (i.e. allopregnanolone) come ansia, depressione, disturbi dell'umore, etc. , se nessun trattamento viene proposto per ridurre l'insulino-resistenza e promuovere il calo ponderale.

A tal proposito, l'unica cura per l'Obesità/Sindrome Metabolica è la sua prevenzione: fondamentale è l'equilibrio alimentare, altrettanto importante è svolgere attività fisica per accelerare i consumi, ad esempio almeno 35-40 minuti al giorno di camminata veloce e, se necessario, fare anche psicoterapia come supporto motivazionale. Per quanto riguarda i farmaci, questi vanno proposti, se necessari, in abbinamento e non in sostituzione alla dieta. Tra questi vanno citati la Metformina, farmaco anti-diabetico ipoinsulinemico, che agisce grazie all'aumentato up-take del glucosio, il Myoinositolo e il chiroinositolo che riducono l'insulino-resistenza mediante un miglioramento dell'efficienza post-recettoriale. Altri farmaci come Orlistat e Rimonabant vengono utilizzati più raramente in quanto meno maneggevoli in ambito ginecologico.

In conclusione, riteniamo che il sovrappeso, l'obesità e la SM nel periodo di transizione menopausale abbiano un legame stretto con il mondo ormonale che cambia. Le alterazioni del tono dell'umore, la depressione, la PMS/PMDD, frequenti segni clinici del passaggio peri-menopausale, sono strettamente legati a turbe della funzione ormonale che vede livelli di progesterone ed estrogeni sempre più bassi. Questo evento condiziona anche l'aumento dell'insulino-resistenza e facilita alterazioni funzionali del SNC indotte da bassi livelli di neurosteroidi e dal cortisolo. Se la paziente, inoltre, è stata per lunghi periodi, durante la sua vita fertile, una PCOS con sovrappeso/obesità non curati, l'insulino-resistenza le ha indotto una progressiva predisposizione sia alla Sindrome Metabolica in età "over 45" sia a disturbi del tono dell'umore, acuiti ancor di più dall'incipiente ipoestrogenismo della menopausa.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Genazzani AD, Vito G, Lanzoni C, Strucchi C, Mehmeti H, Ricchieri F, Mbusnum MN. 2005. La Sindrome metabolica Menopausale. Giorn. It. Ost. Gin. 11/12: 487-493
2. Donadio F, Masserini B, Benetti E, Orsi E, Beck-Peccoz P."La Sindrome Metabolica" Ligandassay, 2007 Marzo; vol 12(1):39-44.
3. Eckel RH, Alberti KGMM, Grundy SM, Zimmet PZ. "The metabolic syndrome" Lancet 16, 2010
4. Paoletti R, Bolego C, Poli A, Cignarella A. "Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis" Vasc Health Risk Manag 2006; 2(2):145-152
5. Palomba S, Falbo A, Di Cello, Zullo F. "Sindrome metabolica, obesità e insulino-resistenza: implicazioni riproduttive" Ginecorama, anno XXXIII, n°3, Giugno 2011: 10-12
6. Lovejoy JC, Champagne CM, De Longe L, Xie H, Smith SR. "Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition" Int J Obes 2008 Jun; 32(6): 949-958
7. Cagnacci A, Volpe A, Paoletti AM, Melis GB. "Regulation of the 24-hour rhythm of body temperature in menstrual cycles with spontaneous and gonadotropin-induced ovulation." Fertil Steril 1997 Sep;68(3):421
8. Webb P "24-hour energy expenditure and the menstrual cycle" Am J Clin Nutr 1986, 44: 14
9. Ravussin L "Reduced rate of energy expenditure as a risk factors for a body- weight gain" N Engl J Med 1998, 18: 467
10. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Benussi C, De Simone L, Genazzani AR. "Climacteric modifications in body weight and fat tissue distribution" Climateric 1999, Mar 2,(1):37-44.
11. Santoro N, Crawford SL, Lasley WL Luborsky JL, Matthews KA, McConnell D, Randolph JF Jr, Gold EB, Greendale GA, Korenman SG, Powell L, Sowers MF, Weiss G. "Factors related to declining luteal function in women during the menopausal transition. JCEM 2008 May; 93(5):1711-1721
12. Cagnacci A, Zanin R, Caretto S, De Toni A, Cannoletta M, Volpe A "Incremento ponderale e modificazioni del metabolismo glucidico" Riv It Ost Gin 2008, 19: 840
13. Dos Reis CM, De Melo NR, Meirelles ES, Vezozzo DP, Halpern A. "Body composition, visceral fat distribution and fat oxidation in postmenopausal women using oral or transdermal oestrogen" Maturitas 2003 Sep 25; 46(1): 59-68
14. Veldhuis JD, Bowers CY. Sex-steroid modulation of growth hormone (GH) secretory control: three-peptide ensemble regulation under dual feedback restraint by GH and IGF-I" Endocrine 2003 Oct 22(1): 25-40
15. Walenkamp JD, Wit JM. "Genetic disorders in the growth hormone - insulin-like growth factor-I axis" Horm res 2006; 66(5): 221-30
16. Genazzani AD, Ricchieri F, Lanzoni C "Use of metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome" Women's Health 2010 Jul;6 (4):577-593
17. Monteleone P, Luisi S, Tonetti A, Bernardi F, Genazzani AD, Luisi M, Petraglia F, Genazzani AR "Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome" Eur J Endocrinol 2000 Mar 142(3): 269-273
18. Genazzani D, Chierchia E, Rattighieri E Santagni S, Casarosa E, Luisi M, Genazzani AR "Metformin administration restores allopregnanolone response to adrenocorticotropic hormone (ACTH) stimulation in overweight hyperinsulinemic patients with PCOS" Gynecol Endocrinol 2010 Sep;26(9): 684-689

19. Genazzani AD, Strucchi C, Luisi M, Casarosa E, Lanzoni C, Baraldi E, Ricchieri F, Mehmeti H, Genazzani AR "Metformin administration modulates neurosteroids secretion in non-obese amenorrhoic patients with polycystic ovary syndrome" Gynecol Endocrinol. 2006 Jan;22(1):36-43
20. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni VM. "Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome" Gynecol Endocrinol. 2008 Mar;24(3):139-144
21. Puurunen J,Piltonen T, Morin-Papunen L, Perheentupa A, Järvelä I, Ruokonen A, Tapanainen JS. "Unfavorable hormonal, metabolic, and inflammatory alterations persist after menopause in women with PCOS" J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jun;96(6):1827-1834
22. Kerchner A., Lester W., Stuart SP, Dokras A. "Risk of depression and other mental health disorders in women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal study" Fertil Steril 2009, 91:207-212.