

## APPROCCIO ENDOCRINO ALL'OBESITÀ

### INTRODUZIONE

L'obesità è una condizione clinica caratterizzata da alterazioni del sistema endocrino che possono essere sia secondarie all'obesità stessa (e quindi reversibili dopo calo ponderale) sia causa dello stato di obesità (e quindi responsabili dell'incremento ponderale ed ostacolo ad una possibile perdita di peso). Questa stretta correlazione fra peso e sistema endocrino rende indispensabile l'inquadramento endocrinologico del soggetto obeso. Scoperte recenti hanno dimostrato che le cellule adipose costituiscono un organo endocrino in grado di secernere sostanze, come leptina ed adiponectina, che regolano l'apporto alimentare e il bilancio energetico. Infatti il controllo del sistema omeostatico che regola il bilancio energetico è complesso, dipendendo dalla integrazione di centri cerebrali superiori sensibili agli stimoli provenienti dalle stazioni periferiche dell'organismo.

E' necessario sottolineare che lo studio di questi "nuovi ormoni" contribuisce alla comprensione dei meccanismi fisiologici che regolano l'apporto alimentare ed il bilancio energetico ma non è a tutt'oggi necessario nell'inquadramento clinico del soggetto obeso, se non all'interno di protocolli di ricerca.

### 1. ALTERAZIONI ORMONALI SECONDARIE ALL'OBESITÀ

#### Ormoni tiroidei

Nel soggetto obeso la funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide è normale e non esistono differenze significative nei livelli circolanti di TSH e FT4 rispetto ai soggetti normopeso. Esiste una correlazione positiva tra dispendio energetico totale (TEE) e metabolismo basale (RMR) e livelli di T3 ed FT3, mentre il BMI risulta inversamente correlato con la rT3. L'iperalimentazione provoca l'incremento dei livelli di T3 ed una riduzione di quelli di rT3, lasciando inalterate le concentrazioni plasmatiche di T4. Al contrario la restrizione calorica ed il digiuno portano ad un decremento dei livelli di T3 - FT3 e ad un aumento di quelli di rT3.

Comportamento degli ormoni tiroidei nell'obesità e nel calo ponderale/digiuno

Ormone	Obesità	Digiuno/calò ponderale
FT3	N	↓
T4	N	N
rT3	↓	↑
TSH	N	N

► *Nel soggetto obeso è raccomandabile uno screening iniziale della funzione tiroidea con la sola determinazione del TSH, anche in assenza di sintomatologia conclamata, al fine di identificare le forme subcliniche di iper o ipofunzione.*

### **Prolattina**

I livelli basali di PRL sono normali nei soggetti obesi.

► *La determinazione della PRL non entra nello screening ormonale del soggetto obeso.*

### **Ormone della crescita (GH)**

L'obesità è una condizione caratterizzata da deficit di GH. Esistono numerose evidenze di alterata secrezione/produzione di GH nei soggetti obesi. I livelli basali e la produzione media delle 24 ore di GH sono ridotti nei soggetti obesi, mentre la clearance metabolica è aumentata. Il ritmo circadiano di GH è mantenuto ma vi è una riduzione nell'ampiezza e nella frequenza dei picchi; inoltre, i livelli circolanti di GH sono inversamente correlati al BMI .

Queste alterazioni sembrano dovute almeno in parte ad una alterata regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisario e/o ad un aumento del tono somatostatinergico.

La risposta di GH dopo ipoglicemia insulinica, GHRH o clonidina è ridotta nei soggetti obesi. Il calo ponderale determina un recupero della risposta ai vari test di stimolo, anche se non sempre si osserva una completa normalizzazione rispetto ai soggetti magri.

Al contrario del GH, i livelli di IGF-1 totale possono essere aumentati-normali o ridotti, in quanto la produzione di IGF-1 viene stimolata dall'insulina, che è frequentemente elevata nell'obesità. L'aumento dei livelli di IGF-1 libera potrebbe essere tra i fattori responsabili della riduzione dei livelli di GH attraverso il meccanismo di feed back negativo. Questa discrepanza fra livelli di GH e di IGF-1 spiegherebbe tra l'altro l'assenza di alterazioni nella crescita dei soggetti adolescenti.

### **Comportamento di GH e IGF-1 nell'obesità e nel calo ponderale/digiuno**

Ormone	Obesità	Digiuno/calco ponderale
GH	↓	↑
GH produzione	↓	↑
GH metabolismo	↑	
GH dopo GHRH	↓	N/↓
GH dopo ipoglicemia	↓	N/↓
IGF-1	N	

► *La determinazione dei livelli di GH basale e dopo stimolo, così come quella di IGF1, non è praticata nello studio ambulatoriale del soggetto obeso e non si ritiene opportuno consigliarne la valutazione.*

## ACTH e Cortisolo

I livelli al mattino di ACTH e cortisolo, così come l'escrezione urinaria di cortisolo nelle 24 ore (CLU) sono in genere normali nei soggetti obesi. Anche il ritmo circadiano del cortisolo risulta conservato.

I normali livelli di cortisolo circolante sono il risultato di un incremento della "production rate" a fronte di un aumento della "metabolic rate". E' stata dimostrata una correlazione positiva tra la presenza di obesità viscerale e l'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene; infatti, in presenza di obesità addominale si rileva una correlazione positiva tra rapporto vita/fianchi ed escrezione di cortisolo urinario, repositività al test con ACTH, al test con CRH e al test con Arginina-Vasopressina. Tale correlazione si perde nelle donne in postmenopausa.

Una piccola percentuale dei soggetti obesi (circa il 3-5%) presenta la mancata soppressione della cortisolemia del mattino dopo test di inibizione overnight con desametasone a basse dosi (1 mg alle ore 23; risposta normale: cortisolemia < 5 mcg/dl). Tale cut off possiede alta specificità ma bassa sensibilità tanto che alcuni autori hanno proposto di fissare il limite ad 1,8 mcg/dl, valore che al contrario possiede alta sensibilità ma bassa specificità.

Il calo ponderale, se consistente, tende ad annullare alcune delle alterazioni precedentemente osservate: ad esempio la risposta del cortisolo allo stimolo con CRH si normalizza, mentre quella di ACTH rimarrebbe aumentata.

Comportamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nell'obesità e dopo calo ponderale o digiuno

Ormone	Obesità	Digiuno/calor ponderale
Cortisolo dopo CRH	↑	N
ACTH dopo CRH	↑	↑
Cortisolo dopo ACTH	↑	
Cortisolo dopo ipoglicemia	↑	N/↓

► *Lo screening della funzione surrenalica non è indispensabile in tutti i soggetti obesi ma, in presenza di obesità prevalentemente viscerale, specie nei soggetti di sesso femminile, può essere utile la determinazione della cortisolemia delle 24 ore e l'esecuzione di un test di inibizione con desametasone a basse dosi (1 mg) overnight.*

► *In casi dubbi (lieve incremento del cortisolo libero urinario e mancata soppressione al test di soppressione overnight) risulta discriminante il test di soppressione con desametasone a basse dosi (0.5 mg ogni 6 ore per 2 giorni) per la cortisolemia e/o cortisolemia, che presenta una ottima specificità/sensibilità (risposta normale: CLU < 20 mcg/24 ore; cortisolo < 1,8 mcg/dl).*

### **Ormoni sessuali nei soggetti di sesso maschile**

I livelli di testosterone totale correlano inversamente con il BMI e per questo motivo nei soggetti obesi sono significativamente inferiori rispetto ai normopeso. I ridotti livelli di testosterone totale sono conseguenti alla riduzione della Sex Hormone Binding Globulin (SHBG), fenomeno che si osserva anche nelle condizioni di insulino resistenza. L'obesità non si associa però a calo di libido, potenza, spermatogenesi, volume testicolare o a ipogonadismo in quanto i livelli di testosterone libero sono normali.

I livelli circolanti di estradiolo ed estrone sono aumentati per la conversione periferica nel tessuto adiposo di testosterone ed androstenedione, rispettivamente. L'incremento di estrogeni non dà luogo però a femminilizzazione e solo nella grande obesità è responsabile di un decremento dei livelli di LH e della conseguente insorgenza di ipogonadismo ipogonadotropo. Dopo calo ponderale queste alterazioni si normalizzano.

► *In assenza di rilievi clinici/sintomatologia suggestivi per ipogonadismo, la determinazione del testosterone nello screening del soggetto obeso non è necessaria.*

### **Catecolamine**

Il sistema simpatico-surrenale, costituito dal sistema nervoso simpatico e dalla midollare del surrene, svolge un ruolo importante nella regolazione della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e nel metabolismo degli zuccheri, grassi ed aminoacidi. Le terminazioni nervose simpatiche rilasciano per lo più nor-adrenalina, mentre la midollare del surrene adrenalina. Il digiuno sopprime l'attività del sistema nervoso simpatico mentre il consumo di pasti ricchi in carboidrati o grassi la stimolano.

Nei soggetti obesi si osservano livelli normali o ridotti di adrenalina, mentre sono aumentati quelli di noradrenalina. Questo fenomeno è stato interpretato come un meccanismo regolatorio per contrastare l'ulteriore incremento ponderale e viene considerato in parte responsabile nella genesi dell'ipertensione nei soggetti obesi.

► *Le catecolamine urinarie ed i loro metaboliti non sono utili nella diagnosi di obesità.*

### **Paratormone (PTH)**

Nei soggetti obesi si osservano generalmente livelli di PTH aumentati, che correlano positivamente con il BMI. Tuttavia, i livelli di calcio sono normali mentre il calcio ionizzato può essere normale o ridotto.

Probabilmente, lo stato di iperparatiroidismo secondario è dovuto ai bassi livelli di Vitamina D3 che si osservano nell'obesità e al frequente rilievo di ipercalcemia.

## 2. ENDOCRINOPATIE ASSOCIATE AD OBESITÀ

L'incremento ponderale e l'obesità possono costituire un sintomo, spesso precoce, di patologie endocrine classiche. In questi casi (anche se relativamente rari) la corretta diagnosi e la cura della malattia endocrina è in grado di facilitare il calo ponderale.

### Obesità endocrine

<b>Ipotalamo- ipofisi</b>	<b>Tiroide</b>
Deficit di GH	Ipotiroidismo primitivo
Nanismo di Laron	
Ipogonadismo ipogonadotropo	<b>Surrene</b>
Iperprolattinemia	S. di Cushing
M.di Cushing	
Ipotiroidismo centrale	<b>Pancreas</b>
	Insulinoma
<b>Ovaio</b>	
Sindrome dell'ovaio policistico	<b>Testicolo</b>
Ipogonadismo primitivo	Ipogonadismo primitivo

### Obesità Ipotalamiche

Lesioni della regione ventromediale dell'ipotalamo possono determinare l'insorgenza di grave iperfagia con conseguente sviluppo di obesità difficilmente trattabile. Traumi, neoplasie, malattie sistemiche o trattamenti radioterapici possono causare lesioni in questa regione.

L'obesità ipotalamica è più frequente nei bambini: il craniofaringioma è un tumore spesso associato ad obesità ipotalamica.

### Ipotiroidismo

L'ipotiroidismo è caratterizzato dal rallentamento di tutte le reazioni che richiedono energia, dalla riduzione del consumo energetico e della produzione di calore con conseguente riduzione della Basal Metabolic Rate ( BMR ) e della temperatura corporea.

Bassi livelli di ormoni tiroidei riducono il BMR, alti livelli lo incrementano. La carenza di ormoni tiroidei provoca quindi un rallentamento di tutti i processi metabolici, tra cui l'ossidazione dei grassi, oltre che dell'attività adrenergica, facilitando così il deposito di trigliceridi. In uno studio di pazienti ipotiroidici trattati con l-tiroxina vi era una correlazione negativa tra BMR e livelli di TSH anche se i valori di TSH variavano all'interno del range di normalità. Una riduzione lieve del BMR potrebbe quindi contribuire al guadagno di peso di pazienti con ipotiroidismo sub-clinico. Tuttavia i pazienti ipotiroidici non sono in genere marcatamente obesi: gran parte del peso acquisito nell'ipotiroidismo è da attribuire a ritenzione idrica e regredisce con l'instaurarsi della terapia sostitutiva.

### **Ipogonadismo**

L'ipogonadismo si associa ad una obesità solitamente di medio grado; nell'uomo il deficit di androgeni favorisce la deposizione di adipe a livello addominale che si va ad aggiungere all'accumulo gluteo-femorale sostenuta dalla prevalenza dell'effetto estrogenico.

Bassi livelli di testosterone nei maschi determinano un aumento del grasso corporeo ed una riduzione del tessuto magro; il trattamento sostitutivo con testosterone ristabilisce l'equilibrio fisiologico tra massa magra e massa grassa.

L'invecchiamento si accompagna ad una graduale riduzione dei livelli di testosterone libero ed a un aumento del grasso corporeo.

**Insulinoma:** può essere presente obesità centrale, legata all'ingestione eccessiva di cibo in risposta agli episodi di ipoglicemia. Il trattamento dell'insulinoma risolve in genere l'obesità.

► *La diagnosi dei rari casi di insulinoma non crea difficoltà per la rilevanza clinica delle manifestazioni di sofferenza del SNC. Può a volte essere problematica, e richiedere l'esecuzione di un test del digiuno protratto, la diagnosi differenziale con "l'ipoglicemia reattiva" presente in alcuni soggetti obesi.*

### **Ovaio policistico**

La sindrome dell'ovaio policistico, caratterizzata da iperandrogenismo clinico o biochimico ed irregolarità mestruali, spesso si associa a sovrappeso/obesità e, soprattutto in queste ultime pazienti, ad insulino-resistenza. Sembra esistere una correlazione positiva tra entità dell'eccesso ponderale e manifestazioni cliniche della sindrome.

Non è stato ancora chiarito se l'insulino-resistenza costituisca un fattore patogenetico della sindrome, sia conseguente all'iperandrogenismo o espressione dell'eccesso ponderale ed in particolare della obesità viscerale.

Nelle pazienti con eccesso ponderale la perdita di peso, così come l'impiego di farmaci insulino-sensibilizzanti può migliorare la clinica ed il quadro ormonale.

### **Sindrome di Cushing**

La Sindrome di Cushing è una malattia che si associa ad obesità centrale. La Sindrome di Cushing è causata da adenoma ipofisario secernente ACTH ("Malattia di Cushing"), da un tumore surrenalico che determina ipercortisolismo, o da una secrezione tumorale ectopica di ACTH. L'obesità è centripeta: la disposizione dell'adipe coinvolge il volto, il collo, il tronco e l'addome mentre gli arti sono assottigliati per la perdita di tessuto muscolare. L'aumento del peso corporeo è un dei primi sintomi: il volto assume l'aspetto a "luna piena", mentre l'accumulo di grasso in regione dorsale dà luogo al "gibbo di bufalo". Nei bambini con Sindrome di Cushing, l'obesità è in genere generalizzata.

La diagnosi differenziale con l'obesità esogena, da un punto di vista clinico, si avvale della concomitante presenza di altri segni da eccesso di cortisolo come la presenza di striae rubrae, ipertricosi, ecchimosi, gibbo, facies lunare, ipotrofia muscolare e dal riscontro frequente di ipertensione, diabete, ipopotassiemia. Poiché nelle fasi iniziali della malattia l'incremento di peso può essere l'unico sintomo e in quanto questi segni e sintomi possono essere variamente presenti anche in soggetti con obesità esogena, non infrequentemente si pone un problema di diagnosi differenziale.

► *La determinazione del Cortisolo Libero Urinario e/o l'esecuzione di un test di inibizione overnight della cortisolemia con desametasone (1 mg alle ore 23), costituiscono i test di screening più efficaci nell'escludere la presenza di ipercortisolismo. Solo in caso di positività di questi test si rendono necessari ulteriori indagini ormonali quali il test di soppressione con desametasone a basse dosi (2mg/die per due giorni).*

### **Deficit di GH**

Il GH, oltre alla sua attività sui processi di crescita, esercita importanti azioni metaboliche e strutturali. L'obesità si può associare al nanismo ipofisario o di Laron e il trattamento di adulti con deficit di ormone della crescita con GH esogeno ha dimostrato di potere normalizzare la composizione corporea, con riduzione dell'adiposità centrale.

Il deficit di GH nell'adulto spesso rivela la presenza di obesità viscerale, riduzione della massa magra, riduzione dell'acqua extracellulare corporea, ipotrofia di cute ed annessi, ridotta performance muscolare durante esercizio fisico, aumento del rischio di morte da cause cardiovascolari (si ha un aumento dei livelli di colesterolo totale, della frazione LDL, riduzione della HDL, aumento del fibrinogeno).

Sulla base di queste evidenze il trattamento sostitutivo con GH umano ricombinante in pazienti ipopituitarici con deficit severo di GH ha ricevuto l'approvazione ministeriale dal 1995.

► *In un appropriato contesto clinico (presenza di patologia ipotalamo-ipofisaria) la diagnosi di GH deficit è dimostrabile attraverso test di stimolo della secrezione somatotropa. Il migliore test di screening sembra quello arginina + GHRH per il quale esistono cut off di risposta normale che tengono conto del BMI (risposta del GH: in soggetti magri  $\geq 11,5$  mcg/l, in sovrappeso  $\geq 8$  mcg/l, in obesi  $\geq 4,2$  mcg/l).*

### **La cellula adiposa è un organo endocrino**

La scoperta del gene ob (obeso) e del suo prodotto peptidico, la leptina, ha sancito l'importanza del tessuto adiposo come "organo endocrino". Numerosi peptidi e molecole sono secreti dalla cellula adiposa e giocano un ruolo importante nell'influenzare diverse vie metaboliche. Oltre alla leptina ricordiamo l'adiponectina, l'interleuchina-6, il TNFalfa, l'inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno, la resistina, l'angiotensinogeno, la proteina ZAG (zinc-alfa2-glycoprotein).

Questi peptidi e citochine sono secreti nella circolazione e, attraverso azioni endocrine e paracrine, influenzano il bilancio energetico dell'organismo esercitando le loro azioni a livelli del SNC, del fegato, del pancreas e di altri organi.

Il tessuto adiposo produce molti enzimi che interferiscono con il metabolismo degli ormoni steroidi (aromatasi, 17 Beta idrossisteroidodeidrogenasi, 11 Beta idrossisteroidodeidrogenasi (11 Beta-HSD). Il tessuto adiposo contribuisce al 100% degli estrogeni circolanti nelle donne in post-menopausa e al 50% del testosterone circolante nelle donne in pre-menopausa. L'aromatasi media la conversione di androgeni ad estrogeni. La 11Beta-HSD catalizza la conversione del cortisone (inattivo) a cortisolo (attivo): nell'obesità la sua attività è diminuita nel fegato e aumentata nel tessuto adiposo viscerale; l'iperespressione dell'enzima negli adipociti di topi geneticamente modificati induce una obesità viscerale con sindrome metabolica.

► *Al momento attuale il dosaggio della leptina non è utile nella diagnosi clinica della obesità.*

### **Mutazioni monogeniche: uno sguardo al futuro**

La prima descrizione di mutazione del gene della leptina risale al 1997 in due ragazzi pachistani e la somministrazione di leptina ricombinante riduceva l'assunzione di cibo e il peso corporeo.

Successivamente altre mutazioni sono state descritte, e in tre sorelle l'obesità era associata anche con ipogonadismo ipogonadotropo, ritardo staturale, ipotiroidismo e assenza di sviluppo puberale.

In altri casi è stato possibile riscontrare mutazioni del gene della melanocortina 4: infatti l'integrità di questo recettore è essenziale poiché a livello centrale l'ormone alfa-melanocita stimolante ( alfa-MSH ) svolge il suo effetto fisiologico di inibizione dell'assunzione di cibo attraverso la mediazione di questo recettore. Mutazioni monogeniche del gene che esprime il recettore della melanocortina 4 sono state descritte in pazienti con obesità negli ultimi anni e mutazioni eterozigoti per questo recettore sono presenti nel 2-6% degli individui obesi.

E' appena l'inizio, ma nei prossimi anni è verisimile l'acquisizione di nuove importanti conoscenze nell'ambito della predisposizione genetica all'obesità.

► *Al momento attuale la ricerca di mutazioni genetiche è utile nella diagnosi clinica della obesità solo nei rari pazienti sindromici.*

### *Bibliografia Essenziale*

- 1) Chomard P et al. Serum concentrations of total T4, T3, reverse T3 and free T4, T3 in moderately obese subjects. *Hum Nutr Clin* 1985; 39: 371-8
- 2) Meistas MT, Foster GV, Margolis S, Kowarski AA. Integrated concentrations of growth hormone, insulin, C-peptide and prolactin in human obesity. *Metabolism*. 1982; 31:1224-8.
- 3) Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999; 23: 260-71.
- 4) Haffner SM et al. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17: 643-9
- 5) Del Rio G. Adrenomedullary function and its regulation in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (suppl 2): S89-91.
- 6) Pinto G., et al: Hormonal factors influencing weight and growth pattern in craniopharyngioma. *Horm Res* 2000; 53: 163-169.
- 7) Corneli G. et al. The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Europ J Endocrinol* 2005; 153: 257-264.
- 8) Al-Adsani et al. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1118-1125.
- 9) Welt CK et al. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary Syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4842-4848
- 10) Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89, 2548.
- 11) Farooqi IS et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879.