INCREMENTO PONDERALE E MODIFICAZIONI DEL METABOLISMO GLUCIDICO

Angelo Cagnacci, Renata Zanin, Simona Caretto, Anna De Toni, Marianna Cannoletta, Annibale Volpe

Dipartimento Integrato Materno Infantile, Ginecologia e Ostetricia, Policlinico di Modena

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Angelo Cagnacci
Policlinico di Modena
Via del Pozzo 71, 4110 Modena (MO) Italia
tel: +39 059 4224511; fax: +39 059 4224394; e-mail: cagnacci@unimore.it

ABSTRACT

The perimenopause is characterized by hormonal modifications, such as decreased/absent levels of progesterone associated with high/normal levels of estrogens. Estrogen levels become very low after the menopause. The progesterone deficit is probably associated with a reduced energy expenditure, and therefore to an accumulation of energy as fat store. Very high or very low levels of estrogens may, by contrast, reduce insulin sensitivity and favour fat disposition in the abdomen. Hormonal variations of the perimenopausal period can be implicated in the modification of body composition that can represent risk factors for the development of chronic pathologies in postmenopausal women.

Key words: *perimenopause; fat*

RIASSUNTO

Il periodo perimenopausale è caratterizzato da modificazioni ormonali essenzialmente rappresentate da un iniziale deficit di progesterone associato ad un iperestrogenismo assoluto e relativo che si trasforma poi con la menopausa in ipoestrogenismo. Queste modificazioni, essenzialmente il deficit progestinico, è probabilmente associato ad una riduzione del dispendio energetico ed ad un accumulo progressivo di energia sotto forma di grasso corporeo. Gli eccessivi livelli estrogenici o il defici estrogenico potrebbero invece essere implicati nel favorire la resistenza insulinica che si accompagna a disposizione di grasso a livello addominale. Le modificazioni endocrine della perimenopausa potrebbero pertanto essere la causa iniziale di modificazioni della composizione corporea che rappresentano poi un fattore di rischio per patologie croniche della terza età della donna.

Parole chiave: *perimenopausa; grasso*

INTRODUZIONE

La perimenopausa rappresenta un periodo della vita della donna che identifica la transizione dalla normale funzionalità ovarica alla cessazione irreversibile del processo ovulatorio. Nella perimenopausa compaiono modificazioni endocrino-metaboliche che probabilmente giuocano un ruolo importante nel definire poi come la donna affronterà gli anni postmenopausali e con quale rischio di patologia cronica.

E' comune osservazione che le donne in postmenopausa hanno un peso maggiore ed una maggiore disposizione di grasso a livello addominale rispetto alle donne fertili (1-3). Tuttavia il momento preciso in cui queste modificazioni iniziano non è ancora chiaro. E' possibile, inoltre, che l'incremento ponderale e le modificazioni della distribuzione del grasso corporeo rappresentino il prodotto di modificazioni endocrino-metaboliche diverse. In effetti, le modificazioni ormonali della perimenopausa sono piuttosto complesse e caratterizzate da importanti fluttuazioni estrogeniche con stati di iper ed ipoestrogenismo, e da un progressivo deficit progestinico (4-6).

Gli steroidi sessuali hanno azioni che non sono limitate ai classici organi bersaglio della riproduzione, ma che in maniera più vasta sono esercitate su organi ed apparati allo scopo di favorire l'inizio ed il proseguimento della gravidanza. Le riserve energetiche e le modificazioni metaboliche sono di vitale importanza dal periodo che va da prima del concepimento al termine dell'allattamento. In questo quadro, la secrezione di progesterone nella fase post-ovulatoria, gioca un ruolo primario nel predisporre l'organismo femminile al concepimento, all'impianto ed alla crescita embrionale, attraverso modificazioni metaboliche e del dispendio energetico.

Deficit Progestinico

Studi effettuati durante il ciclo mestruale e durante supplementazione estroprogestinica hanno chiarito come un aumento del rapporto progesterone/estrogeni, che si evidenzia nella fase luteale del ciclo mestruale, induca una elevazione della temperatura corporea di circa 0.4 °C (7-10) ed ad un aumento del dispendio energetico, con elevazione del metabolismo basale di circa 201 kj (circa 50 Kcal) al giorno (11, 12). Poiché il 75% del dispendio energetico è determinato dal metabolismo basale, una sua riduzione, è predittiva di un aumento

di peso (13), e si associa ad una riduzione della massa magra e rispettivo aumento della massa grassa (14).

Nelle donne in peri-menopausa, nelle quali la fase luteale è alterata o assente, queste modificazioni cicliche cessano progressivamente e la mancanza di un'efficace elevazione del progesterone nella fase luteale si associa ad un progressivo aumento di massa grassa (1, 3). In un nostro recente studio (15) abbiamo evidenziato come in donne in perimenopausa la somministrazione di progestinici (in particolare di nomegestrolo acetato) è capace di aumentare la temperatura corporea e di aumentare il metabolismo basale di circa 54 Kcal al giorno. Nell'arco di un anno quest'effetto porta ad un dispendio energetico di circa 9000 Kcal in più. Nella donna in perimenopausa, la somministrazione ciclica di un progestinico in grado di aumentare la temperatura corporea (15, 16) e quindi il dispendio energetico, previene non solo la comparsa d' irregolarità mestruali ma anche l'incremento di peso e l'accumulo di massa grassa (17). E' interessante notare come, la terapia progestinica riduca l'accumulo di massa grassa in tutti i distretti dell'organismo, riducendo sia l'aumento della circonferenza dei fianchi che quella della vita (17), quest'ultima indicativa di un accumulo di grasso a livello dei viscere addominali.

Dal punto di vista metabolico il progesterone induce una riduzione della sensibilità dei tessuti periferici all'insulina (18). Questo effetto è esercitato anche da molti progestinici (18). Tuttavia poiché la ciclicità mestruale non rappresenta un fattore di rischio per la comparsa della sindrome metabolica, non è ipotizzabile che la somministrazione ciclica di progestinici rappresenti un fattore in grado di aumentare il rischio di sindrome metabolica.

Iperestrogenismo

Gli estrogeni esercitano effetti metabolici e termoregolatori che sono opposti a quelli esercitati dai progestinici. In effetti gli estrogeni esercitano effetti ipotermizzanti. Durante il ciclo mestruale i livelli della temperatura corporea si abbassano durante il picco preovulatorio di estradiolo (19). Ugualmente la temperatura corporea si abbassa durante induzione dell'ovulazione multipla in associazione ad elevati livelli di estrogeni (20). Questo effetto antagonizza l'effetto ipertemizzante dei livelli di progesterone tipici di un normale fase luteale del ciclo mestruale (20). In effetti esiste un rapporto ideale tra progesterone ed estradiolo di circa 60, al di sotto del quale il progesterone non è in grado di antagonizzare completamente l'effetto ipotermizzante degli estrogeni e quindi di esercitare in maniera completa la sua azione ipertermizzante (10). L'iperestrogenismo relativo ed anche assoluto della perimenopausa potrebbe quindi contribuire all'accumulo di massa grassa che si evidenzia in questa fase della vita, attraverso una riduzione del metabolismo basale, che inevitabilmente si associa ad una riduzione della temperatura corporea. A parziale conferma di questo, in donne isterectomizzate la somministrazione di soli estrogeni, soprattutto per via transdermica, provoca un discreto aumento di peso (17, 21). La distribuzione del grasso dovuto all'eccesso di estrogeni sembra tuttavia essere localizzato a livello dei fianchi e non a livello addominale (17).

Gli estrogeni esercitano un effetto bifasico sul controllo del metabolismo glucidico. Bassi livelli, tipici della fase follicolare precoce, aumentano la sensibilità all'insulina, mentre alti livelli, tipici della fase follicolare tardiva, riducono la sensibilità all'insulina (18). Le grosse fluttuazioni di estrogeni nella fase perimenopausale possono pertanto creare situazioni temporanee di insulino- resistenza alternate a momenti di miglioramento della sensibilità all'insulina.

Ipoestrogenismo

La progressione della perimenopausa conduce infine all'anovulatorietà ed amenorrea che dopo 12 mesi viene definita in maniera retrospettiva come menopausa. E' questa una fase di neutralità estro-progestinica, termoregolatoria e metabolica. In condizioni di assenza estro-progestinica la velocità dell'aumento ponderale è molto simile a quello osservabile nel periodo di vita fertile ed essenzialmente legato all'invecchiamento (1,17). Al contrario, anche in questa fase, continua ad aumentare la disposizione di grasso a livello dei visceri addominali (17). Studi di intervento farmacologico sembrano indicare che mentre il progesterone induce una riduzione generalizzata della deposizione di grasso (17), gli estrogeni riducono la disposizione di grasso a livello addominale, favorendo, come durante la vita fertile, il suo accumulo a livello dei fianchi (17,22). L'associazione tra ipoestrogenismo e aumento del grasso a livello addominale è verosimilmente da diversi meccanismi. L'assenza di estrogeni causa un aumento della resistenza all'insulina (18) che si associa ad un aumento del grasso addominale attraverso meccanismi che coinvolgono l'asse IGF-I e GH. La resistenza insulinica, favorita anche da una elevazione del cortisolo che è conseguenza anche dei bassi livelli di estrogeni (23) ed dei disturbi neurovegetativi ad essi associati (24,25), induce una aumento dell'IGF-I libero, che ha effetto ipoglicemizzanti ma anche di feed-back sul GH, i cui livelli diminuiscono (26). Il GH favorisce la metabolizzazione del grasso viscerale, favorendo i meccanismi dell'anabolismo. Una sua riduzione favorita anche da un ridotto stimolo degli estrogeni esercitato direttamente sull'asse somatotropo

Fig 1. Effetto del trattamento ciclico per 12 mesi con il progestinico Nomegestrolo Acetato sul quantitativo di massa gassa di donne in perimenopausa (modificata da ref.15).
* P<0.05 vs. control

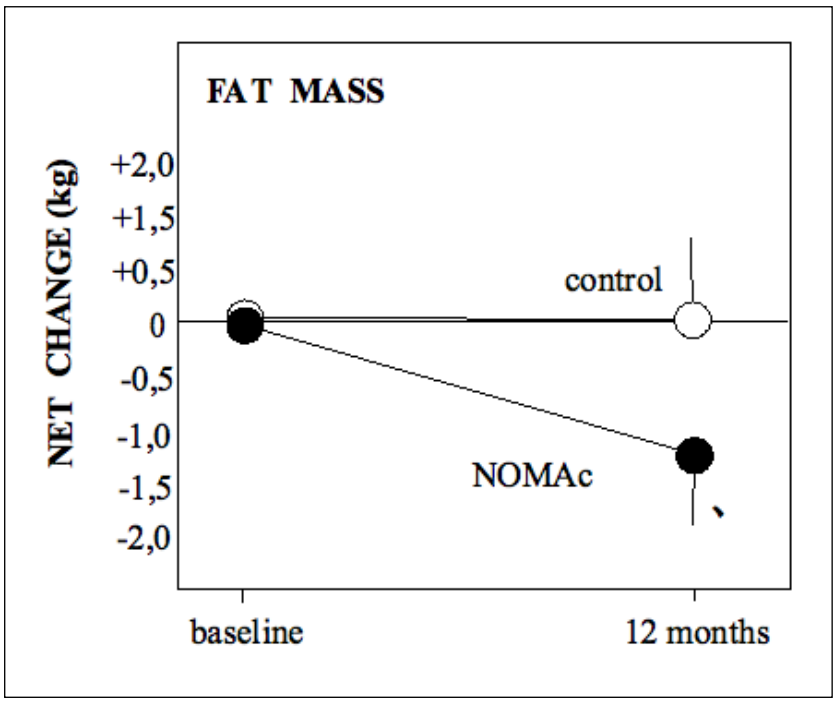
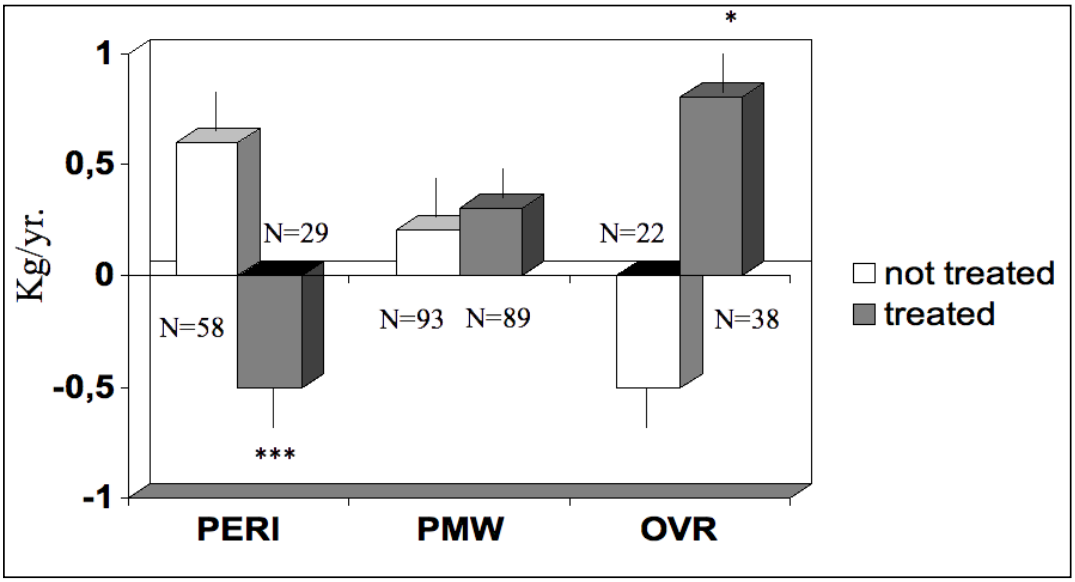


Fig 2. Modificazioni annuali del peso corporeo senza e con trattamento di donne in perimenopausa, postmenopausa o ovariectomizzate. Il gruppo trattamento riceveva rispettivamente un progestinico ciclico, una associazone estro-progestinica o solo estrogeni (modificata da ref. 17).
*P<0.05 vs. not treated; ***P<0.01 vs. not treated



(27) conduce pertanto al progressivo aumento di grasso a livello dei visceri addominali. Il grasso addominale è più sensibile del grasso dei fianchi alla lipolisi mediata dalle catecolamine. Gli acidi grassi che si liberano durante la lipolisi a livello del grasso addominale raggiungono il fegato in grosse quantità. Il fegato organo principale nel controllo dell'omeostasi glucidica, diviene resistente all'insulina in conseguenza dell'elevato afflusso di acidi grassi liberi (28). Un maggiore quantitativo di insulina è necessario per controllare la glicemia a livello del fegato. Per la resistenza epatica, un maggiore quantitativo di insulina non è utilizzato dal fegato e entra nel circolo periferico dove induce una progressiva desensibilizzazione dei tessuti periferici all'insulina. Il meccanismo alla base della sindrome metabolica è in questo modo iniziato ed in grado di autosostenersi. L'aumento del rischio cardiovascolare diviene conseguenza diretta di questo meccanismo in gran parte iniziato in epoca perimenopausale in conseguenza dello squilibrio estro-progestinico tipico di questa epoca della vita.

CONCLUSIONI

I meccanismi coinvolti nella patogenesi della sindrome metabolica della donna in postmenopausa iniziano progressivamente a delinearsi. Un ruolo importante nell'inizio della sindrome sembra essere dovuto alle modificazioni degli ormoni steroidei tipici della fase perimenopausale. E' probabile che una accurata caratterizzazione dei legami tra modificazioni steroidee e modificazioni metaboliche possa identificare con certezza i vari passaggi patogenetici e consentire presidi terapeutici mirati, atti a prevenire l'instaurarsi della sindrome metabolica e quindi l'insorgenza di patologie cardiovascolari in epoca successiva.

BIBLIOGRAFIA

1. *Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Climacteric modifications in body weight and fat tissue distribution. Climacteric 1999; 2:37-44.*
2. *Sorensen M.B. Changes in body composition at menopause--age, lifestyle or hormone deficiency? J Br Menopause Soc2002; 8:137-40.*
3. *Pasquali R, Casimirri F, Labate AM, et al. Body weight, fat distribution and the menopausal status in women. The VHM Collaborative Group; Int J Obes Relat Metab Disord 1994; 18:614-21.*
4. *Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). Fertil Steril 2001;76:874-78.*
5. *Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:1495-501.*
6. *Landgren BM, Collins A, Csemiczky G, et al. Menopause transition: annual changes in serum hormonal patterns over the menstrual cycle in women during a nine-year period prior to menopause. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2763-9.*
7. *Cagnacci A, Melis GB, Soldani R, et al. Effect of sex steroids on body temperature in postmenopausal women. Role of endogenous opioids. Life Sci 1992; 50:515-21.*
8. *Cagnacci A, Soldani R, Laughlin GA, et al. Modification of circadian body temperature rhythm during the luteal menstrual phase: role of melatonin. J Appl Physiol 1996; 80:25-9.*
9. *Prior JC, Alojado N, McKay DW, et al. No adverse effects of medroxyprogesterone treatment without estrogen in postmenopausal women: double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Obstet Gynecol 1994; 83:24-8.*
10. *Cagnacci A, Volpe A, Paoletti AM, et al. Regulation of the 24-hour rhythm of body temperature in menstrual cycles with spontaneous and gonadotropin induced ovulation. Fertil Steril 1997; 68:421-5.*
11. *Pelkman CL, Chow M, Heinbach RA, et al. Short-term effects of a progestional contraceptive drug on food intake, resting energy expenditure, and body weight in young women. Am J Clin Nutr 2001;73:19-26.*

12. *Webb P. 24-hour energy expenditure and the menstrual cycle. Am J Clin Nutr 1986; 44:614-9.*
13. *Ravussin L. Reduced rate of energy expenditure as a risk factors for a body-weight gain. N Engl J Med 1998; 18: 467-72.*
14. *Bucloz A.C. Resting metabolic rate different between men and women? Br J Nutr, 2001; 86:641-6.*
15. *Cagnacci A, De Toni A, Caretto S, et al. Cyclic progestin administration increases energy expenditure and decreases body fat mass in perimenopausal women. Menopause 2006; 13:197-201.*
16. *Cagnacci A, Arangino S, Baldassari F, et al. A comparison of the central effects of different progestins used in hormone replacement therapy. Maturitas 2004; 48:456-62.*
17. *Cagnacci A, Zanin R, Cannoletta M, et al. Menopause, estrogens, progestins or their combination on body weight and anthropometric measures. Fertil Steril 2007, 88:1603-7.*
18. *Cagnacci A. Metabolismo glucidico femminile ed ormoni. In Atti del 4° Week-end Clinico della SIR, Menopausa nel 3° Millennio, Firenze, 2003, p.53*
19. *Marshall J. Thermal changes in the normal menstrual cycle. Br Med J 1963; 1:102-5.*
20. *Stachenfeld NS, Silva C, Keefe DL. Estrogen modifies the temperature effects of progesterone. J Appl Physiol 2000;88:1643-9.*
21. *dos Reis CM, de Melo NR, Meirelles ES, et al. Body composition, visceral fat distribution and fat oxidation in postmenopausal women using oral or transdermal estrogen. Maturitas 2003; 46:59-68.*
22. *Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:414-7.*
23. *Cagnacci A, Soldani R, Yen SS. Melatonin enhances cortisol levels in aged women: reversible by estrogens. J Pineal Res. 1997; 22:81-5.*
24. *Gillespie CF, Nemeroff CB. Hypercortisolemia and depression. Psychosom Med 2005: 67 Suppl 1:S26-8.*
25. *Meldrum DR, Tataryn IV, Frumar AM, et al. Gonadotropins, estrogens and adrenal steroid during the menopausal hot flash. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50:685-9.*
26. *Walenkamp MJ, Wit JM. Genetic disorders in the growth hormone - insulin-like growth factor-I axis. Horm Res 2006;66:221-30.*
27. *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;22:25-40.*
28. *Anderwald C, Roden M. Adipotoxicity and the insulin resistance syndrome. Pediatr Endocrinol Rev 2004;1:310-9.*