

---

## OBESITÀ E FERTILITÀ FEMMINILE

### Un rapporto difficile.

di Roberto Mioni, Nadia Xamin, Laura Zuliani,  
Anna Belligoli, Alice Pierobon, Luigi Bleve

Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova

---

*first release: novembre 2006*

### Introduzione

Il ruolo svolto dall'obesità nei meccanismi coinvolti nei disordini dell'attività riproduttiva femminile è stato ampiamente dimostrato. Basti pensare come, già all'inizio del 900, diversi autori associassero l'eccesso ponderale ad una maggior frequenza di disordini mestruali, ad una ridotta fertilità ed una maggior abortività. Queste osservazioni risultano di maggior rilievo se si considera che negli ultimi anni si è registrato un significativo aumento delle persone con eccesso ponderale (sovrappeso ed obesità) ed un recente lavoro di Castello-Martinez (2003) ha evidenziato che nelle donne, a parità di età e condizioni socio-ambientali, un eccesso ponderale del 10-46%, rispetto al peso ideale, si accompagna in circa il 20% dei soggetti a disordini del ciclo mestruale, mentre un eccesso di oltre il 75% rispetto al peso ideale, si accompagna ad un aumento dei disordini mestruali in oltre il 50% dei soggetti esaminati. Queste osservazioni sembrerebbero confermare come l'eccesso di peso giochi un ruolo di rilievo nei meccanismi coinvolti nell'eziopatogenesi dell'infertilità. A tutto oggi, comunque, rimangono ancora non completamente definiti i meccanismi responsabili delle alterazioni della fertilità, anche se è stato più volte dimostrata una diretta correlazione tra l'entità dell'eccesso ponderale e la gravità dei disturbi della fertilità. Infatti nelle donne obese, il calo ponderale di almeno il 5% rispetto al peso iniziale, è in grado di migliorare o addirittura normalizzare la funzionalità ovarica, valutata con la regolarizzazione del ciclo mestruale e l'incremento dei cicli ovulatori con un aumento conseguente dell'indice di fertilità. Ciò esclude pertanto una primitiva alterazione ovarica nel soggetto obeso.

Caso a parte deve essere invece considerato la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), una delle più frequenti cause di irregolarità mestruali e caratterizzata da iperandrogenismo (clinico o biochimico), anovulatorietà cronica e riscontro di alterata e tipica morfologia dell'ovaio (ovaio policistico). Questa sindrome iperandrogenica si associa frequentemente ad obesità (fino al 50% se si considera il sovrappeso e l'obesità assieme) e presenta dei difetti funzionali ovarici intrinseci in grado di giustificare l'eccessiva produzione di androgeni circolanti. Nella PCOS, infatti, la correzione dell'eccesso ponderale, pur inducendo un miglioramento della funzionalità ovarica, non sempre si accompagna ad un significativo aumento dell'indice di fertilità, se si confronta con un gruppo di pazienti normali. Questo fatto è coerente con l'osservazione che la PCOS rappresenta una sindrome eterogenea con difetti intrinseci della funzionalità ovarica, verosimilmente di natura o con concausa genetica, oltre che ambientale. Verranno di seguito esaminati i singoli distretti coinvolti nella regolazione della funzione riproduttiva

femminile e verrà analizzato come l'eccesso di peso alteri la loro funzione.

### Obesità e funzione ovarica

La funzionalità ovarica nel soggetto obeso risulta ancora fonte di dibattito. Infatti non da tutti gli autori viene accettata l'ipotesi che le cellule tecali o follicolari presentino una caratteristica alterazione della loro funzionalità. Le differenti anomalie del bilancio degli steroidi ovarici osservati nel soggetto obeso sembrano più collegate al differente metabolismo degli steroidi ovarici nel tessuto adiposo, con conseguente differenza della loro metabolic clearance rate che porta ad un aumento degli androgeni come il testosterone, l'androstenedione o il DHEA, anche se quest'ultimo è di prevalente derivazione surrenalica. Oltre al loro metabolismo, gli androgeni sono influenzati anche dalle differenti concentrazioni plasmatiche delle proteine veicolanti gli steroidi come la SHBG (sex steroid binding protein). La produzione epatica di questa proteina, infatti, viene inibita sia dagli elevati livelli plasmatici degli androgeni, ma soprattutto dagli eccessivi livelli circolanti di insulina spesso presenti nel soggetto obeso. L'insulina svolge un importante ruolo sull'SHBG sia sulla produzione che sulla sua stessa clearance a livello epatico. I bassi livelli di SHBG, a loro volta, permettono un aumento della quota libera degli androgeni, soprattutto testosterone, che risultano essere quelli metabolicamente attivi sugli organi bersaglio come sistema nervoso centrale, tessuto cutaneo, tessuto muscolare, adiposo etc. Risulta pertanto evidente che l'insulina giochi un ruolo cruciale nell'eziopatogenesi dell'alterazione della funzione ovarica e sull'equilibrio ormonale nell'obesità. In tal senso numerose evidenze hanno dimostrato che l'ovaio di un soggetto obeso produce una maggior quantità di androgeni e possiede una ridotta attività aromatasica quando confrontato con quello di soggetti in normali. Nell'obesità femminile si osserva un'augmentata produzione, sia ovarica che surrenalica, di androgeni spesso accompagnata ad una ridotta concentrazione di SHBG. La riduzione dell'SHBG è dovuta sia all'effetto inibitorio dell'iperinsulinismo, sia all'effetto inibitorio esercitato degli androgeni stessi.

**Il ruolo dell'insulina.** Gli effetti dell'obesità sulla funzione ovarica sembrano mediati principalmente dall'iperinsulinemia che attraverso l'attivazione dei suoi recettori o attraverso l'attivazione del sistema IGF-I e -II, è in grado di attivare la steroidogenesi ovarica a livello delle cellule tecali con una conseguente eccessiva produzione di androgeni. Gli androgeni di provenienza ovarica, spesso accompagnati da un'eccessiva produzione di androgeni di provenienza surrenalica, svolgono un effetto inibitorio sia a livello ipotalamo-ipofisario, androgenizzando la secrezione delle gonadotropine, sia a livello ovarico influenzando negativamente lo sviluppo dei follicoli ovarici che da follicoli preantrali vengono direttamente dirottati verso l'atresia follicolare con conseguente anovulazione. L'importante ruolo inibitorio sulla normale funzionalità ovarica esercitato dall'insulina viene confermato dal significativo miglioramento indotto dalla somministrazione di metformina e/o altri insulinosensibilizzatori, soprattutto il rosiglitazone, che migliorando o riducendo l'iperinsulinismo o l'insulino-

Sezione Regionale Veneto – Friuli Venezia Giulia – Trentino Alto Adige

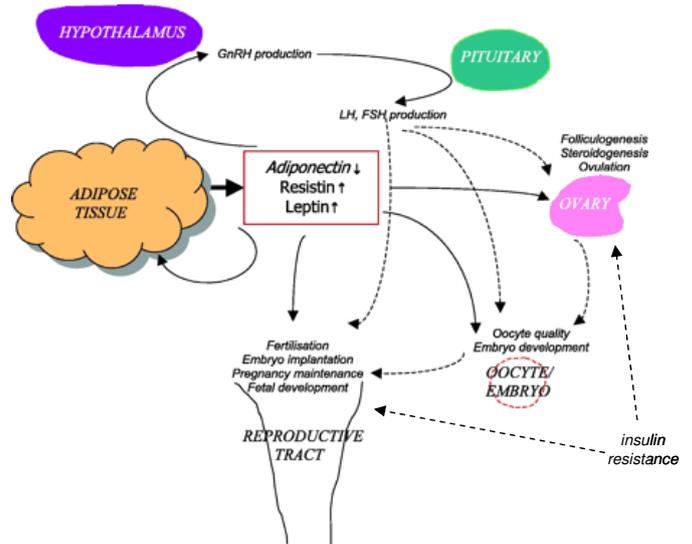
resistenza, permettono una riduzione della secrezione androgenica ovarica ed un significativo miglioramento dell'attività ovulatoria con conseguente aumento dell'indice di fertilità. Come ricordato in precedenza, tale effetto migliorativo sulla funzionalità ovarica si ottiene nell'obeso anche con un regime alimentare controllato (ipocalorico ed ipoglicidico) associato ad un cambiamento dello stile di vita che permetta un calo ponderale di almeno il 5%. E' infine importante l'osservazione che nell'obesità esiste una stretta correlazione tra grado di obesità ed iperinsulinismo con insulino-resistenza e tra quest'ultimi e la distribuzione del tessuto adiposo. Infatti il grado di insulino resistenza peggiora significativamente con l'incremento del BMI, e con la distribuzione del adipose a livello centrale o viscerale (circonferenza addominale maggiore di 88 cm). Queste correlazioni assumono particolare importanza se si considera la stretto legame esistente tra iperinsulinismo, obesità centrale ed iperandrogenismo o tra i primi ed un significativo aumento delle complicanze cardiovascolari. A conferma di tali osservazioni ci sono più dati sperimentali che hanno dimostrato come nei soggetti obesi gli androgeni basali, di derivazione ovarica non presentano differenze rispetto ai soggetti di controllo quando l'obesità non sia di tipo centrale e siano esclusi dai soggetti considerati difetti enzimatici o di funzionalità surrenalica. Tali risultati si confermano anche dopo la somministrazione di stimoli specifici della steroidogenesi ovarica.

**Il ruolo delle adipochine.** Anche in ambito ovarico, similmente a quello ipotalamo-ipofisario, si è dimostrato il coinvolgimento di altri sistemi regolatori come ad esempio quello della leptina, dell'adiponectina e della resistina. La leptina, che agisce attivando un sistema recettoriale specifico a livello ovarico, sembra esercitare un effetto inibitorio sull'attività ovulatoria, probabilmente arrestando il processo di maturazione dell'ovocita. L'adiponectina sembra modulare l'attività steroidogenetica delle cellule tecali, probabilmente esercitando un effetto inibitorio sull'attività enzimatica e sembra che i livelli circolanti di adiponectina siano a loro volta ridotti dai livelli circolanti di testosterone. Diversamente il ruolo della resistina a livello ovarico sembra di tipo stimolatorio soprattutto sulla produzione degli androgeni ed in maniera particolare del testosterone. Tuttavia il ruolo di queste adipochine sui meccanismi coinvolti nella regolazione ovarica risulta ancora non completamente chiarito, suggerendo l'esigenza di ulteriori studi.

**Obesità e regolazione ipotalamo-ipofisaria.**

Numerose evidenze hanno dimostrato che l'obesità induca un aumento del tono del sistema oppioide endogeno (EOP). Questo sistema esercita un effetto tonico inibitorio sul GnRH e, agendo direttamente sull'ipofisi, dell'LH. Con questo meccanismo, infatti, si possono giustificare di ridotti livelli di LH riscontrati nei soggetti obesi. A conferma di questa ipotesi numerosi dati sperimentali dimostrano che la somministrazione di alcuni antagonisti degli oppioidi, come il naloxone ed il naltrexone, sono in grado di aumentare i livelli di LH nei soggetti obesi. Inoltre il naltrexone, antagonista oppioide a più lunga emivita, induce nei soggetti obesi un significativo aumento dei cicli mestruali con aumento dell'attività ovulatoria documentata sia dall'aumento della temperatura basale che dai livelli di progesterone

sierico. Inoltre l'aumento del tono oppioide potrebbe essere



*Ruolo delle adipochine e dell'insulino-resistenza nelle alterazioni della funzione riproduttiva nelle donne obese. Modificato da Mitchell et al. (8).*

responsabile della ridotta capacità ovulatoria anche attraverso la stimolazione della secrezione di prolattina. Maggiori livelli di prolattina inibiscono, inoltre, la SCC-450 a livello ovarico, inibendo direttamente l'attività steroidogenetica ed esercitando un effetto inibitorio sul riciclaggio dei recettori ovarici dell'LH. Nelle cellule follicolari ovariche la prolattina inibisce l'aromatasi ed i meccanismi coinvolti nella maturazione follicolare. Infine la presenza di recettori della prolattina nell'endometrio suggerisce che la prolattina possa essere coinvolta anche nella inadeguata preparazione endometriale all'impianto dell'ovocita fecondato. Anche la produzione centrale di catecolamine - adrenalina e/o noradrenalina - sembra essere aumentata nel soggetto obeso. L'iperattività centrale di questo sistema interferirebbe con la secrezione pulsatile delle gonadotropine. Anche il sistema serotoninergico sembra influenzato dall'eccesso ponderale, risultando ridotto negli obesi. La serotonina sembra svolgere, a livello ipotalamico, un'azione facilitatoria sul rilascio delle gonadotropine, per cui nell'obeso si verificherebbe un'ulteriore meccanismo di inibizione della secrezione soprattutto dell' LH. Un importante effetto inibitorio sul GnRH pulse generator sembra svolto dall'aumentata attività androgenica osservata nelle donne obese.

Alcuni dati sperimentali suggeriscono che gli estrogeni, ed in particolare la loro trasformazione in catecolestrogeni, svolgano un ruolo chiave nell'alterata secrezione delle gonadotropine nell'obesità. Nel soggetto obeso in effetti si riscontra un'aumentata attività estrogenica dovuta principalmente ad un'aumentata secrezione ovarica e soprattutto ad un'aumentata aromatizzazione degli androgeni a livello periferico. E' infatti noto che il tessuto adiposo esprime importanti quantità dell'enzima aromatasi (isoforma 1 e 2). Sia gli estrogeni, che i loro metabolici aminici, sembrano esercitare un effetto inibitorio più importante, rispetto agli androgeni, sulla secrezione/rilascio delle gonadotropine e queste osservazioni sembrano confermare la scarsa influenza, soprattutto nei soggetti obesi, che induce la terapia antiandrogenica sulla fertilità femminile a differenza di quella ottenuta dopo somministrazione di terapia anti-estrogenica (clomifene citrato o inibitori dell'aromatasi).

### Obesità e funzione uterina.

Il ruolo dell'obesità nell'equilibrio funzionale uterino od endometriale è ancora dibattuto. Tuttavia il recente riscontro di recettori dell'insulina a livello endometriale suggerisce la possibilità che anche l'insulina possa essere coinvolta nei meccanismi di regolazione della attività endometriale stessa. D'altra parte le cellule endometriali presentano un importante turnover cellulare, per cui non risulta difficile pensare che l'endometrio necessiti di un sistema ad elevata produzione energetica come quello glucidico. L'evidenza che a livello delle cellule endometriali esista anche un sistema di trasportatori del glucosio e tra questi anche quello insulino-mediato come il GLUT-4 sembrerebbe confermare, similmente ad altri tessuti come quello muscolare o adiposo, che anche l'endometrio possa essere incluso tra i tessuti insulino-dipendenti. Recenti osservazioni hanno mostrato che l'espressione del GLUT-4, direttamente correlato allo stato di insulino-sensibilità, è significativamente ridotto nelle donne obese iperinsulinemiche, suggerendo pertanto che l'obesità è in grado di influenzare negativamente il metabolismo glucidico anche a livello endometriale. Rimane comunque ancora da chiarire se questa alterazione endometriale possa essere collegato anche ad un alterato stato funzionale. Tuttavia l'osservazione che nel soggetto obeso si riscontra con maggior frequenza irregolarità del ciclo mestruale e soprattutto un maggior tasso di abortività, potrebbe far ipotizzare che anche l'endometrio rappresenti un organo bersaglio dei disturbi endocrino-metabolici dell'obesità. A conferma di questa ipotesi potrebbero essere considerate le sempre maggiori evidenze che la somministrazione di insulino-sensibilizzatori assunti singolarmente o in associazione a farmaci che facilitano l'ovulazione come le gonadotropine, il clomifene o gli inibitori dell'aromatasi, durante i protocolli di fertilizzazione in vitro, inducono un significativo aumento del numero di gravidanze.

### Bibliografia

1. Azziz R. Reproductive endocrinologic alterations in female asymptomatic obesity. *Fertil Steril* 1989;52:703-25.
2. Norman RJ. Obesity and reproductive disorders: a review *Reprod Fertil Dev.* 1998;10:55-63.
3. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*, 2003;9:359-72.
4. Pasquali R. Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas* 2006;54:363-71.
5. ESHRE Capri Workshop Group: Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update* 2006;12:193-207.
6. Castillo-Martinez I, Lopez-Alvarenga JC, Villa AR et al: Menstrual cycle length disorders in 18-to 40-y-old obese women. *Nutrition* 2003;19:317-20.
7. Kaaja RJ, Poyhonen-Alho MK. Insulin resistance and sympathetic overactivity in women. *J hypertens.* 2006;24:131-41.
8. Mitchell M, Armstrong DT, Robker RI, Norman RJ. Adipokines: implications for fertility and obesity. *Reproduction* 2005;130:583-97.
9. Diamanti-Kandorakis E, Kandorakis HA. Obesity and gonadal function of women. *Pediatr Endocr Rev* 2004; Supp3:465-70.
10. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J et al. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:524-30.
11. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:633-67.
12. Mioni R, Chiarelli S, Xamin N. et al. Evidence for the presence of glucose transporter 4 in the endometrium and its regulation in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4089-96.
13. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1876-80.
14. Mozzanega B, Mioni R, Granzotto M. et al. Obesity reduces the expression of GLUT4 in the endometrium of normoinsulinemic women affected by the polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1034:364-74.