

Οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας στη λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος

Δ. Πανίδης, Φ. Γκουτζιούλης

Εργαστήριο Ενδοκρινολογίας και Ανθρώπινης Αναπαραγωγής της Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Α.Π.Θ.

Η παχυσαρκία ασκεί σημαντικές επιδράσεις στη λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος, οι οποίες εξαρτώνται από τη βαρύτητα της και από την κατανομή του λίπους του σώματος. Επιδημιολογικές μελέτες στηρίζουν τη θέση ότι οι παχύσαρκες γυναίκες εμφανίζουν συχνότερα διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου, υπογονιμότητα, αντίσταση στα ωοθυλακιορρηκτικά φάρμακα, αυτόματες αποβολές και κακή πρόγνωση της εγκυμοσύνης. Η παχυσαρκία του άνω τμήματος του σώματος συνοδεύεται συχνότερα από διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και υπογονιμότητα. Η εφαρμογή των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έκανε εμφανή τα προ-

βλήματα της παχυσαρκίας, δεδομένου ότι και οι δόσεις των γοναδοτροφινών που απαιτούνται για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας είναι υψηλότερες και τα ποσοστά επιτυχίας εγκυμοσύνης είναι χαμηλότερα. Η απώλεια βάρους βελτιώνει σημαντικά τις διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου και προάγει την αυτόματη ωοθυλακιορρηξία και τη γονιμότητα. Μολονότι οι μηχανισμοί της αυτόματης ωοθυλακιορρηξίας ύστερα από απώλεια βάρους δεν είναι ξεκάθαροι, είναι πιθανό ότι σχετίζονται με μεταβολές της ευαισθησίας στην ινσουλίνη.

Ιπποκράτεια 2000, 4 (3): 128-135

Το βάρος είναι μια συνεχής μεταβλητή και οι διακρίσεις μεταξύ του φυσιολογικού και του υπέρβαρου, καθώς και μεταξύ του υπέρβαρου και του παχύσαρκου είναι αυθαίρετες. Υπάρχουν, εντούτοις, σαφή στοιχεία ότι η υγεία επιδεινώνεται και στα δυο φύλα όσο αυξάνεται το βάρος του σώματος. Έτσι, έχει τεκμηριωθεί ότι η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη και καρδιοαγγειακών επιπλοκών. Επιπλέον, η παχυσαρκία θεωρείται παράγοντας κινδύνου στη μαιευτική και γυναικολογία. Οι επιπλοκές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του τοκετού, για παράδειγμα, και οι γυναικολογικοί όγκοι, όπως ο καρκίνος του ενδομτρίου και των μαστών, απαντούν συχνότερα στις παχύσαρκες γυναίκες. Τέλος, σε μερικές γυναίκες η παχυσαρκία συνοδεύεται από διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και υπογονιμότητα^{1,2}.

Η παχυσαρκία μπορεί να υποδιαιρεθεί σε κεντρική και περιφερική, ανάλογα με τη θέση εναπόθεσης της περίσσειας του σωματικού λίπους. Η κεντρική παχυσαρκία γίνεται περι-

σότερο εμφανής με την πάροδο της ηλικίας και είναι συχνότερη στους άνδρες. Στους παχύσαρκους άνδρες η κεντρική παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου. Στις γυναίκες, ο τύπος αυτός της παχυσαρκίας συνοδεύεται από διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και υπογονιμότητα. Υπάρχουν πολλά βιβλιογραφικά δεδομένα που στηρίζουν τη θέση ότι οι ορμονικές και οι μεταβολικές ισορροπίες του σώματος εξαρτώνται από τον τύπο της εναπόθεσης του λίπους. Η κεντρική παχυσαρκία, για παράδειγμα, αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα και στα δυο φύλα².

Είναι γνωστό ότι οι γυναίκες παρουσιάζουν αναλογικά μεγαλύτερη μάζα λιπώδη ιστού από τους άνδρες. Είναι, επίσης, γνωστό ότι η πυροδότηση της εμμηναρχής και της λειτουργίας του αναπαραγωγικού συστήματος στις γυναίκες προϋποθέτει την ύπαρξη ορισμένης μάζας λιπώδη ιστού. Η πυροδότηση, δηλαδή, της εμμηναρχής γίνεται όταν η ολική μάζα του λιπώδη ιστού

κυμαίνεται περί τα 16 kg, η εκατοστιαία αναλογία του λίπους του σώματος περί το 29,7% και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) περί τα 22,3 kg/m². Η πιθανή ερμηνεία της εξάρτησης της εμμηναρχής από το βάρος του σώματος είναι η εξής: η μάζα του λιπώδη ιστού στέλνει μήνυμα στον υποθάλαμο, διαμέσου των επιπέδων της λεπτίνης του ορού, ότι τα ενεργειακά αποθέματα της γυναίκας είναι ικανά να φέρουν σε πέρας μια εγκυμοσύνη³.

Ενώ, όμως, μια κριτική μάζα λιπώδη ιστού είναι απαραίτητη για την πυροδότηση της εμμηναρχής και την έναρξη της λειτουργίας του αναπαραγωγικού συστήματος, η παθολογική αύξηση του σωματικού βάρους οδηγεί σε διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου, σε υπογονιμότητα, σε υψηλότερα ποσοστά αυτόματων αποβολών και σε χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας εγκυμοσύνης ύστερα από εφαρμογή μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Τις ίδιες εκδηλώσεις προκαλεί και το παθολογικά χαμηλό βάρος του σώματος. Φαίνεται ότι το βάρος του σώματος και η αναπαραγωγική ικανότητα της γυναίκας εμφανίζουν σχέση που έχει το σχήμα του ανεστραμμένου "U"^{2,4}.

Η παχύσαρκη γυναίκα: διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου

Σε αρκετές μελέτες παρουσιάστηκαν στοιχεία που ενισχύουν την άποψη ότι η επίπτωση της παχυσαρκίας είναι ιδιαίτερα υψηλή μεταξύ των γυναικών με διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Η άποψη αυτή καθιερώθηκε από τις κλασικές μελέτες των Mitchell και Rogers⁵ και των Hartz και συνεργατών⁶ σε μεγάλες σειρές γυναικών. Βρέθηκε, λοιπόν, ότι η επίπτωση της παχυσαρκίας ανάμεσα σε γυναίκες με δευτεροπαθή αμηνόρροια ήταν 4-5 φορές υψηλότερη από ό,τι ανάμεσα σε γυναίκες με φυσιολογικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους.

Για την εμφάνιση διαταραχών του εμμηνορρυσιακού κύκλου φαίνεται ότι, εκτός από τη βαρύτητα της παχυσαρκίας και τη θέση εναπόθεσης της περίσσειας του σωματικού λίπους, σημαντικό ρόλο παίζει και η ηλικία αύξησης της ολικής μάζας του λιπώδη ιστού. Η παρακολούθηση κοριτσιών, που γεννήθηκαν το 1958, στις ηλικίες των 7, των 11, των 16, των 23 και των 33 ετών, έδειξε ότι η παχυσαρκία στην παιδική ηλικία και στην αρχή της τρίτης δεκαετίας αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών του εμμη-

νορρυσιακού κύκλου. Υπέρβαρες γυναίκες σε ηλικία 23 ετών, για παράδειγμα, παρουσιάζουν 1,32 φορές και παχύσαρκες 1,75 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίζουν διαταραχές της εμμήνου ρύσεως⁷.

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) χαρακτηρίζεται, ως γνωστόν, από διαταραχές στους πρωταρχικούς μηχανισμούς ελέγχου των κυττάρων, που οδηγούν στην έκφραση χρόνιας ανωοθυλακιορρηξίας και υπερανδρογοναιμίας. Η παχυσαρκία στο PCOS αυξάνει τον κίνδυνο διαταραχών του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Οι παχύσαρκες, δηλαδή, γυναίκες με PCOS εμφανίζουν πολύ συχνότερα διαταραχές της εμμήνου ρύσεως από ό,τι οι λεπτόσωμες γυναίκες με το σύνδρομο αυτό^{8,9}.

Φαίνεται, πάντως, ότι η παχυσαρκία συμβάλλει σημαντικά στις διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Εντούτοις, τα βιβλιογραφικά δεδομένα, όσον αφορά το διαχωρισμό της «απλής» παχυσαρκίας από συνυπάρχουσες με την παχυσαρκία καταστάσεις, είναι περιορισμένα. Παρόλα αυτά, έχει διατυπωθεί η θέση ότι οι παχύσαρκες γυναίκες με πολυκυστικές ωοθήκες εμφανίζουν πολύ συχνότερα διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου από ό,τι οι παχύσαρκες γυναίκες με φυσιολογικές ωοθήκες⁴.

Υπογονιμότητα

Η υπογονιμότητα στις παχύσαρκες γυναίκες αποδίδεται στη χρόνια ανωοθυλακιορρηξία. Οι ορμονικές διαταραχές, που ευθύνονται για τη χρόνια ανωοθυλακιορρηξία, είναι ιδιαίτερα εμφανείς σε γυναίκες με παχυσαρκία του άνω τμήματος του σώματος. Γυναίκες, δηλαδή, με κεντρική παχυσαρκία είναι συχνότερα ανωοθυλακιορρηκτικές και υπογόνιμες από ό,τι γυναίκες με τον ίδιο BMI αλλά με περιφερική κατανομή του λίπους².

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Οι ανωοθυλακιορρηκτικές παχύσαρκες γυναίκες, ιδιαίτερα εκείνες με κεντρική παχυσαρκία, παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναμία, υπερανδρογοναιμία, αύξηση της περιφερικής αρωματοποίησης των ανδρογόνων σε οιστρογόνα, διαταραχή της έκκρισης των γοναδοτροφινών, ελάττωση των επιπέδων της σφαιρίνης που συνδέει τις ορμόνες του φύλου (SHBG), καταστολή της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης

(GH), καταστολή της παραγωγής της πρωτεΐνης που συνδέει τον IGF-I (IGFBP), μεταβολές της έκκρισης της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) και της κορτιζόλης και αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης.

Αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία

Έχει πλέον τεκμηριωθεί ότι οι παχύσαρκες, οι φυσιολογικού βάρους και οι αδύνατες γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών εμφανίζουν έναν τύπο αντίστασης στην ινσουλίνη, λόγω μετα-υποδοχιακής βλάβης, που είναι μοναδικός και αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό του συνδρόμου. Οι παχύσαρκες γυναίκες με PCOS παρουσιάζουν δυο τύπους αντίστασης στην ινσουλίνη, δηλαδή τον τύπο που χαρακτηρίζει το σύνδρομο και εκείνον που οφείλεται στην παχυσαρκία τους. Τέλος, γυναίκες με κεντρική κυρίως παχυσαρκία, χωρίς PCOS, εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη λόγω της παχυσαρκίας τους. Το πάγκρεας εξισορροπεί την αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνοντας την απελευθέρωση της ορμόνης, η οποία επιτρέπει τη διατήρηση φυσιολογικής ανοχής στη γλυκόζη στα πρώτα στάδια της νόσου ^{10,11}.

Η ινσουλίνη διεγείρει τη στεροειδογένεση στα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας και στα κύτταρα της θήκης της ανθρώπινης ωοθήκης. Η δράση αυτή της ινσουλίνης παρατηρείται τόσο στα ωοθυλάκια φυσιολογικών γυναικών, όσο και στα ωοθυλάκια γυναικών με PCOS, χωρίς εμφανή διαφορά ανάμεσα στις δυο αυτές ομάδες. Σημειώνεται ότι η ινσουλίνη δρα στην ωοθήκη διαμέσου του δικού της υποδοχέα και όχι διαμέσου του υποδοχέα του IGF-I, όπως πιστευόταν παλιότερα. Η ινσουλίνη παρουσιάζει συνεργιστική δράση με τις γοναδοτροφίνες στη διέγερση των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας για την παραγωγή οιστραδιόλης και προγεστερόνης. Έτσι, η απάντηση των κυττάρων της κοκκιώδους στιβάδας στην ωχρινότροπο ορμόνη (LH) δεκαπλασιάζεται, όταν στο υλικό επώασης προστεθεί και ινσουλίνη. Η ινσουλίνη, με τη δράση της αυτή, μπορεί να εμπλέκεται στο μηχανισμό της ανωοθυλακιορρηξίας στις γυναίκες με υπερινσουλιναιμία ^{10,12}.

Η ανωοθυλακιορρηξία, όταν υπάρχει υπερινσουλιναιμία, χαρακτηρίζεται από διακοπή της εξέλιξης των ωοθυλακίων, που βρίσκονται στα αρχικά στάδια του άντρου, των ωοθυλακίων, δηλαδή, με διάμετρο 5-10 χιλιοστών. Κατά συνέπεια, τα ωοθυ-

λάκια δεν εισέρχονται στην προωοθυλακιορρηκτική φάση του κύκλου. Τα ωοθυλάκια, στο στάδιο της διακοπής της εξέλιξής τους, εμφανίζουν όχι μόνο φυσιολογική στεροειδογένεση, αλλά υπάρχουν και ενδείξεις αυξημένης δραστηριότητας της αρωματάσης σε σύγκριση με ωοθυλάκια παρόμοιου μεγέθους γυναικών με φυσιολογική ωοθυλακιορρηξία. Η θέση αυτή ενισχύεται από την παρατήρηση ανεύρεσης φυσιολογικών επιπέδων στεροειδών στο ωοθυλακικό τους υγρό. Ενισχύεται, ακόμη, από *in vitro* μελέτες παραγωγής οιστραδιόλης από τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας. Παρατηρείται, λοιπόν, μια εντυπωσιακή ανισορροπία ανάμεσα στη στεροειδογένεση και στην ανάπτυξη του ωοθυλακίου στις παχύσαρκες γυναίκες με αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία. Το παράδοξο αυτό φαινόμενο θα μπορούσε να ερμηνευθεί από την πρόωρη έναρξη δράσης της LH στα ωοθυλάκια γυναικών με υπερινσουλιναιμία, η οποία προκαλεί διακοπή της μιτωτικής διαίρεσης στα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας. Η δράση της LH σε γυναίκες με φυσιολογικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους παρατηρείται κατά την έναρξη της εκκριτικής αιχμής της ορμόνης στο μέσο του κύκλου. Οι παχύσαρκες γυναίκες με αντίσταση στην ινσουλίνη παρουσιάζουν υπερέκκριση LH και ινσουλίνης. Η ενίσχυση της στεροειδογενετικής δράσης της LH στα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας από την ινσουλίνη, θα μπορούσε να ευθύνεται για τη διακοπή της ανάπτυξης του ωοθυλακίου, ενώ προκαλεί αύξηση της παραγωγής οιστραδιόλης ¹⁰⁻¹².

Τα αποτελέσματα πρόσφατων μελετών, σε ό,τι αφορά τη δράση της LH στα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας ωοθυλακίων φυσιολογικών γυναικών και γυναικών με αντίσταση στην ινσουλίνη, ενισχύουν την υπόθεση αυτή. Τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας των ωοθυλακίων φυσιολογικών γυναικών, απαντούν στην LH μόνο όταν η διάμετρος των ωοθυλακίων φτάσει τα 10 χιλιοστά. Αντίθετα, τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας των ωοθυλακίων ανωοθυλακιορρηκτικών γυναικών με αντίσταση στην ινσουλίνη απαντούν στην LH όταν η διάμετρος τους φτάσει τα 4,5 χιλιοστά. Η έκθεση των ωοθυλακίων στη δράση των υψηλών επιπέδων ινσουλίνης *in vivo* μπορεί να ευθύνεται για την πρόωμη απάντηση στην LH. Κατά συνέπεια, η υπερινσουλιναιμία πιθανόν να εμπλέκεται στο μηχανισμό της πρόωμης διακοπής της ανάπτυξης του ωοθυλακίου, φαινόμενο χαρακτηριστικό της ανωοθυλακιορρηξίας που

παρατηρείται στις παχύσαρκες ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη^{11,12}.

Υπερανδρογοναιμία

Οι παχύσαρκες γυναίκες παρουσιάζουν αύξηση της έκκρισης ανδρογόνων από τις ωοθήκες ή τα επινεφρίδια. Επειδή, όμως, ο ρυθμός μεταβολικής κάθαρσης των ανδρογόνων είναι, επίσης, αυξημένος, παρατηρείται ελαφρά υπερανδρογοναιμία. Έτσι, τα επίπεδα της ολικής ελεύθερης τεστοστερόνης και της ανδροστενδιόνης βρέθηκαν υψηλότερα σε παχύσαρκες γυναίκες με αμηνόρροια από ό,τι σε λεπτόσωμες γυναίκες με φυσιολογικούς ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους¹³. Μολονότι είναι γνωστό ότι η LH διεγείρει την παραγωγή ανδρογόνων από τις ωοθήκες, τα τελευταία χρόνια υποστηρίχθηκε η άποψη ότι και τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης ενδέχεται να συμμετέχουν στην αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων. Το γεγονός ότι η απώλεια βάρους στις παχύσαρκες γυναίκες οδηγεί σε ελάττωση των επιπέδων της ινσουλίνης, της ανδροστενδιόνης και της διυδροτεστοστερόνης και σε εμφάνιση ωοθυλακιορρηκτικών κύκλων ενισχύει την άποψη αυτή¹.

Τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης θα μπορούσαν να προκαλέσουν υπερανδρογοναιμία με τέσσερις πιθανούς μηχανισμούς: 1) αύξηση της παραγωγής ανδρογόνων λόγω άμεσης δράσης στην ωοθήκη, 2) αύξηση της παραγωγής ανδρογόνων λόγω έμμεσης δράσης στην ωοθήκη, διαμέσου της αύξησης των επιπέδων της LH ή και της ελάττωσης των τιμών της ωοθηλοκιοτρόπος ορμόνη (FSH), 3) αύξηση των επιπέδων των ανδρογόνων λόγω ελάττωσης του καταβολισμού τους, και 4) αύξηση της ιστικής διαθεσιμότητας των ανδρογόνων λόγω ελάττωσης των τιμών της SHBG¹⁴⁻¹⁶.

Αύξηση της περιφερικής αρωματοποίησης των ανδρογόνων σε οιστρογόνα

Τα αυξημένα ανδρογόνα στις παχύσαρκες γυναίκες μετατρέπονται στο λιπώδη ιστό σε οιστρογόνα με την επίδραση της αρωματάσης. Έτσι, στην παχυσαρκία υπάρχει μια εξωαδενική παραγωγή οιστρογόνων, η οποία ενισχύεται με την αύξηση της δραστηριότητας της αρωματάσης. Η αύξηση της δραστηριότητας του ενζύμου σχετίζεται με την αύξηση του αριθμού των λιποκυττάρων (υπερπλασία του λιπώδη ιστού) και όχι με την αύξηση του μεγέθους τους (υπερτροφία των λιποκυττάρων). Εφόσον το βάρος του λιπώδη

ιστού ξεπεράσει τα 30 χιλιόγραμμα, η αύξηση του μεγέθους των λιποκυττάρων διακόπτεται, ενώ ο αριθμός τους αυξάνεται γραμμικά. Όλα δηλαδή, τα παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν υπερτροφία των λιποκυττάρων, ενώ τα άτομα με βαριά παχυσαρκία παρουσιάζουν, επιπλέον, αυξημένο αριθμό λιποκυττάρων.

Μολονότι σε αρκετές μελέτες δεν βρέθηκε αύξηση των επιπέδων της ολικής οιστραδιόλης σε παχύσαρκες γυναίκες, οι βασικές τιμές της ορμόνης αυτής ελαττώθηκαν σημαντικά ύστερα από απώλεια βάρους¹. Ενδέχεται, βέβαια, να παρατηρείται στην παχυσαρκία αύξηση της ελεύθερης οιστραδιόλης, δεδομένου ότι τα επίπεδα της SHBG είναι χαμηλά¹. Η αύξηση των επιπέδων της ελεύθερης οιστραδιόλης θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την υψηλή επίπτωση καρκίνων του γυναικολογικού συστήματος στις παχύσαρκες γυναίκες. Επιπλέον, η υπεροιστρογοναιμία μπορεί να τροποποιήσει την έκκριση των γοναδοτροφινών, αφού προκαλεί αύξηση της έκκρισης της LH και ελάττωση της έκκρισης της FSH¹.

Διαταραχή της έκκρισης των γοναδοτροφινών

Η συνεχής έκθεση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση στην επίδραση των οιστρογόνων στην παχυσαρκία, οδηγεί σε αύξηση της συχνότητας των εκκριτικών επεισοδίων της εκλυτικής των γοναδοτροφικών υποθαλαμικής οθόνης (GnRH). Η αύξηση της συχνότητας των εκκριτικών επεισοδίων της GnRH ευνοεί την έκφραση του γονιδίου της β-υποομάδας της LH. Αντίθετα, τα αραιά εκκριτικά επεισόδια της GnRH διεγείρουν την έκφραση του γονιδίου της β-υποομάδας της FSH. Η υπερινσουλιναιμία στις παχύσαρκες γυναίκες θα μπορούσε να συμβάλλει στη διαταραχή της έκκρισης των γοναδοτροφινών, δεδομένου ότι υποδοχείς ινσουλίνης βρέθηκαν σε υποφυσιακό ιστό ποντικών.

Τα υψηλά επίπεδα της LH οδηγούν σε υπερπαραγωγή ανδρογόνων από τις ωοθήκες. Η αύξηση των ενδοωοθηκικών συγκεντρώσεων των ανδρογόνων, σε συνδυασμό με τα χαμηλά επίπεδα της FSH, οδηγούν σε επίταση της διεργασίας της ατρησίας και σε χρόνια ανωοθυλακιορρηξία¹.

Ελάττωση των επιπέδων της SHBG

Το μεγαλύτερο μέρος της τεστοστερόνης που κυκλοφορεί στο αίμα, είναι συνδεδεμένη με την

SHBG. Είναι γνωστό από παλιά ότι τα επίπεδα της SHBG είναι χαμηλότερα στις γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών από ό,τι στις γυναίκες χωρίς το σύνδρομο, εύρημα που αποδόθηκε στην υπερανδρογοναιμία. Οι άνδρες έχουν χαμηλότερα επίπεδα SHBG από ό,τι οι γυναίκες και η χορήγηση ανδρογόνων ή παραγών τους σε γυναίκες ελαττώνει τα επίπεδα της SHBG του ορού. Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις της SHBG παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση με τον BMI, ιδιαίτερα όταν η παχυσαρκία εντοπίζεται στο επάνω τμήμα του σώματος. Σε πρόσφατες δημοσιεύσεις τονίσθηκε με έμφαση ο ρόλος της ινσουλίνης στη ρύθμιση της παραγωγής της SHBG. In vitro μελέτες κατέδειξαν ότι η ινσουλίνη καταστέλλει άμεσα την παραγωγή της SHBG σε καλλιέργειες κυττάρων πηπάτος¹³.

Φαίνεται, λοιπόν, ότι τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης, που παρατηρούνται στην παχυσαρκία και στο PCOS, ελαττώνουν σε μεγαλύτερο βαθμό τα επίπεδα της SHBG από ότι οι αυξημένες τιμές ανδρογόνων. Έτσι, η υπερινσουλιναιμία αυξάνει ουσιαστικά την έκφραση της υπερανδρογοναιμίας σε παχύσαρκες γυναίκες με αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αύξηση αυτή οφείλεται στη σημαντική ελάττωση της SHBG του ορού, η οποία στη συνέχεια οδηγεί σε υψηλότερη συγκέντρωση των βιολογικά δραστικών ανδρογόνων στα όργανα - στόχος¹⁷.

Καταστολή της έκκρισης της GH

Οι παχύσαρκες γυναίκες παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα αυξητικής ορμόνης. Σε in vitro μελέτες με υποφύσεις ποντικών έχει αποδειχθεί ότι η ινσουλίνη αναστέλλει την έκκριση της GH. Είναι ενδεχόμενο, σε παχύσαρκες γυναίκες με υπερινσουλιναιμία, τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης να αναστέλλουν την έκκριση της αυξητικής ορμόνης, εφόσον η απώλεια βάρους επαναφέρει στο φυσιολογικό τα επίπεδα της ορμόνης αυτής¹.

Έχει υποστηριχθεί η άποψη ότι μια υποθαλαμική βλάβη, η οποία οδηγεί σε ανεπάρκεια έκκρισης της αυξητικής ορμόνης, παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της παχυσαρκίας. Η μείωση της ολικής μάζας του λιπώδη ιστού ύστερα από χορήγηση GH σε παχύσαρκες γυναίκες ενισχύει την άποψη αυτή. Επιπλέον, η χορήγηση GH με γοναδοτροφίνες, σε παχύσαρκες γυναίκες με αντίσταση στη δράση των γοναδοτροφινών, έχει ως αποτέλεσμα την καλύτερη απάντηση των ωοθηκών. Κατά συνέπεια, η GH μπορεί να παίζει σημα-

ντικό ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία των ωοθηκών και η ανεπάρκεια έκκρισης της ορμόνης αυτής μπορεί να οδηγεί σε παχυσαρκία¹.

Καταστολή της παραγωγής της πρωτεΐνης που συνδέει τον IGF-I (IGFBP)

Τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης και τα χαμηλά επίπεδα της GH αναστέλλουν την παραγωγή της IGFBP από τα κύτταρα της ωοθήκης. Η IGFBP δρα ως αναστολέας της παραγωγής του IGF-I. Ο τελευταίος ενισχύει σημαντικά τη δράση της LH στην παραγωγή ανδρογόνων. Κατά συνέπεια η παχυσαρκία, που συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης και ελάττωση των τιμών της GH, προκαλεί ελάττωση των συγκεντρώσεων και της δράσης της IGFBP¹.

Αύξηση της έκκρισης της κορτιζόλης

Η παχυσαρκία συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης, τα οποία όμως παραμένουν στα φυσιολογικά όρια. Η απώλεια βάρους οδηγεί σε σημαντική ελάττωση των τιμών της κορτιζόλης, ενώ οι συγκεντρώσεις της ACTH παραμένουν αμετάβλητες. Η ελάττωση των τιμών μόνο της κορτιζόλης, χωρίς μεταβολή των συγκεντρώσεων της ACTH ύστερα από απώλεια βάρους, δείχνει, ενδεχομένως, διαταραχή του αρνητικού μηχανισμού παλίνδρομης ρύθμισης. Η διαταραχή αυτή και η σχετική ανεπάρκεια έκκρισης της GH ενισχύουν την άποψη ότι στην παχυσαρκία υπάρχει κάποια υποθαλαμική βλάβη¹.

Αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης

Ο ρόλος της λεπτίνης στη γονιμότητα του ανθρώπου παραμένει ακόμη αδιευκρίνιστος. Η επίδραση του βάρους του σώματος στη γοναδική λειτουργία και, κατά συνέπεια, στη γονιμότητα, είναι γνωστή από πολλά χρόνια. Ο συνδετικός, όμως, κρίκος ανάμεσα στη μεταβολική κατάσταση και στη λειτουργία της αναπαραγωγής παραμένει ακόμη και σήμερα επιστημονικός γρίφος στη γυναικολογική ενδοκρινολογία. Διάφοροι παράγοντες, όπως η ινσουλίνη, τα αμινοξέα και η IGFBP θεωρήθηκαν στο παρελθόν ως συνδετικοί κρίκοι της μεταβολικής κατάστασης με το γεννητικό σύστημα. Ο ρόλος αυτός σήμερα αποδίδεται, από αρκετούς ερευνητές, στη λεπτίνη¹⁸.

Τα υψηλά επίπεδα της λεπτίνης μπορεί να επηρεάζουν αρνητικά την ωοθηκική λειτουργία.

Η άποψη αυτή ενισχύεται από την *in vitro* δράση της λεπτίνης στα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας. Η λεπτίνη, δηλαδή, αναστέλλει, ανάλογα με τη δόση, κατά 30-50% την παραγωγή οιστραδιόλης που προκαλείται από τον IGF-I, ο οποίος διεγείρεται από την FSH¹⁹. Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα της λεπτίνης παρεμποδίζουν την απάντηση των γοναδοτροφινών στην GnRH σε έφηβα παχύσαρκα κορίτσια²⁰. Σημειώνεται, πάντως, ότι απαιτούνται και άλλες μελέτες για την κατανόηση του ρόλου της λεπτίνης στην παθολογική λειτουργία των ωθηκών και για τη συμβολή της σε ορισμένες περιπτώσεις υπογονιμότητας.

Πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας – αυτόματες αποβολές

Η πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με κιτρική κλομιφένη σε παχύσαρκες γυναίκες προϋποθέτει τη χορήγηση υψηλότερων δόσεων του φαρμάκου. Οι δόσεις της κιτρικής κλομιφένης που απαιτούνται συνήθως στα παχύσαρκα άτομα κυμαίνονται από 150 έως 200 mg την ημέρα για πέντε ημέρες. Πρέπει, πάντως, να σημειωθεί ότι τα ποσοστά επιτυχίας εγκυμοσύνης είναι παρόμοια στα παχύσαρκα και στα φυσιολογικού βάρους άτομα, ύστερα από πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με κιτρική κλομιφένη²¹.

Οι δόσεις των γοναδοτροφινών που απαιτούνται για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας σε παχύσαρκες γυναίκες είναι, επίσης, υψηλότερες από εκείνες που χρειάζονται οι γυναίκες με φυσιολογικό βάρος. Όσον αφορά τα ποσοστά επιτυχίας εγκυμοσύνης, ύστερα από πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με γοναδοτροφίνες, είναι παρόμοια για τις γυναίκες με φυσιολογικό βάρος (BMI 20-24,9 kg/m²) και για τις παχύσαρκες γυναίκες με BMI ≈ 34,9. Οι γυναίκες όμως, με BMI >35 εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας εγκυμοσύνης από εκείνες με φυσιολογικό βάρος⁴.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα, σχετικά με τα ποσοστά επιτυχίας εγκυμοσύνης σε παχύσαρκες γυναίκες ύστερα από την εφαρμογή μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι αντικρουόμενα. Ορισμένοι συγγραφείς υποστήριξαν την άποψη ότι οι πολύ παχύσαρκες γυναίκες εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας εγκυμοσύνης, ύστερα από την εφαρμογή μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής²². Η άποψη, όμως, αυτή δεν είναι καθολικά αποδεκτή²³.

Είναι γενικά παραδεκτό ότι οι παχύσαρκες γυναίκες εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό αυτό-

ματων αποβολών από τις γυναίκες με φυσιολογικό βάρος. Σε μια μελέτη με μεγάλο αριθμό γυναικών (13.000 άτομα), που επιθυμούσαν αυτόματη εγκυμοσύνη, το ποσοστό των αποβολών ήταν 11% στις γυναίκες με BMI 19,0-24,9 kg/m², 14% στις γυναίκες με BMI 25,0-27,9 kg/m² και 15% στις γυναίκες με BMI >28kg/m². Ακόμη και ύστερα από πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με κιτρική κλομιφένη ή με γοναδοτροφίνες, το ποσοστό των αυτόματων αποβολών αυξάνεται προσοδευτικά όσο αυξάνεται το βάρος του σώματος⁴.

Εγκυμοσύνη – Τοκετός

Η εγκυμοσύνη στις παχύσαρκες γυναίκες πρέπει να αντιμετωπίζεται ως εγκυμοσύνη υψηλού κινδύνου. Η παχυσαρκία και η εγκυμοσύνη, ύστερα από το δεύτερο τρίμηνο, αποτελούν αιτίες αντίστασης στην ινσουλίνη. Η διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης στις περιπτώσεις αυτές συνεπάγεται αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης. Όταν το ισοζύγιο αυτό δεν μπορεί να διατηρηθεί, αναπτύσσεται διαβήτης της εγκυμοσύνης¹³. Επιπλέον, το αυξημένο σωματικό βάρος πριν από την εγκυμοσύνη σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης, προεκλαμψίας, ουρολοίμωξης και μακροσωμίας του εμβρύου^{4,13}.

Πρόκληση τοκετού γίνεται συχνότερα στις παχύσαρκες γυναίκες. Επιπλέον, καισαρική τομή επιτελείται τρεις φορές συχνότερα στις παχύσαρκες, με αποτέλεσμα η νοσηρότητα και η θνησιμότητα που σχετίζονται με την επέμβαση αυτή να είναι υψηλότερες. Τέλος, ο κίνδυνος αιμορραγίας κατά τον τοκετό και ο κίνδυνος θρομβοεμβολής στην περίοδο της λοχείας είναι υψηλότεροι στις παχύσαρκες γυναίκες. Οι επιπλοκές αυτές αυξάνουν το χρόνο και το κόστος της νοσηλείας. Σημειώνεται, πάντως, ότι η εμβρυϊκή θνησιμότητα δεν φαίνεται να μεταβάλλεται στις παχύσαρκες γυναίκες^{4,13}.

Ο παχύσαρκος άνδρας

Τα δεδομένα που αναφέρονται στη γονιμότητα των παχύσαρκων ανδρών είναι πολύ περιορισμένα. Σε αρκετά παιδιατρικά σύνδρομα, η παχυσαρκία συνοδεύεται από υπογοναδισμό, όπως είναι το σύνδρομο Prader-Willi. Πρόσφατα, έχει αναφερθεί παιδική παχυσαρκία και αδυναμία έναρξης της ήβης, ως αποτέλεσμα μετάλλαξης του γονιδίου του υποδοχέα της λεπτίνης²⁴. Στην πλειοψηφία των παχύσαρκων ανδρών η γονιμότητα, η

libido και η στύση είναι φυσιολογικές. Οι κύριες μεταβολές που παρατηρούνται στον παχύσαρκο άνδρα αφορούν το μεταβολισμό των ορμονών και συγκεκριμένα την αύξηση της μετατροπής των ανδρογόνων σε οιστρογόνα στους περιφερικούς ιστούς και τα χαμηλά επίπεδα της SHBG^{25,26}. Η ελάττωση τόσο των επιπέδων της ολικής τεστοστερόνης όσο και των τιμών της SHBG σχετίζονται με τη σοβαρότητα της παχυσαρκίας²⁶. Σε ορισμένα παχύσαρκα άτομα τα επίπεδα της τεστοστερόνης είναι χαμηλά, υπάρχει, δηλαδή, υπογοναδισμός. Το εύρημα, όμως, αυτό είναι σπάνιο.

Η ελεύθερη τεστοστερόνη στους άνδρες εμφανίζει ανάστροφη συσχέτιση με το δείκτη μάζας σώματος (BMI) και με τη σχέση περιφέρεια μέσης προς περιφέρεια μηρού (W/H). Στους άνδρες, δηλαδή, η κεντρική παχυσαρκία, συνοδεύεται από χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης, αντίθετα από ό,τι συμβαίνει στις γυναίκες. Το εύρημα αυτό στηρίζει τη θέση της χορήγησης τεστοστερόνης σε μεσήλικες παχύσαρκους άνδρες με παχυσαρκία του άνω τμήματος του σώματος. Η αγωγή αυτή ενδέχεται να οδηγήσει σε ελάττωση του σπλαγχνικού λίπους και σε αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη^{4,27}.

Τα επίπεδα των γοναδοτροφινών στους υπέρβαρους άνδρες είναι φυσιολογικά ή χαμηλά²⁵. Το εύρος των εκκριτικών επεισοδίων της LH ελαττώνεται, αλλά η διέγερση της υπόφυσης ή των κυττάρων Leydig έχει ως αποτέλεσμα τη φυσιολογική απάντησή τους²⁵. Τα χαμηλά επίπεδα ολικής τεστοστερόνης και οι υψηλές τιμές οιστρογόνων επανέρχονται στο φυσιολογικό ύστερα από απώλεια βάρους²⁸. Παρά τα ευρήματα αυτά, οι περισσότερες μελέτες δεν παρουσίασαν στοιχεία κλινικής ανεπάρκειας ανδρογόνων ή περίσσειας οιστρογόνων σε βαριά παχύσαρκους άνδρες²⁵. Έτσι, η επίδραση της παχυσαρκίας στην ανδρική γονιμότητα παραμένει ένα αίνιγμα. Ο μηχανισμός των χαμηλών επιπέδων SHBG στον ορό δεν έχει διευκρινισθεί. Υποστηρίχθηκε η άποψη ότι για τις χαμηλές τιμές της SHBG στον ορό ευθύνεται η υπερινσουλιναίμια²⁹. Λόγω της αύξησης της περιφερικής μετατροπής των ανδρογόνων σε οιστρογόνα και της επακόλουθης υπεριοιστρογοναιμίας, θα περίμενε κανείς ότι τα επίπεδα της SHBG στον ορό θα είναι υψηλά. Η αδυναμία δράσης των υψηλών επιπέδων των οιστρογόνων αποδόθηκε σε βλάβη του υποδοχέα των οιστρογόνων²⁶. Κατά πόσον η λεπτίνη εμπλέκεται στις μεταβολές των ορμονικών επιπέδων στην παχυσαρκία παραμένει, ακόμη, αδιευκρίνιστο²⁷.

Θεραπευτικοί χειρισμοί

Η παχυσαρκία στις γυναίκες σχετίζεται μακροπρόθεσμα με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι παχύσαρκες γυναίκες, που αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας, πρέπει να ενημερώνονται και για τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της παχυσαρκίας.

Η κεντρική παχυσαρκία σχετίζεται με διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου και ανωοθυλακιορρηξία. Η ολιγοθερμιακή διαίτα και η άσκηση αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η μεγάλη απώλεια βάρους, μολονότι επιθυμητή, δεν είναι απαραίτητη για την αποκατάσταση φυσιολογικών ωοθυλακιορρηκτικών κύκλων.

Είναι δυνατόν παχύσαρκες ανωοθυλακιορρηκτικές γυναίκες να παρουσιάζουν και άλλα αίτια υπογονιμότητας όπως, για παράδειγμα, απόφραξη σαλπίγγων. Στις περιπτώσεις αυτές επιβάλλεται η εφαρμογή μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Καλύτερα, όμως, αποτελέσματα με τις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όσον αφορά το ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης, επιτυγχάνονται όταν προηγηθεί ελάττωση του βάρους του σώματος.

Η ελάττωση της αντίστασης στην ινσουλίνη οδηγεί σε εμφάνιση ωοθυλακιορρηκτικών κύκλων, σε αποκατάσταση, δηλαδή, της λειτουργίας του αναπαραγωγικού συστήματος. Ο τρόπος αντιμετώπισης που προτιμάται είναι η διαίτα και η άσκηση. Εντούτοις, η μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη με φάρμακα, όπως η μετφορμίνη και η τρογλιταζόνη, αποτελεί εναλλακτικό τρόπο θεραπείας^{4,22}.

ABSTRACT

Panidis DK, Gkoutzioulis FV. Obesity and its effect on reproductive function. Hippokratia 2000, 4 (3): 128-135

Obesity has significant consequences for the reproductive system, depending upon the amount and distribution of body fat. Epidemiological evidence clearly shows that being overweight contributes to menstrual disorders, infertility, miscarriage, poor pregnancy outcome, and impaired fetal well-being. Central adiposity is particularly important in clinical sequelae associated with an increased body mass index.

The advent of assisted reproduction highlights the problem of being overweight, and the use of gonadotrophins in ovulation induction and in vitro fertilization is more difficult when the subject is overweight. Weight loss has marked effects on improving the menstrual cycle and promoting spontaneous ovulation and fertility. The mechanisms for this are unclear, but may be associated with changes in sensitivity to insulin.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum Reprod* 1996, 11: 1884-1891
2. Norman R. Obesity and reproductive ability. *Orgyn* 2000, XI: 7-9
3. Bray GA. Obesity and reproduction. *Hum Reprod* 1997, 12(Suppl 1): 26-32
4. Norman RJ, Clark AM. Obesity and reproductive disorders: a review. *Reprod Fertil Dev* 1998, 10: 55-63
5. Mitchell GW, Rogers J. The influence of weight reduction on amenorrhoea in obese women. *N Engl J Med* 1953, 249: 835-837
6. Hartz AJ, Barborian PN, Wong A, et al. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes* 1979, 3: 57-73
7. Lake JK, Power C, Cole TJ. Women's reproductive health – the role of body mass index in early and adult life. *Int J Obes* 1997, 21: 432-438
8. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990, 32: 213-220
9. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995, 10: 2107-2111
10. Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a disorder for the generalist. *Fertil Steril* 1998, 70: 811-812
11. Pugeat M, Ducluzeau PH. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and metformin. *Drugs* 1999, 58 (Suppl 1): 41-46
12. Huber-Buchholz M-M, Carey DGP, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 1470-1476
13. Bongain A, Isnar V, Gillet J-Y. Obesity in obstetrics and gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998, 77: 217-228
14. Nestler JE, Barlaschini CO, Man DH, et al. Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, 68: 1027-1032
15. Panidis D, Skiadopoulos S, Rousso D, et al. Association of acanthosis nigricans with insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Br J Dermatol* 1995, 132: 936-941
16. Panidis DK, Rousso DH, Matalliotakis IM, et al. Hyperinsulinemia does not influence androgens/estrogens

- ratio in patients with polycystic ovarian syndrome. *Int J Fertil Womens Med* 1999, 44: 301-306.
17. Πανίδης Δ, Ρούσσος Δ, Σκιαδόπουλος Σ, και συν. Υπερανδρογοναιμία ως αποτέλεσμα της υπερινσουλιναιμίας: Μύθος ή πραγματικότητα; *Ελλην Ιατρ* 1995, 61: 457-467
18. Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, et al. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 1996, 137: 3144-3147
19. Zachow R, Magoffin DA. Direct intraovarian effects of leptin: impairment of the synergistic action of insulin-like growth factor-I on follicle-stimulating hormone-dependent estradiol-17 beta production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology* 1997, 138: 847-850
20. Bouvattier C, Lahlou N, Roger M, et al. Hyperleptinaemia is associated with impaired gonadotrophin response to GnRH during late puberty in obese girls, not boys. *Eur J Endocrinol* 1998, 138: 653-658
21. Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, et al. Relationship of clomiphene dose and patient weight to successful treatment. *Hum Reprod* 1997, 12: 449-453
22. Clark AM, Ledger W, Galletly C, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995, 10: 2705-2712
23. Lewis CG, Warnes GM, Wang XJ, et al. Failure of body mass index or body weight to influence markedly the response of ovarian hyperstimulation in normal cycling women. *Fertil Steril* 1990, 53: 1097-1099
24. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998, 392: 398-401
25. Glass AR, Swerdloff RS, Bray GA, et al. Low testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. *J Clin Endocr Metab* 1997, 45: 1211-1219
26. Schneider G, Kirshner MA, Berkiwitz R. Increased oestrogen production in obese men. *J Clin Endocr Metab* 1979, 46: 633-636
27. Baker HWG. Gonadal disorders: Reproductive effects of nontesticular illness. *Endocrinol Metab Clin* 1998, 27: 831-850
28. Stanik S, Dornfeld LP, Maxwell MH, et al. The effect of weight loss on reproductive hormones in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1981, 53: 828-832
29. Botwood N, Hamilton-Fairley D, Kiddy D, et al. Sex hormone-binding globulin and female reproductive function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995, 53: 529-531

Αλληλογραφία

Φ. Γκουτζιούλης
Κων. Καραμανλή 32
546 39 Θεσσαλονίκη

Corresponding author

Gkoutzioulis F,
32 K. Karamanli str.
546 39 Thessaloniki
Greece