



## Obezitenin Reprodüktif Endokrinolojik Sisteme Etkileri

THE EFFECTS OF OBESITY ON THE REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGIC SYSTEM

Dr.Cihat ÜNLÜ, Dr.Alı GÜRGÜÇ

A.O. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ANKARA



### ÖZET

Obezite, endokrin parametrelerde önemli değişikliklere neden olabilmektedir. Bunlar arasında hiperandrojenizm, polikistik over sendromu oluşumu ve anovulasyona predispozisyon en önemlileridir. Kilo kaybı anovulatuvar obez kadınlarda hiperandrojenizmi düzeltebilir, bazılarında ovulasyonu başlatabilir ve fertilitiyi sağlar. Bütün bu değişikliklerin fizyopatolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Obezitede hiperandrojenizm çeşitli mekanizmalarla meydana gelmektedir. Obezite androjenlerin yapımını direkt olarak artırarak, plazma seks hormon bağlayan globulin düzeylerini azaltıp serbest testosteron düzeylerini artırarak, hiperestrogeniye neden olarak ve insülin rezistansına yol açarak, (ki bunun sonunda da serum androjenleri artmaktadır) hiperandrojenizmi gerçekleştirmektedir.

Obezitede oluşan hiperestrogenizm meme ve endometrium kanseri oluşma riskini arttırmaktadır. Hiperestrogenizm in olumlu yöndeki etkisi ise, osteoporoz riskini azalmasıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, endokrinoloji, infertilite.

T Klin Jinekoloj Obst 1992, 2:2-10

**Geliş Tarihi:** 25.10.1991

**Kabul Tarihi:** 11.11.1991

**Yazışma Adresi:** Dr.Cihat ÜNLÜ  
A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD - ANKARA

### SUMMARY

Obesity can cause significant changes in endocrinologic parameters. Among these, the most prominent changes are hyperandrogenism, polycystic ovarian disease and predisposition to anovulation. In anovulatory obese women, weight loss can lead to ovulation, fertility and improvement in hyperandrogenic state.

The physiopathology of all these mechanisms is still obscure. Hyperandrogenism in obesity can occur via various mechanisms.

In obesity, hyperandrogenism is achieved by increased production of androgens, decreased levels of sex hormone binding globulin and insulin resistance which also causes hyperandrogenism.

Resultant hyperestrogenism is a major risk factor for breast and endometrial cancer. There is also a positive effect, that prevents osteoporosis.

**KeyWords:** Obesity, Endocrinology, infertility

Anatolian J Gynecol Obst 1992, 2:2-10

## Obezitenin Reprodüktif Endokrinolojik Sisteme Etkileri

Obezite, günümüzde birçok toplumda en sık karşılaşılan nutrisyonel patolojidir. Bilindiği üzere obezite, endokrin fonksiyonlarda çeşitli değişikliklere yol açmaktadır. Aşırı derecede artmış

vücut yağı ile, ovulatuıar disfonksiyon, hiperandrojenemi ve hormon sensitif karsinoma arasında önemli ilişkiler mevcuttur (1-3). Bu ilişkilerin iyi bilinmesi, tüm toplumlarda giderek sayıları artmakta olan obez kişilerin karşılaşılabilecekleri endokrin bozukluk potansiyelini tanımadaya yararlıdır. Obeziteye bağı endokrin değişiklikler bireylerin ileriki yaşamlarında da morbidite kaynağı olabilmektedir. Bu makalade, yukarıdaki açıklamaların ışığında obezitede endokrin fonksiyon hakkında son bilgiler incelenecektir.

### Obezitenin Tanımı, Ölçümü ve Görülme Sıklığı

Obezite, vücut yağının artışı, bir tanımlamayla da adipöz dokunun ölçülebilir boyutta olmasıdır. Buna alternatif olarak denebilir ki, aşırı kilo, ölçülen vücut ağırlığının referans ağırlıktan fazla olmasıdır. Bu iki kavramın, yani "artmış vücut yağı" ve "aşırı kilo"nun mutlaka birbirleriyle uyum halinde olmaları şart değildir. Aralarındaki ilişki vücut yapısı ve kas kitlesindeki varyasyonlarla belirlenir (3).

Direkt olarak total vücut yağının ölçülmesi zordur. Genellikle yapılan otopsi analizleriyle anlaşılabilir. İndrekt ölçümler ise bu konuda daha fazla fikir vermektedir. En çok kullanılan indirekt ölçüm yöntemleri şunlardır (4,5).

1.Vücut yağını ölçmede kullanılan testler (örneğin: Broca index)

2.Antropometrik ölçümler (Boy/ağırlık ilişkisi, vücut yüzey ölçümleri, derinin kalınlığı, vücut çevresi ve çapları)

3.Vücut dansitesinin ölçümü

4.Dilüsyonel teknikler. Burada belirli bir miktar izotop hastaya enjekte edilir. Daha sonra yapılan ölçümlerde total vücut suyu veya yağ hücresi miktarı saptanır.

Antropometrik ölçümler dilüsyonel tekniklere veya dansimetreye göre daha az güvenilir olmasına rağmen klinik açıdan daha kullanışlıdır. Ağırlık/uzunluk oranı, yani vücut ağırlığı indeksi (BMI) özellikle kadınlarda daha yararlı bir indekstir (4). Subkutan deri kalınlığı ölçülmesi de gene klinik açıdan kullanışlı bir yöntemdir. Ekstremitelerin veya vücut çevre ve çapının ölçümü de vücut yağını belirlemede gerçekçi tahminler verebilir. Steinkamp ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, vücut çapı ölçümleriyle elde ettikleri sonuçlarla izotop kullanılarak ölçülen gerçek vücut yağı %85 oranında birbirleriyle korele bulunmuştur (4). Aynı araştırmacılar

yalnızca ağırlık ölçümü ile de benzer sonuçlara ulaşımlardır. Eğer kişinin vücut ağırlığı, olması gereken ideal vücut ağırlığının %20'sinden daha fazlaysa o kişiye obez denebilir (6). Bu tanımlama esas alınarak yapılan bir çalışmada, 40-49, 50-59 ve 60-69 yaşlarındaki kadınların sırasıyla 140, 92,46 ve 145'i obez bulunmuştur (7). Buna alternatif olarak, vücut ağırlık indeksinin %95 sınırının kullanılmasıyla yapılan bir çalışmada, Amerika Birleşik Devletlerinde, erkeklerin %5'i, kadınların %3.8'i obez bulunmuştur (8).

Şişmanlık demografik özellikler gösterir. Kadınlar aynı relatif ağırlığa sahip erkek kategorisine göre daha fazla oranda vücut yağma sahiptir. Bunun yanısıra obezite sosyoekonomik düzey ile de ilişkilidir (9).

Vücudu örten yağ hücrelerinin topografik dağılımı ile bazı metabolik değişkenlikler korelasyon gösterir. Erkekler adipöz dokuya çoğunlukla abdominal bölgede sahip olurlar, buna karşın kadınlarda yağ dokusu, gluteal ve femoral bölgelerde toplanmıştır. Bel/kalça çevresi oranlarının ölçülmesiyle abdominal tipte obezite ortaya çıkartılabilir (10). Evans premenopozal androjeniziteli kadınlarda böyle erkek tipi bir yağlanma tarif etmiştir (11). Obezite nadiren de olsa endokrinolojik bozuklukların bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Ancak bilinen odur ki, obezite sonucunda, androjen, östrojen, sex hormon bağlayıcı globulin, insülin/glukagon, gonadotropin ve prolaktin homeostazisinde bir çok düzensizlikler meydana gelmektedir (3).

### Büyüme Hormonu (Growth Hormon) ve Obezite

Growth Hormon (GH) ön hipofizinden salgılanan ve asıl görevi büyümenin stimülasyonu olan bir polipeptid hormondur. Obez kişilerde GH salgılanması ileri derecede azalmaktadır (12-14). Ayrıca GH salınımının çeşitli uyarılara yanıt olarak artması obezitede azalmış ya da yok olmuştur. Örneğin; GHRH verilmesi ya da derin uyku açlık, protein içeren yemek ve egzersiz gibi fizyolojik uyarılarla GH'nın artması obez kişilerde körelmiştir (15-20). Ayrıca obez kişilerde GH'un, gerçek farmakolojik uyarı olan insülin, arginin, glukoz, methoxamine, nikotinik asit ve L-Dopa uygulamasına azalmış yanıt verdiği gözlenmiştir (21 -23).

Çeşitli kanıtlar, azalmış GH salınımının obezitenin nedeni ya da bundan bağımsız bir patoloji olmayıp obezitenin bir sonucu olduğunu gösterir (24).

Örneğin obez olup kilo veren kişilerin, egzersiz, derin uyku, hipoglismi ya da GHRH uygulamasına GH yanıtları düzelir (25-26).

Ağırlık çalışanlar gibi, fazla kilolu olup, obez olmayan kişilerde GH salınımının azalmaması, obezitede azalan GH salınımının artan vücut ölçüsünden çok artan yağ dokusu ile ilgili olduğunu gösterir (27).

Obezitede GH salınımının azalmasına karşılık büyümede gerilik olduğuna dair kanıt yoktur (28). Bunun nedenleri araştırıldığında dikkatler GH'un büyüme üzerindeki etkilerine aracılık eden somatomedine yöneltilmiştir. Radyoimmünoassay ile ölçülen serum somatomedin düzeyleri obez kişilerde normal sınırlarda bulunmuştur. Bu da obez kişilerde düşük GH düzeylerine rağmen büyümenin neden azalmadığını açıklamaktadır. Obezitede somatomedin üretimini uyarır, obez kişilerde genellikle hiperinsülinemiktir. Bu tip insülinle uyarılmış somatomedin üretimi, negatif feed-back mekanizması ile hipofizden GH salınımını inhibe eder (29-31).

Patogenez ne olursa olsun, obezitede azalmış GH salınımının önemli fizyolojik sonuçları olup olmadığı konusu henüz aydınlatılmamıştır.

### Prolaktin ve Obezite

Prolactin ön hipofiz tarafından salgılanan ve bilinen fonksiyonu laktasyonu sağlamak olan polipeptid yapıda bir hormondur. Obez kadınlarda bazal prolaktin düzeyleri ve 24 saatlik ortalama prolaktin seviyeleri normal bulunmuştur (13,32,33). Ancak

normal kişilerde prolaktin salınımını arttıran insülin, TRH, klorpromazin, dopamin blokürü gibi farmakolojik uyarılar, obez kişilere verildiğinde normalin altında bir prolaktin artımına neden olmaktadır (34,35). Obez kişiler kilo verselerde çoğu kez prolaktin salınımındaki bu anormallik devam etmektedir. Bu durum, obezitedeki diğer hormon salınım anomalilerine terstir. Çünkü diğer hormonal bozukluklar kilo kaybından sonra genellikle düzelmektedir. Henüz kanıtlanmamış olmakla beraber, obezitede prolaktinin sirkadien sahnımı ve bunun hipotalamik kontrolü hafifçe bozulmuş olabilir (28). Obeziteye bağlı olarak prolaktin metabolizmasında görülen anormallikler, fazla vücut yağından çok, oluşan androjenisiteye bağlıdır.

### Obezitede Gonadotropin Sekresyonu

Pre ve post menopozal obez kadınlar aynı yaştaki normal kilolu kadınlarla karşılaştırıldığında, bazal ve 24 saatlik LH ve FSH plazma düzeylerinde farklılık saptanmamıştır. Bazı çalışmalarda obez kadınlarda serum LH düzeylerinin ya da LH/FSH oranlarının yüksekliği gösterilmişse de, genelde ömenoreik obezitenin, gonadotropin düzeylerinde ve bunların hipotalamohipofizer kontrollerinde fazla bir değişikliğe yol açmadığı düşünülmektedir (36-38).

### Obezitede Androjen Metabolizması

Androjenler, adrenal korteks ve overler tarafından salgılanan hormonlardır. Tablo Tde pre ve post menopozal kadınlarda mevcut plazma androjenleri, orijinlerine göre sıralanmıştır (39). Andro-

Tablo 1. Kadınlarda anapolen kaynaklarının (yüzde) dağılımı

Steroid	Prenenoporal/Foliküller			Postmenopocal		
	Over	Adrenal	Periferal	Over	Adrenal	Periferal
A	30-50	50-70	15	10-25	75-05	15
T	25	20	55	30	30	45
DHT	0	0	80	0	0	80
DHA	25	50	25	25	50	25
DHA-S	0	70	30	0	70	30
A 5-diol	10	60-70	30	5	60-70	30

A : Androstenedion

D : Dehidroepiandrosterom

DS : Dehidroepiandfesterom sülfat

T : Testosteron

DHT: Dihidrotosteron

Tablo 2. Obez tede görülen majör endokrin bozukluklar

<b>Pankreas</b>	<b>Hiperinsülinemi</b>
<b>Orowth hormon</b>	: <b>Bazal seviyede ve stimülasyonlara cevapta azalma</b>
<b>Prolaktin</b>	<b>Stimülasyona azalmış cevap</b>
<b>Testis</b>	: <b>Total serum testesteron ve bağlayıcı globülin düşüklüğü, serum estrojen yüksekliği</b>
<b>Over</b>	: <b>Senim östrojen ve androjen yüksekliği</b>
<b>Adrenal</b>	: <b>Kortizol senim düzeyi normal sirkülasyonu artmış</b>
<b>Tiroid</b>	<b>Senim paratiroid hormonu artmış Senim 25-OH vitamini D azalmış</b>
<b>Diğer</b>	<b>Varopressin regülasyonunda bozukluk Senim endorfininde artış Senim norepinefrininde artış Senim lipidlerinde artış</b>

jenlerin periferik metabolizmaları; deri, kas, beyin ve yağ dokusu gibi çeşitli hedef organlarda meydana gelmektedir. Postmenopozal dönemde over önemli derecede testosteron üretmeye devam etmektedir. Ancak pre ve post menopozal dönemdeki kadınlarda yaş arttıkça adrenal kaynaklı androjen üretimi oldukça azalmaktadır (40). Samojlik ve ark. T, DHT ve 3 alfa-diol'ün oluşum hızı ve metabolik klirens hızının obez kadınlarda normal ağırlıktaki kadınlara göre 1.5 ila 3 kat daha hızlı olduğunu bildirmişlerdir (41).

Yağ dokusu, büyük olasılıkla lipid çözünürlüklerine bağlı olarak, androjenleri de içeren birçok steroid hormonu adipozitlerde plazmadakinden daha yoğun olarak bulunmaktadır (42). Yalnızca kortizol ve DHEA-S yağ dokusunda belirgin olarak depolanmamaktadır. Obezlerde yağ hacmi, intravasküler alandakinden çok daha fazla olduğu için ve doku steroid konsantrasyonu plazmadakinin 2-13 katı olduğundan ileri derecede obezlerde steroid havuzu normal kilodakilerden çok daha büyüktür. Yağ dokusu depo fonksiyonu yanında steroid metabolizmasına da katkısı olan bir bölgedir. Burada androjenler irreversibl bir şekilde estrojenlere aromatize edilebilir veya reversibl olarak diğer androjenlere çevrilebilir (43-44). Yağ dokusunda A'un T'a dönüşümü stimüle edilmektedir. Obez kişilerde androjenlerin hepatik konjugasyon ve üriner ekskres-

yonlarında da, dolaşımdaki androjenleri normal düzeylerde tutabilmek amacıyla bir artış olduğu saptanmıştır (45).

Wajchenberg ve ark. larının araştırmaları, orta derecedeki obezitenin (vücut ağırlığının ideal ağırlığın %30'unun üzerinde olması) bile dolaşımdaki serbest testosteron düzeylerinde artışa yol açtığını göstermiştir. Bu artış özellikle vücudun üst bölümünün yağlı olduğu hastalarda daha belirgindir (46).

### Kilo Kaybının Androjen Metabolizması Üzerine Etkileri

Kopelman ve ark. ileri derecede obez kişilerde serum T ve A düzeylerinde artış ve SHBG plazma konsantrasyonunda düşüş belirlemişlerdir. Ortalama 39.5 kg'lık bir ağırlık azalması sağlayan jejunioileal bypass operasyonundan sonra bu hastalarda serum T, A ve SHBG düzeyleri normale dönmüştür. Serum DHT ve kortizol düzeyi kilo kaybıyla değişmemektedir (47). Kim ve ark. zayıflamadan sonra serbest T düzeylerinde, kilo kaybının derecesiyle uyumlu azalma belirlemişlerdir (48). Bunlara benzer sonuçları Pasquali ve ark. da elde etmişlerdir. Bu araştırmacılar da kilo kaybı ile plazma testosteron düzeylerinin obez kadınlarda normal düzeylere indiğini saptamışlardır (49).

Wajchenberg ve ark. obez kadınlardaki araştırmaları sonunda tesbit ettikleri yüksek androjen üretiminin adrenal kaynaklı olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu araştırmacılar, obezitede kortizol, DHEA-S ve Androstenedion gibi steroidlerin de normalden fazla üretildiğini bildirmektedir (46). Aynı çalışmacılar obez hastalarında artmış serbest T düzeylerine rağmen hirsutizm görmediklerini rapor etmişlerdir. Bu durumu, fazla androjenlerin hem karaciğer hem de yağ dokusu tarafından elimine ediliyor olması ile açıklamaktadırlar. Böylece fazla androjenler kıl folliküllerine ulaşmadan atılmaktadır.

Açlık da kilo kaybına bağlı olmaksızın seks hormonlarının düzeyini değiştirir. Özellikle adrenal androjenler ve kortizolün serum ve idrar düzeyleri açlık boyunca akut olarak azalmaktadır (50).

Bazı çalışmalar sonunda, normal menstruel düzene sahip obez hastalarda çeşitli androjenlerin üretim hızının arttığı, ancak yıkım hızları da birlikte arttığı için plazma düzeylerinin normal sınırlarda kaldığı bildirilmektedir. Ancak obez ve anovuluar amenoreik kadınlarda total ve serbest androjen düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu durum normal sikluslu obez kadınlardaki kompensasyon mekaniz-

malarının amenoreik kadında etkili olmadığını gösterir (51-52).

### **Obezitede Adrenal Fonksiyon**

Obez kişilerde serum kortizol düzeyleri ve onun sirkadien salınımı herhangi bir değişiklik göstermez. Ancak obezitede kortizol klirensi artmıştır. Bu kişiler normal serum kortizol düzeylerini koruyabilmek için kortizol üretim hızını arttırmışlardır. Böylece artmış bir kortizol düzeyleri dengelenir ve normal düzeylerde seyrederek. Kortizol klirensindeki artışın kortizol bağlayan globülin plazma konsantrasyonundan azalmaya bağlı olduğunu düşünülmemektedir (53-55).

Obezitede hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı da araştırılmıştır. Bu aksın çalışmasında herhangi bir bozukluk tesbit edilememiştir. Yani gerek CRF (Kortikotropin salgılatıcı faktör) gerekse de ACTH salınımları normal düzeydedir. ACTH'ya adrenal kortizol yanıtı da normaldir (56).

Üriner 17 ketosteroidler çeşitli androjen metabolitlerini göstermektedir. Bazı araştırmacılar obezitede üriner 17-ketosteroidlerin arttığını bildirmişlerdir. Ancak herhangi bir değişiklik olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. Obezitenin değil de bu kişilerdeki hiperandrojeneminin artmış üriner adrenal androjen metabolitlerinin sorumlusu olduğunu düşünülmemektedir (57,58).

Dolaşımdaki estrogenler de adrenokortikal dinamiği etkiler. Bilindiği gibi östrojen sentezi vücut yağının çoğalmasıyla artmaktadır. Lobo ve ark. oral konjuge östrojenlerin postmenopozal kadınlarda dolaşımdaki adrenal androjen düzeylerini arttırdığını bildirmişlerdir. Bu artış obez kadınlarda daha fazla olmaktadır (59).

Bu çalışmalardan anlaşılacağı gibi obezitede adrenal androjen sekresyonunun arttığını gösteren bazı deliller mevcuttur. Adrenokortikal değişiklikler insülin, prolaktin, estrogenler ve androjenler gibi dolaşımda bulunan bazı faktörlere bağlı olabilir.

### **Obezite İle Menstrüel Siklus-Anovulasyon-İnfertilite İlişkisi**

Rogers ve Mitchele menstrüel düzensizliğe sahip 100 kadının 43 tanesinin aşırı kilolu olduğunu tesbit ettiler. Ömenoreik kadınlardan oluşan kontrol grubunda obezite insidansı yalnızca %13'tü (60).

Yapılan birçok araştırmaların sonucunda, oligoanovulatuvar obez kadınlarda kilo kaybının normal, ovulatuvar menstrüel siklusları başlatabileceği anlaşılmıştır (3,61).

Pasquali ve ark. obez, amenoreik ve hiperandrojenik 20 kadında kilo kaybının etkilerini araştırdılar (49). Zayıflama rejimi sonunda bu kadınların 18'inde menstrüel siklus düzene girdi. Bunlardan 2'si gebe kalırken, 2 hastada amenoreinin devam ettiği gözlemlendi. Tedavi sonunda menstrüel siklus %33'ünün ovulatuvar olduğu saptandı. Keza kilo kaybindan sonra kadınların hirsütizm skorlarında %55 oranında bir düşme oldu. Araştırmacılar bu çalışmalarlarıyla aşırı vücut ağırlığının parsiyel azalmasının, obez, hiperandrojenik, amenoreik, kronik anovulasyonlu kadınlarda menstrüel fonksiyonu düzelttiğini gösterdiler. Bu sonuçlar obezitenin kronik anovulasyon, hiperandrojenizm ve polikistik over sendromunun patofizyolojisinde rol oynadığını da göstermektedir.

Obezlerde artmış olan androjenlerin, kilo kaybı ile birlikte normal düzeye gelmesi menstrüel ve ovulatuvar fonksiyonlardaki düzelmenin nedeni olabilir. Bu durum fertilitiyi de olumlu yönde etkileyecektir.

Kusakari ve ark. obezite ile infertilite arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla 312 infertil kadın incelemişlerdir (62). Sonuçta bu kadınların %8.7'sinin obez ve %20'sinin de obeziteye eğilimli ve anovulatuvar hastalar oldukları saptanmıştır. Araştırmacılar obez ve infertil kadınlarda gebelik oranını obez olmayan infertil kadınlardan daha düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada hastaların 113'üne LH-RH testi uygulanmıştır. Ovulasyonlu kadınların %37.3'ü bu teste gecikmiş tip reaksiyon gösterirken, anovulatuvar obez hastalarda gecikmiş tip reaksiyon oranı %100 olarak bulunmuştur. Tüm bu bulgular gösteriyor ki obezite ile anovulasyon ve infertilite arasında önemli bir ilişki mevcuttur.

### **Obezitenin - Polikistik Över Sendromu (POS) Patogenezindeki rolü**

POS henüz tam olarak açıklanamamış bir patolojidir. Klinik olarak menstrüel disfonksiyon, hirsütizm, infertilite ve polikistik görünümde overlerle karakterizedir. POS'lu hastalarda obezite görülme sıklığı yüksektir (%50-80) (63). Bunun yanısıra hiperinsülinemiyle birlikte olan insülin rezistansı da sık

görülen bir bulgudur (64-65). POS'a yol açabilecek nedenler olarak; hipotalamik, ovarian ve adrenal defektler ileri sürülmüştür. Bazı otörler ise bu bozukluğun oluşumunda ana rolü obezitenin oynadığını ileri sürmektedir (63). Obezitenin esas etkisi insülin rezistansı ve hiperinsülinemi oluşturmaktır. Hiperinsülinizm de androjen metabolizmasını etkileyerek hiperandrojenizme yol açabilir. Hiperinsülineminin, hiperandrojenizme üretimi artırarak mı, katabolizmayı azaltarak mı veya her iki yolla mı neden olduğu henüz bilinmemektedir. Hiperinsülinemi aynı zamanda SHBG'i (Sex hormon bağlayan globulin) azaltarak da hiperandrojenizm yapar (63). Obez POS'lu kadınlarda hirsütizm ve SHBG düzeylerindeki azalmanın, nonobezlere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Tahminen obez kadınlarda daha fazla miktarda insülin vardır. Bu insülin seks hormon bağlayan globülini azaltır, böylece de periferik dokularda testosteron düzeyleri yükselir (64).

Çeşitli araştırmalar insan över fonksiyonlarında insülinin bir rolü olduğunu kanıtlamıştır. Over stromasında insülin reseptörlerinin varlığı ve insan follikül sıvısı içinde de insülinin varlığı belirlenmiştir. İnsülin direkt olarak ovarian Steroid üretimini uyarabilir. Bu nedenle hiperinsülinizm durumlarında bu mekanizmayla hiperandrojenizm tablosu ortaya çıkabilir (65).

Klinikte, POS'a predispoze kadınlara, özellikle irreversibl hormonal değişiklikler oluşmadan önce tedavi olarak diyet ve zayıflatma rejimleri uygulanmalıdır. POS'lu kadınlar kilo verdiklerinde serum androjen düzeyleri düşmektedir.

### **Obezitede Estrojen Metabolizması**

Obezitede anormal ovaryal fonksiyonları düşündüren düzensiz adet, hirsütizm, erken menarş ve geç menopoz gibi bozukluklara sıklıkla rastlanmaktadır. Bu gibi anormallikler vücut üst kısım obezitesinde daha belirgindir (66).

Trichopoulos ve ark. premenopozal obez kadınlarda idrar E1 ve E2 konsantrasyonlarını nonnal kilodaki premenopozal kadınlardan farklı bulmuşlardır (67). Postmenopozal obez kadınlarda ise E1 ve E2'nin serum konsantrasyonları obezitenin derecesi ile korele olarak değişmektedir (68). Pre ve postmenopozal kadınlarda adipoz dokuda androjenlerin E1'e aromatisasyonu *in vivo* ve *in vitro* olarak gösterilmiştir (43,69). Bunun için majör kaynak an-

drostenediondur. Aromataz aktivitesi primer olarak adipositlerde değil adipoz dokunun stromasında saptanmıştır (70). Periferal aromatisasyon yaşla arttığından postmenopozal kadınlarda 2 ila 4 kat arasında daha yüksektir (71). İşte obez postmenopozal kadınlarda, hem adipoz doku artmış olduğundan hem de yaşlan daha fazla olduğu için androjenler daha büyük oranda östrojenlere çevrilebilmektedir. Bunun sonucu olarak da bu kadınlarda senim E1 ve E2 düzeyleri vücut ağırlığı ile orantılı olarak artmaktadır.

Androstenedion'dan E1'e konversiyon konusunda yapılan *in vitro* çalışmalar obezitedeki bu artışın enzimin spesifik aktivitesindeki herhangi bir değişikliğe bağlı değil, yağ hücre sayısındaki artmaya bağlı olduğunu göstermektedir (72).

Estrojenler obezitenin yalnızca pasif bir ürünü değil, aynı zamanda adipoz doku proliferasyonunu da indükleyen ajanlardır. 17 beta estriol *in vitro* olarak adiposit prekürsörlerinin replikasyon ve proliferasyonunu indüklemektedir (73).

Kilo kaybının serum estrojen düzeyleri üzerine olan etkisi açık olarak tanımlanamamıştır. Ancak birçok çalışma grubunun raporlarına göre, postmenopozal kadınlarda kilo kaybından sonra E1 ve E2'nin üriner konsantrasyonlarında hafif bir düşme görülmektedir (47,74).

### **Obezite ile Hormona Duyarlı Kanser İlişkisi**

Obezitedeki fonksiyonel hiperestrojenizm yüksek meme ve endometriyal kanser riskini de beraberinde getirmektedir. Wynder ve ark. araştırmalarında, kontrol grubunda %18 olan aşırı kilo oranını endometrial Ca'lı hastalarda %48 bulmuşlardır (75). Obezite ile endometrial karsinom arasında yakın ilişki vardır. Risk, fazla kilo ile doğru orantılı olarak artmakta ve ideal kilosundan 25 kg fazlalığı olanlar 10 kat daha fazla risk taşımaktadırlar (76). Keza meme Ca'ada 80 kg'ın üzerinde olan obezlerde, bunun altında olanlara göre %48 daha fazla görülmektedir (77). Şişman kadınlarda meme Ca, görülme oranının yanı sıra, meme Ca'nın mortalite ve rekürens riski de artmaktadır.

Acaba hormona duyarlı kanserler neden obez kadınlarda daha sık görülmektedir? Bu konudaki araştırmalar göstennmiştir ki şişman kadınlar fazla miktarda yağla beslendikleri için yağda eriyen prekanserojenlerle karşılaşma ihtimalleri yüksektir.

Ayrıca diyetle siman eksojen karsinojenler, «dipoz dokuda akürnüle almaya meyilli olan lipidde eriyen maddeler olabilir (78).

#### SİİBG ve Obezite

SHBG karaciğerde sentezlenen bir protein olup serumda dolaşan seks steroidlerinin çoğunu bağlamaktadır. SHBG plazma konsantrasyonları ve bu proteinin karaciğerde yapısına, vücut ağırlığı ile ters orantılıdır. Yani obezite arttıkça, SHBG düzeyleri azalır (36). Bunun mekanizması tam olarak açık değildir. Azalmış olan SHBG düzeyleri, serum E2, T ve 5-diol'ün serbest fonksiyonlarında artışa yol açtıktadır (79). SHBG, E2'den çok T'a affinité gösterir. Bu durum SHBG seviyeleri azaldığında (örneğin obezitede) estrogenlerin hedef dokudaki etkilerini arttırmaktadır. Dolaşımdaki SHBG düzeyleri kilo kaybından sonra normale dönmektedir. Keza açlıkta SHBG düzeylerini arttırmaktadır (47,48).

#### Obezitede İlipoiiz - Tiroid Aksı

Tüm araştırmalar serum total ve serbest T4 düzeylerinin obezitede normal olduğunda oirleşir (80-81). Fakat total ve serbest serum T3 düzeyi konusunda ayrılıklar vardır. Bazı araştırmacılar T3 düzeylerini normal bulurken (81), bazıları da yükselmiş olduğunu rapor etmişlerdir (80). Keza tiroid hormon üretim oranları konusunda da çelişkili düşünceler vardır, Obezite de tiroid hormon üretim hızını azalmış, normal ve artmış olarak gösteren çalışmalar vardır. Obezitede TSH düzeyleri farklı bulunmamıştır (82,83).

#### Obizitenin Diğer Etkileri

Obezitenin yol açtığı belli başlı endokrin değişiklikler Tablo II'de gösterilmiştir. Obezite reseptör sayısını azaltarak insülin rezistansı yaratmaktadır. Özellikle vücudun üst bölümü şişman olan obezlerde, obezite ile insülin rezistansı ve hiperandrojenemi arasında korelasyon vardır (65). Bunun muhtemel etkileri POS bölümünde incelendi. İnsülin/glukoz homeostazisindeki anormallikler kilo kaybından sonra normale döner.

Beta endorfin, endojen opioit benzeri bir bileşiktir. Serum beta endorfin düzeyleri obez çocuklarda ve erişkinlerde yükselmiştir (84). Endorfin fazlalığının obezite oluşumunda rol oynayıp oynamadığı belli değildir. Obezitede serum lipid düzeylerinde de değişiklikler olmaktadır. 40 yaş altındaki

kişilerde vücut ağırlığı arttıkça HDL kolesterol düzeyleri azalmakta, LDL kolesterol düzeyleri ise artmaktadır (85). Kilo kaybı bu değişiklikleri normal düzeylere getirir. Lipid düzeylerindeki bu değişimler koroner arter hastalıklarına yol açabilmektedir.

Bazı durumlarda ise obezitedeki endokrin değişiklikler yararlı olmaktadır. Örneğin postmenopozal kadınlardaki obeziteye bağlı hiperestrogenizm, osteoporoz insidansını azaltmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Roger j, Mitchell (İW, The relation of olvsifiy lo menstrual disturbances. N Engl J Med 1952; 247: 53.
2. Glass AH, Broman K'D, Daluns WT, Bocimi TM. Endocrine function in human obesity. Metalkilim 1981; 30: 89.
3. Azrfz A. Reproductive endocrinologic alterations in female asymplomic otiesity. Feril Sterii 1989; 52: 703.
4. Slcfnkamp RC, Cohen NT., Gaffcy WR, McKee VT, Bron G. Measures of body fat and related factors in normal ailnlts. HJChronDis 1965; 18: 1291.
5. Bray OA. The obese patient. In Major Problems in internal Medicine. Edited by Mı Sıııllh, Jr. Philadelphia, WB Saunders Co 1976.9: 1.
6. New weigh! standards for men and women. Slat Bull Metropol Life İııııııı Co 1959; 40: t.
7. Frequency of overweight and underweight. Stat Bull Metropol Life Insur Co i960; 41: 4.
8. Health implications of obesity. Ann Intern Med 1985, 103: 1073.
9. Weil WB Jr. The demographic characteristics of fulness and obesity. In Controversies in Obesity, Edited by BC Hansen. New York, Paeger Publisher 1983; 274.
10. Krotkiewski M, Bjomior P, Sjostrorn L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women, j (Tin Invest ;983; 72: 1150.
11. Evans DJ, Hoffmann RG, Katkhoff RK, Kissehah AII. Relationship of androgenic activity to body weight topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. J din Fndocrinol Metab 1983; 57: 304.
12. Danowski TS, Tsai CT, Morgan CR. Sentin growth hormone, and msülin in females without glucose intolerance. Metabolism 1969; 18: 811.
13. Meistas MT, Foster GV, Margolts S. Integrated concentrations of growth-hormone, insulin, C-peptide, and prolactin in human ot>esity. Metaboiiism 1982; 31: 1224
14. Slavnov VN, Epstein EV. Somatotroplıic, İhyrotrophic, and adrenocorticotroplıic ftuitions of the anterior pituitary in obesity. Endocrinol 1977; 15: 213.
16. Kopelman PG, Noonan K. Growth-horinoite response to iow-dose intravencus injections of growth-hormone-releasing factor in obese and normal-weight women. Clin Fndocrinol 1986; 24: 157.

17. Himel WM, Friend JAR, Strong JA. The diurnal pattern of plasma growth hormone concentration in adults. *J Endocrinol* 1966; 34: 139.
18. Kalcyc RS, Crips AH, Chart T. Nocturnal hormonal profiles in massive obesity, anorexia nervosa, and normal females. *J Psychosom Res* 1976; 20: 595.
19. Beck P, Koilitmus JUT, Winlerling OA. Studies of insulin and growth-hormone secretion in "simple obesity". *J Lab Clin Med* 1964; 64: 454.
20. Rabinowitz D, MÉRİMÉE TJ, Nelson JK. The hormonal profile in obesity. *Trends Assoc Am Physicians* 1967, 80: 190.
21. Barbarino A, DeMarinis L, Troncone L. Growth-hormone response to propranolol and L-dopa in obese subjects. *Metabolism* 1978; 27: 275.
22. Caniëblli M, delCnercio MJ, Chiiimcllo G. Influence of growth hormone on the pathogenesis of obesity in children. *J Pediatr* 1970; 77: 285.
23. Laurian L, Oberman Z, Hoerer F. Low **Cortisol** and growth-hormone secretion in response to methoximide administration in obese subject. *Isr J Med Sci* 1977; 13: 477.
24. Sims FAH, Horion FS. Endocrine and metabolic adaptation to obesity and starvation. *Am J Clin Nutr* 1968; 21: 1455.
25. El-Khodary AZ, Ball MF, Stein B. Effect of weight loss on the growth-hormone response, to arginine infusion in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32: 42.
26. Kalkhoff R, Kim II, Cerletly J. Effects of weight loss on abnormal plasma insulin and growth hormone in obese subjects. *Diabetes* 1970; 19: 361.
27. Kalkhoff R, Ferrow C. Metabolic differences between obese overweight and muscular overweight men. *N Engl J Med* 1971; 284: 123.
28. Glass AR. Endocrine aspects of obesity. *Medical Clinics of North America* 1989; 73: 139.
29. Cliaussain JF, Bine! E, Schlunilx-rgr A. Serum somatomedin activity in obese children. *Pediatr Res* 1975; 9: 667.
30. Giordano G, Minute F, Foppiano E. The behaviour of somatomedin in obese subjects. *Recent Adv Obesity Res* 1975, 1: 143.
31. Loche, S, Cappa M, Borelli P. Reduced growth-hormone response to growth-hormone releasing hormone in children with simple obesity. Evidence for somatomedin-C mediated inhibition. *Clin endocrinol* 1987; 27: 145.
32. Grrrman S, Ronne.maa T, Irjala K. Sex steroid, gonadotropin, Cortisol, and prolactin levels in healthy, massively obese weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1257.
33. Wilcox RG, Triiodothyronine, TSH, and prolactin in obese women. *Lancet* 1977; 1: 1027.
34. Cavagnini F, Maraschin C, Pinto M. Impaired prolactin secretion in obese patients. *J Endocrinol Invest* 1981; 4: 149.
35. Sarinla A, Benna GM. Prolactin response to stimulation in obesity. *Bonn Metab Res* 1983; 15: 411.
36. Zhang V-W, Stem B, Rebar R. Endocrine comparison of obese menstruating and amenorrheic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1077.
37. Dttnaif A, Mandeli J, Philir H, Dobrjanska A. The impact of obesity and chronic hyperinsulinemia on gonadotropin release syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 131.
38. BeititLS IZ, Shah A, O.T.onghlin K, Johnson I., Ostrea TR, Van Wart J, McArtltur JW. The effects of fasting on serum and urinary gonadotropins in obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 26.
39. Vermeulen A. Androgen secretion by adrenals and gonads. In *Hirsutism and Virilism*, Edited by VB Mahrsh, AB Greenblatt. Boston, Jolui Wrighl/PSG lite 1983; 17.
40. Judd ILL. Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin Obstet Gynecol* 1976; 19: 775.
41. Samojik F, Kirsclmer MA, Silber D, Schneider G, Erie] Nil. Elevated production in metabolic clearance rates of androgens in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 949.
42. Fetter T, Bodrogi L. A comparative study of steroid concentrations in human adipose tissue and peripheral circulation. *(Tin Chim Acta* 1982; 126: 135,
43. Longee.pe C, Kalo T, liorton R. Conversion of blood androgens to estrogens in normal adult men and women. *J Clin Invest* 1969; 48: 2191.
44. Mori N. Female ot'stity in life cycle. *Nippon Sanka Fujitika Gakkai Zasshi* 1989; 41: S052.
45. Eeher T, iFilmy I. Dehydroepiandrosterone and dehydroandrosterone sulfate dynamics in obesity. *J Biochem* 1975; 53: 215.
46. Wajchenberg BL, Marcondes JA, Mather MB, Achando SS, Gentiak OA, Kirsclmer MA. Free testosterone levels during the menstrual cycle in obese versus normal women. *Fertil Steril* 1989; 51: 535.
47. Kopelman PG, White N, Pilkington TRE, Jeffealc SI.. The effect of weight loss on steroid secretion and binding in massively obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981; 14: 113.
48. Kim MH, Friedman CI, Barrows II, Rosenfield RL. Serum androgen concentrations in the massively obese reproductive women; the response to weight loss. *Trends Am Gynecol Obstet Soc* 1982, 1: 26.
49. Pasqitah R, Antenncci D, Casimirri F. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 173.
50. Schultz AL, Kerlow A, Ulstrom RA. Effect of starvation on adrenal cortical function in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 1253.
51. Zhang VW, Stent B, Rebar RW. Endocrine comparison of obese menstruating and amenorrheic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1077.
52. Hosseinian AN, Kim Mil, Rosenfield RL. Obesity and oligomenorrhea are associated with hyperandrogenism independent of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 42: 765.
53. Galvac-Telcs A, Graves L, Burke CW. Free Cortisol in obesity; Effect of fasting. *Acta Endocrinol* 1976; 81: 321.



54. Genazzani AR, Pintor C, Corda R. Plasma levels of gonadotropins, prolactin, thyroxine, and adrenal and gonadal steroids in obese prepubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 974.
55. Strain GW, Ziunoff B, Strain JJ. Cortisol production in obesity. *Melalixilism* 1980; 29: 980.
56. Komindr S, Kurtz BR, Stevens MD. Relative sensitivity and responsiveness of serum Cortisol and two adrenal androgens to alpha-adrenocorticotropin- (1-24) in normal and obese, non-hirsute, eumenorrheic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:860.
57. Simkin V. Urinary 17-ketosteroid and 17-ketogenic steroid excretion in obese patients. *N Engl J Med* 1961; 264: 974.
58. Hendriks A, Menlepas E, Heyns W, De Moor P. A comparative study of the urinary excretion of glucocorticoids in 11-deoxy-ketosteroids in a group of obese women. *Ann Endocrinol (Paris)*. 1974; 35: 508.
59. Lobo RA, Goebelsmann TJ, Brenner PF, Mishell DR, Jr. The effects of estrogen on adrenal androgens in oophorectomized women. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 471.
60. Rogers J, Mitchell GW Jr, Rogers J. The relation of obesity to menstrual disturbances. *N Engl J Med* 1952; 247: 53.
61. Mitchell GW Jr, Rogers J. The influence of weight reduction on amenorrhea in obese women. *N Engl J Med* 1953; 249: 835.
62. Kusakari M, Takahashi K, Yoshino K, Kitao M. Relationship between the delayed-reaction type of LH-RH test and obesity in sterile women with ovulatory disturbances; a preliminary report. *Int J Fertil* 1990; 35 (1): 14.
63. Nestler JE, Cloric JN, Blackard WO. The central role of obesity (hyperinsulinemia) in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1095.
64. Taylor SI, Dons RE, Lemander E, Roth J, Görden P. Insulin resistance associated with androgen excess in women with autoantibodies to the insulin receptor. *Ann Intern Med* 1982; 97: 851.
65. Diamond MP, Wentz AC, Cherrington AD. Alterations in carbohydrate metabolism as they apply to reproductive endocrinology. *Fertil Steril* 1988; 50: 387.
66. Hartz AJ, Rimpley DC, Rimm AA. The association of girth measurements with disease in 32856 women. *Am J Epidemiol* 1984; 119:71.
67. Triclioponlos D, Polyclironopoulou A, Brown J, Mac Mahon R. Obesity, serum cholesterol, and estrogens in premenopausal women. *Oncology* 1983; 40: 227.
68. Davidson BJ, Gamhane JC, Lalgasse I.D. Free estradiol in postmenopausal women without endometrial cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 404.
69. Longcope C, Baker R, Johnston CC Jr. Androgen and estrogen metabolism: relationship to obesity. *Metabolism* 1986;35:235.
70. Cleland Wil, Mendelson CR, Simpson ER. Aromatase activity of membrane fractions of human adipose tissue, stromal cells and adipocytes. *Endocrinology* 1983; 113: 2135.
71. Hemsell DL, Grodin JM, Brenner PF, Süteri PK, MacDonald PC. Plasma precursors of estrogen. H. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 476.
72. Cleland WH, Mendelson CR, Simpson ER. Effects of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 174.
73. Roucari DAK, Van RFA. Promotion of human adipocyte precursor replication by 17-beta-estradiol in culture. *J Clin Invest* 1977; 62: 503.
74. de Waard F, Poortman J, de Pedro-Alvarez Ferrero M, Baandersvan Halewis EA. Weight reduction and oestrogen excretion in obese post-menopausal women. *Matritas* 1982;4:155.
75. Wynder V.L., Escher G.C, Mantel N. Epidemiological investigation of cancer of the endometrium. *Cancer* 1966; 19: 489.
76. Elwood JM, Cole P, Rollman KJ, Kaplan SD. Epidemiology of endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1977, 59: 1055.
77. Staszewski J. Breast cancer and body build. *Prev Med* 1977; 6:410.
78. Beer AF, Billingham RE. Adipose tissue, a neglected factor in etiology of breast cancer? *Lancet* 1978; 2: 296.
79. Partridge WM, Miens LJ, Fennar AM, Davidson BJ, Jttdd HE. Effects of human serum on transport of testosterone and estradiol into rat brain. *Am J Physiol* 1980; 239: E103.
80. Clximard P, Venihes G, Antissier N. Serum concentrations of total T4, T3, reverse T3, and free T4, T3 in moderately obese patients. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39C: 371.
81. Strata A, Ugullotti G, Conlini C. Thyroid and obesity: Survey of some function tests in a large obese population. *Int J Obes* 1978; 2: 333.
82. Benoit FL, Dnrrance FY. Radiothyroxine turnover in obesity. *Am J Med Sci* 1965; 249: 647.
83. Nicoloff JT, Drenick EJ. Altered peripheral thyroxine metabolism in severe obesity. *Clin Res* 1966; 14: 148.
84. Genazzani AR, Facchinetti F, Petraglia F. Hyperandrogenemia in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:36.
85. Garrison RJ, Wilson PW, Castelli WP. Obesity and lipoprotein cholesterol in the Framingham offspring study. *Melalixilism* 1980; 29: 1053.