

ΤΟΜΟΣ 15, ΤΕΥΧΟΣ 1
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ – ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ – ΜΑΡΤΙΟΣ 2010

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΕΠΙΣΗΜΗ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΒΟΡΕΙΟΥ ΕΛΛΑΔΟΣ

VOLUME 15, NUMBER 1
JANUARY – FEBRUARY – MARCH 2010

ISSN 1108-5002

SURGICAL CHRONICLES

OFFICIAL EDITION OF THE SURGICAL SOCIETY
OF NORTHERN GREECE



<http://www.surgchronicles.gr>

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica, Scopus

Η επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής στα επίπεδα των ορμονών του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης (πρόδρομη μελέτη)

Α. Μαρίνης, Γ. Παπαδημητρίου, Κ. Βάρδας, Β. Κομεσίδου, Α. Παπακωνσταντίνου

Α' Χειρουργική Κλινική, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Περίληψη. Η παθοφυσιολογική συσχέτιση των ορμονών του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης και της απώλειας βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Σκοπός της εργασίας είναι να παρουσιαστεί η επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής στα επίπεδα των ορμονών της υπόφυσης. Μελετήθηκαν 45 παχύσαρκοι ασθενείς (21 άνδρες και 24 γυναίκες), ηλικίας 18-55 ετών και βάρους 117-226 kg με Δείκτη Μάζας Σώματος (Body Mass Index – BMI) 42,4-66,7, που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά με περιοριστικού τύπου επεμβάσεις. Τα επίπεδα της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου (ACTH), της θυλακιοτρόπου (FSH), της θυρεοειδοτρόπου (TSH) και της προλακτίνης (PL) μελετήθηκαν προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά (1^{ος}, 2^{ος}, 3^{ος}, 6^{ος}, 12^{ος} και 24^{ος} μήνες) και αναλύθηκαν στατιστικά. Η ACTH ελαττώθηκε στατιστικά σημαντικά στις γυναίκες (από 33,7 pg/ml προεγχειρητικά στα 23,4 pg/ml τον 1^ο μήνα, $p=0,029$, στα 22,4 pg/ml τον 12^ο μήνα, $p=0,042$ και στα 21,7 pg/ml το 2^ο έτος, $p=0,016$), ενώ στους άνδρες κυμάνθηκε στα ίδια επίπεδα. Η FSH ελαττώθηκε στατιστικά σημαντικά στις γυναίκες (από 6,98 mIU/ml προεγχειρητικά στα 2,75 mIU/ml το 2^ο έτος, $p=0,001$), ενώ στον άνδρα ελαττώθηκε χωρίς, όμως, στατιστικά σημαντική διαφορά. Η TSH κυμάνθηκε πτωτικά σε φυσιολογικές, όμως, τιμές χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά (στον άνδρα από 1,668 mg/dl προεγχειρητικά στα 1,25 mg/dl στους 24 μήνες μετεγχειρητικά και στις γυναίκες από 1,63 mg/dl στα 1,5 mg/dl). Τέλος, η PL ελαττώθηκε στατιστικά σημαντικά κατά την περίοδο παρακολούθησης (στον άνδρα από 7,73 ng/ml προεγχειρητικά στα 4,2 ng/ml το 2 έτος μετεγχειρητικά, $p=0,015$ και στις γυναίκες από 11 ng/ml στα 6,42 ng/ml, $p=0,007$). Συμπερασματικά, σε όλες τις ορμόνες του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης, πλην της FSH που παρέμεινε σε χαμηλά επίπεδα και στα δύο φύλα, παρατηρήθηκε ελάττωση των τιμών τους μέχρι και δυο έτη μετά από χειρουργική αντιμετώπιση της νοσογόνου παχυσαρκίας.

Marinis A, Papadimitriou G, Vardas C, Komesidou V, Papakonstantinou A. The impact of bariatric surgery on anterior pituitary hormonal levels: a preliminary study. First Department of Surgery, «Evangelismos» General Hospital, Athens, Greece. Surg Chron 2010, 15: 39-43.

The pathophysiological mechanism of the impact of bariatric surgery on the levels of hormones of the anterior pituitary lobe has not yet been elucidated. The aim of this study was to delineate the impact of restrictive bariatric procedures on the levels of anterior pituitary hormones. So, 45 morbidly obese patients (21 men and 24 women, 18-55 years old, and weighing 117-226 kg (Body Mass Index, BMI 42.4-66.7) were studied. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH), follicular stimulating hormone (FSH), thyroid stimulating hormone (TSH) and prolactin (PL) levels in blood were measured preoperatively and postoperatively (1st, 2nd, 3rd, 6th, 12th και 24th months after operation), and were analyzed statistically. ACTH was significantly decreased in women (from 33.7 pg/ml preoperatively to 23.4 pg/ml in the 1st month, $p=0,029$, to 22.4 pg/ml in the 12th month, $p=0,042$ and to 21.7 pg/ml at the end of the second year, $p=0,016$), with a similar trend in men. FSH was significantly decreased in women (6.98 mIU/ml preoperatively to 2.75 mIU/ml at 24 months, $p=0,001$) and men, but in a non significant manner. TSH declined during the observation period within normal range limits (men from 1.668 mg/dl preoperatively to 1.25 mg/dl 24 months postoperatively and women from 1.63 mg/dl to 1.5 mg/dl). PL was also significantly decreased (men 7.73 ng/ml preoperatively to 4.2 ng/ml two years after operation, $p=0,015$ and women 11 ng/ml to 6.42 ng/ml, respectively, $p=0,007$). In conclusion, bariatric surgery influences the levels of all hormones of the anterior pituitary lobe, especially FSH which was unusually low.

Εισαγωγή

Η σχέση της νοσογόνου παχυσαρκίας με τις μεταβολικές διαταραχές, όπως η υπερινσουλιναίμια και η αντοχή στην ινσουλίνη είναι ευρέως γνωστή, όπως είναι επίσης γνωστές σήμερα και οι πολλαπλές ενδοκρινικές διαταραχές που σχετίζονται με αυτήν¹. Οι παχύσαρκοι εκφράζουν μια ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης², η οποία αναστρέφεται μετά από επεμβάσεις βαριατρικής χειρουργικής^{3,4}. Λίγες, όμως, είναι οι μελέτες που έχουν δημοσιευθεί διεθνώς για την επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής στις ορμόνες της υπόφυσης κι αφορούν κυρίως την αυξητική ορμόνη, την λεπτίνη και τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη^{5,6}. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η διερεύνηση της σχέσης απώλειας βάρους με χειρουργική επέμβαση και ορμονών του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης.

Υλικό – Μέθοδος

Την τελευταία 15ετία (1994-2009) μελετήθηκαν προοπτικά 45 ασθενείς που έπασχαν από νοσογόνο παχυσαρκία κι αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά με περιοριστικού τύπου επεμβάσεις στη κλινική μας. Οι ασθενείς αυτοί ήταν 21 άνδρες και 24 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικίας 18-55 ετών, σωματικού βάρους 117-226 kg και Δείκτη

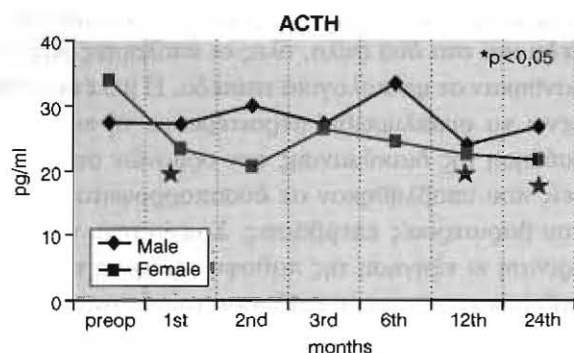
Μάζας Σώματος (Body Mass Index – BMI) 42,4-66,7 kg/m². Τα επίπεδα της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου (ACTH), της θυλακιοτρόπου (FSH), της θυρεοειδοτρόπου (TSH) και της προλακτίνης (PL) μελετήθηκαν προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά (1^{ος}, 2^{ος}, 3^{ος}, 6^{ος}, 12^{ος} και 24^{ος} μήνες). Ως φυσιολογικές τιμές θεωρήθηκαν οι εξής: ACTH 9-52 pg/ml, FSH 5-20 IU/ml (άνδρες και προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες), TSH 0,3-4 mIU/ml και PL 1,39-24,2 ng/ml. Οι μετρήσεις εκφράστηκαν ως μέσες τιμές με τις σταθερές αποκλίσεις τους κι αναλύθηκαν στατιστικά με το λογισμικό πρόγραμμα Minitab (version 14).

Αποτελέσματα

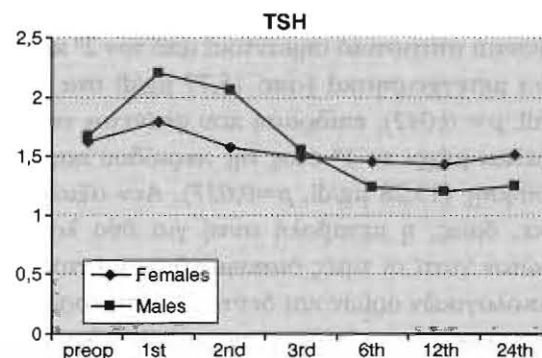
Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται αναλυτικά όλες οι μετρήσεις των ορμονών κατά τα αντίστοιχα διαστήματα παρακολούθησης. Πιο συγκεκριμένα, η ACTH ελαττώθηκε στατιστικά σημαντικά στις γυναίκες (από 33,7 pg/ml προεγχειρητικά στα 23,4 pg/ml τον 1^ο μήνα, $p=0,029$, στα 22,4 pg/ml τον 12^ο μήνα, $p=0,042$ και στα 21,7 pg/ml το 2^ο έτος, $p=0,016$), ενώ στους άνδρες διακυμάνθηκε στα ίδια επίπεδα (Σχ. 1). Η FSH ελαττώθηκε στατιστικά σημαντικά στις γυναίκες (από 6,98 mIU/ml προεγχειρητικά στα 2,75 mIU/ml το 2^ο έτος, $p=0,001$), ενώ στους άνδρες ελαττώθηκε χωρίς, όμως, στατιστικά

Πίνακας 1. Παρουσιάζονται αναλυτικά οι μετρήσεις της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH), της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) και της προλακτίνης (PL). Οι τιμές εκφράζονται ως μέσες τιμές ± σταθερά απόκλισης.

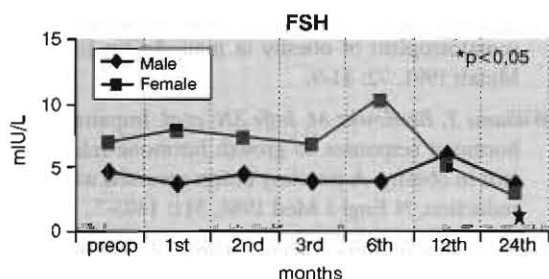
		Προεγχειρητικά		Μετεγχειρητική περίοδος (μήνες)				
			1 ^{ος}	2 ^{ος}	3 ^{ος}	6 ^{ος}	12 ^{ος}	24 ^{ος}
ACTH								
Άνδρες	27,43±20,14	27,22±14,71	30±21,46	27,2±12,97	33,33±23,91	24±8,68	26,75±5,8	
Γυναίκες	33,75±20,95	23,38±12,59	20,6±9,4	26,33±15,31	24,29±18,49	22,44±12,76	21,7±11,47	
FSH								
Άνδρες	4,639±2,537	3,617±1,787	4,467±1,563	3,874±1,416	3,920±0,705	6,08±3,72	3,787±0,826	
Γυναίκες	6,98±8,31	7,91±6,46	7,50±3,31	6,84±6,37	10,44±13,74	5,088±2,249	2,75±0,212	
TSH								
Άνδρες	1,668±0,95	2,198±2,735	2,056±2,7	1,549±0,749	1,235±0,493	1,2±0,3623	1,252±0,360	
Γυναίκες	1,627±0,651	1,791±0,793	1,571±0,801	1,486±0,77	1,459 ± 0,59	1,427±0,568	1,514±0,501	
PL								
Άνδρες	7,73±4,92	8,15±4,91	3,867±0,473	4,52±2,73	4±1,562	8,1±9,36	4,2±1,403	
Γυναίκες	11±8,17	6,34±3,95	6,338±2,42	—	4,122±2,2	9,91±7,32	6,42±2,58	



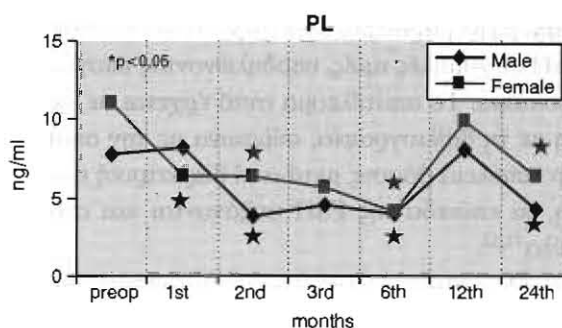
Σχ. 1. Σχηματική παράσταση των μεταβολών των μέσων τιμών της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) κατά τη χρονική περίοδο μελέτης σε άνδρες και γυναίκες.



Σχ. 3. Σχηματική παράσταση των μεταβολών των μέσων τιμών της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) κατά τη χρονική περίοδο μελέτης σε άνδρες και γυναίκες.



Σχ. 2. Σχηματική παράσταση των μεταβολών των μέσων τιμών της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) κατά τη χρονική περίοδο μελέτης σε άνδρες και γυναίκες.



Σχ. 4. Σχηματική παράσταση των μεταβολών των μέσων τιμών της προλακτίνης (PL) κατά τη χρονική περίοδο μελέτης σε άνδρες και γυναίκες.

σημαντική διαφορά (Σχ. 2). Η TSH διακυμάνθηκε πτωτικά σε φυσιολογικές, όμως, τιμές χωρίς στατιστική διαφορά (στους άνδρες από 1,668 mg/dl προεγχειρητικά στα 1,25 mg/dl στους 24 μήνες μετεγχειρητικά και στις γυναίκες από 1,63 mg/dl στα 1,5 mg/dl) (Σχ. 3). Τέλος, η PL ελαττώθηκε στατιστικά σημαντικά κατά τη περίοδο παρακολούθησης (στους άνδρες από 7,73 ng/ml προεγχειρητικά στα 4,2 ng/ml το 2 έτος μετεγχειρητικά, $p=0,015$ και στις γυναίκες από 11 ng/ml στα 6,42 ng/ml, $p=0,007$) (Σχ. 4). Συμπερασματικά, σε όλες τις ορμόνες του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης που μελετήθηκαν (ACTH, FSH, TSH, PL) παρατηρήθηκε ελάττωση των τιμών τους μέχρι και δυο έτη μετά από χειρουργική αντιμετώπιση της νοσογόνου παχυσαρκίας.

Συζήτηση

Οι ορμονικές μεταβολές με την ταχεία απώλεια βάρους μετά από βαριατρικές επεμβάσεις είναι ένα πολυσύνθετο, πολυδιάστατο και ατελώς διευκρινισμένο θέμα. Η εργασία αυτή εστιάστηκε στις μεταβολές των ορμονών του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις περιοριστικού τύπου. Εξετάζοντας την μεταβολή της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) αυτή ελαττώθηκε μετεγχειρητικά κυρίως στις γυναίκες στατιστικά σημαντικά, ενώ στους άνδρες παρέμεινε στα ίδια επίπεδα. Παρόλα αυτά, οι μεταβολές αυτές κυμάνθηκαν εντός των φυσιολογικών τιμών. Μετρήθηκαν επίσης τα επίπεδα

κορτιζόλης αίματος, τα οποία φαίνεται ότι ελαττώνονται στατιστικά σημαντικά από τον 2^ο κιόλας μήνα μετεγχειρητικά (από 15,77 μg/dl στα 12,75 μg/dl, $p = 0,042$), επίδραση που φαίνεται να διατηρείται μέχρι το 1^ο έτος της περιόδου παρακολούθησης (13,28 μg/dl, $p = 0,037$). Δεν αξιολογήθηκε, όμως, η μεταβολή αυτή για δύο λόγους: Πρώτον γιατί οι τιμές διακυμάνθηκαν εντός των φυσιολογικών ορίων και δεύτερον, στη νοσογόνο παχυσαρκία τα επίπεδα της κορτιζόλης δεν αντανακλούν την λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων⁷⁻¹⁰.

Η τιμές της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) παρουσίασαν μείωση στατιστικά σημαντική στις γυναίκες (από 6,98 mIU/ml προεγχειρητικά στα 2,75 mIU/ml το 2^ο έτος, $p = 0,001$), ενώ στους άνδρες μειώθηκαν επίσης, χωρίς, όμως, να παρουσιάσουν στατιστικά σημαντική διαφορά. Και στα δυο φύλα η απώλεια βάρους συνοδεύτηκε από ελάττωση της FSH σε χαμηλές τιμές, υποδηλώνοντας υπογοναδοτροπισμό. Το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε αντίθεση με τη βιβλιογραφία, σύμφωνα με την οποία με την απώλεια βάρους μετά από βαριατρική επέμβαση, τα επίπεδα της FSH αυξάνονται και στα δυο φύλα^{11,12}.

Οι μεταβολές της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) έχουν μελετηθεί σε συνδυασμό με τις ορμόνες T3 και T4¹³. Οι τιμές της TSH ελαττώθηκαν, αλλά κυμάνθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα. Από τις άλλες θυρεοειδικές ορμόνες η T3 σημείωσε στατιστικά σημαντική μείωση τον 1^ο μήνα μετεγχειρητικά (στους άνδρες από 135,6 ng/dl στα 115,25 ng/dl, $p = 0,003$ και στις γυναίκες από 132 ng/dl στα 103,8 ng/dl, $p < 0,001$), παραμένοντας στις ίδιες τιμές και χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μέχρι και 2 έτη μετά την εγχείρηση. Η T4 ελαττώθηκε στατιστικά σημαντικά στο διάστημα παρακολούθησης (στους άνδρες από 9,47 mIU/ml προεγχειρητικά στα 8,46 mIU/ml 24 μήνες μετεγχειρητικά, $p < 0,001$ και στις γυναίκες από 9,3 mIU/ml στα 8,42 mIU/ml, $p = 0,03$). Τέλος, οι τιμές της προλακτίνης παρουσίασαν μείωση στατιστικά σημαντικά κατά τη περίοδο παρακολούθησης και στα δύο φύλα, μέσα στα πλαίσια όμως των φυσιολογικών τιμών.

Συμπερασματικά, σε όλες τις ορμόνες του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης που μελετήθηκαν (ACTH, FSH, TSH, PL) παρατηρήθηκε ελάττωση των τιμών τους μέχρι και δυο έτη μετά από χειρουργική αντιμετώπιση της νοσογόνου παχυσαρ-

κίας. Πλην της FSH, που παρέμεινε σε χαμηλά επίπεδα και στα δυο φύλα, όλες οι υπόλοιπες διακυμάνθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα. Η μελέτη αυτή μένει να συμπληρωθεί περαιτέρω με τη παρακολούθηση της διακύμανσης των ορμονών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε δυσαπορροφητικού τύπου βαριατρικές επεμβάσεις. Σαφέστατα, η διενκρίση κι εξήγηση της παθοφυσιολογίας των μεταβολών αυτών και η επίδρασή τους στον ασθενή με νοσογόνο παχυσαρκία που υποβάλλεται σε βαριατρικές επεμβάσεις χρήζουν περαιτέρω ανάλυσης και μελέτης.

Βιβλιογραφία

1. Kokkoris P, Pi-Sunyer FX. Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003, 32: 895-914.
2. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KK, Waters MJ, Johnson ML, Lizarralde G. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hypsomatotropism of obesity in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 72: 51-9.
3. Williams T, Berelowitz M, Joffe SN, et al. Impaired growth hormone responses to growth hormone-releasing factor in obesity. A pituitary defect reversed with weight reduction. *N Engl J Med* 1984, 311: 1403-7.
4. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000, 143: 293-311.
5. Alagna S, Cossu ML, Masala A, et al. Evaluation of serum leptin levels and thyroid function in morbidly obese patients treated with bariatric surgery. *Eat Weight Disord* 2003, 8: 95-9.
6. De Marinis L, Bianchi A, Mancini A, et al. Growth hormone secretion and leptin in morbid obesity before and after biliopancreatic diversion: relationship with insulin and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 174-80.
7. le Roux CW, Sivakumaran S, Alaghband-Zadeh J, Dhillon W, Kong WM, Wheeler MJ. Free cortisol index as a surrogate marker for serum free cortisol. *Ann Clin Biochem* 2002, 39: 406-8.
8. Andrew R, Phillips DI, Walker BR. Obesity and gender influence cortisol secretion and metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 1806-9.
9. Rask E, Olsson T, Soderberg S, Andrew R, Livingstone DE, Johnson O, Walker BR. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 1418-21.
10. Reynolds RM, Walker BR, Syddall HE, Andrew R, Wood PJ, Whorwood CB, Phillips DI. Altered control of cortisol secretion in adult men with low birth weight and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 245-50.

11. *Strain GW, Zumoff B, Kream J, et al.* Mild hypogonadotropic hypogonadism in obese men. *Metabolism* 1982, 31: 871-5.
12. *Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Syrigos K, Zbar A, Makri GG, Alexiou D.* Sex hormone changes in morbidly obese patients after vertical banded gastroplasty. *Eur Surg Res.* 1998, 30: 43-7.
13. *Μαρίνης Α, Βάρδας Κ, Παπαδημητρίου Γ, Χρήστου Χ, Παπακωνσταντίνου Α.* Η επίδραση της χειρουργικής αντιμετώπισης της νοσογόνου παχυσαρκίας στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών. 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παχυσαρκίας, 12-13 Ιουνίου 2009, Αθήνα.

Όροι ευρετηρίου:

Βαριατρική χειρουργική
TSH – FSH – ACTH
Προλακτίνη

Key Words:

Bariatric surgery
TSH – FSH – ACTH
Prolactin