УДК 616 – 156.52: 616 – 053.7/.84

ВПЛИВ ОЖИРІННЯ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЖІНОК (огляд літератури)

Литвиненко К.О.

Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця, Київ, Україна

Ключові слова: *ожиріння, репродуктивна функція, інсулінорезистентність, лептин, яєчники, ендометрій, молочні залози, вагітність.*

Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), за останні роки зростання частоти ожиріння набуває масштабів епідемії. Кожен четвертий житель планети має надлишкову масу тіла або ожиріння, і згідно прогнозів ВООЗ до 2025 року в світі буде нараховуватись більш як 300 мільйонів людей з діагнозом "ожиріння" [1, 2]. Популяційна частота ожиріння у дітей є мінімальною – біля 10%, в підлітковому віці вона коливається в межах від 15 до 20%, у жінок старших 20 років сягає 35-45%, і у двічі зростає у віці від 30 до 39 років [3, 4].

Співвідношення жирової та м'язової маси, є факторами, що значно впливають на інтегральні показники здоров'я. Воно характеризується прогресуючим перебігом, наявністю ускладнень (ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, порушення репродуктивної функції, онкологічних захворювань) [5, 6].

В медицині прийнято визначати надлишок жирової тканини в організмі людини виходячи з індексу маси тіла (ІМТ) – відношення маси тіла, вираженої в кілограмах до квадрату росту в метрах. ІМТ від 27 до 29,9 кг/м^2 розцінюється як надлишкова вага, а від 30 кг/м^2 – як ожиріння [7]. ВООЗ (1997) пропонує класифікацію ожиріння у відповідності з ІМТ (таблиця1). В нормі, у жінок середня маса жирової тканини складає 25-30% від загальної маси тіла, що значно перевищує відповідний показник у чоловіків – 15-20%. Однак, вагоме клінічне значення має не тільки ступінь виразності ожиріння, а й розподіл жирової тканини. Відомо, що у випадках розподілу основної маси жирової тканини на тулубі та в черевній порожнині (абдомінальне ожиріння) значно зростає вірогідність виникнення хвороб пов'язаних з надлишковою масою тіла. Достатньо точним критерієм, що відображає саме розподіл жирової тканини в організмі є показник співвідношення окружності талії до окружності стегон, який у жінок, за наявності абдомінального типу ожиріння, перевищує 0,85 [8, 9].

Відомо, що жирова тканина виконує не тільки фізіологічні функції, направлені на збереження енергії, регуляцію теплообміну та захист, але й являється своєрідною ендокринною залозою. Вона є важливою ланкою в метаболізмі статевих стероїдів та впливає на функцію репродуктивної системи. Будучи мішенню координованої регуляції різних гормонів та симпатичної нервової системи, самі жирові клітини секретують ряд біологічно активних протеїнів (адипоцитокінів), котрі діють як гормони. Адипоцитокіни відіграють певну роль у функціонуванні підшлункової залози, метаболізму глюкози та жирів, модуляції чутливості тканин до інсуліну, регуляції енергетичного балансу, імунологічній відповіді організму та стані кровоносних судин [10, 11].

Жирова тканина може розглядатись як ендокринний орган, однією з функцій якої є синтез та метаболізм статевих гормонів. Порушення цих процесів обумовлює високу частоту виникнення патологічних змін репродуктивної системи у жінок з надлишковою масою тіла [12]. Ожиріння супроводжуються зниженням чутливості тканин до інсуліну та гіперінсулінемію. Більш високий рівень інсулінорезистентності при абдомінальному ожирінні пов'язаний з підвищеною чутливістю жирових клітин до ліполітичної дії катехоламінів та меншою чутливістю до ліполітичної дії інсуліну, призводить до підвищення в крові рівнів тригліцеридів та неестерифікованих жирних кислот, що є одним з пускових механізмів розвитку метаболічного синдрому – симптомокомплексу поєднаних патологічних станів (інсулінорезистентності, ожиріння, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії) [13, 14].

Таблиця 1

Класифікація надлишкової маси тіла в залежності від ІМТ (ВООЗ, 1997)

Маса тіла	ІМТ	Ризик супутніх захворювань
Недостатня маса тіла	< 18,5	Низький ризик
Нормальна маса тіла	18.5 – 24,9	Середній
Надлишкова маса тіла	25,0 – 29,9	Збільшений
Ожиріння I ступеня	30,0 – 34,9	Високий
Ожиріння II ступеня	35,0 – 39,9	Дуже високий
Ожиріння III ступеня (морбідне)	≥40,0	Надмірно високий

Одним з основних гормонів жирової тканини є лептин (leptos – "тонкий, слабкий") – білок, котрий містить 167 амінокислот та відноситься до ряду цитокінів (сигнальних білків). Механізм його дії полягає у передачі в гіпоталамус інформації про масу тіла, жировий обмін. Рівень лептина в плазмі крові є прямо пропорційним масі жирової тканини в організмі. В фізіологічних умовах лептин гальмує синтез інсуліну, а інсулін, відповідно, стимулює продукцію лептина. Порушення функції лептина призводить до зростання продукції інсуліна підшлунковою залозою. При цьому виникає інсулінорезистентність, яка характеризується зниженням чутливості тканин до інсуліну. Збільшення маси жирової тканини поза нормою на 20% та більше призводить до порушень функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Надлишок лептина може негативно впливати на продукцію гонадотропінів, в результаті чого пригнічується дозрівання домінантного фолікула в яєчниках та блокується овуляція [15, 16, 17].

У жінок з ожирінням найбільш часто зустрічається гіперандрогенна дисфункція яєчників непухлинного генезу – синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), морфологічними ознаками якого є потовщення білочної оболонки, склероз тканини яєчника та відсутність жовтих тіл [18]. Наявність в організмі певної кількості чоловічих статевих гормонів – андрогенів (тестостерону, андростендіону) є біологічно необхідним, оскільки вони є незамінним субстратом синтезу жіночих статевих гормонів – естрогенів. Андрогени стимулюють еритропоез, білковий анаболізм, секрецію шкірного жиру, ріс волосся на певних ділянках поверхні тіла, активують лібідо. В той же час, абсолютний чи відносний надлишок андрогенів, а також підвищена до них чутливість органів-мішеней можуть призводити до виникнення різноманітних патологічних змін в організмі жінки. На сучасному етапі виникло нове клініко-патогенетичне обґрунтування СПКЯ як глобальної проблеми соматичного здоров'я – ендокринно-метаболічного статусу, серцево-судинного та онкологічного ризику. Домінуючими клінічними симптомами при гіперандрогенії є порушення менструального циклу за типом оліго- та опсоменореї, рідше – вторинна аменорея та ациклічні маткові кровотечі [19, 20].

Про тісний взаємозв'язок кількості жирової тканини та функціонування репродуктивної системи свідчить той факт, що критичним фактором, котрий регулює статевий розвиток є маса тіла. У дівчаток з надмірною вагою тіла спостерігається більш раннє менархе та існує ризик передчасного статевого дозрівання [21].

При досягненні критичної маси тіла, а особливо за умови перевищення її індивідуальної норми, в печінці, жировій тканині та адипоцитах підвищується периферійна конверсія андрогенів в естрогени, передусім в естрон. Підвищений рівень естрогенів призводить до гіперсенсибілізації аденогіпофіза до люліберину (агоніста гонадотропін-рилізинг гормона) і як наслідок – підвищення амплітуди та частоти його секреції, що реалізується у збільшення продукції аденогіпофізом лютеінізуючого гормону (ЛГ), відносній недостатності фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), порушується взаємовідношення ФСГ/ЛГ [22, 23].

Таким чином, у відповідь на підвищену продукцію інсуліну, в організмі жінки виникає певний ряд патологічних змін, а саме: секреція андрогенів тека-клітинами яєчників; надмірний розвиток базальний клітин шкіри (acanthosis nigricans); посиленні судинно-ендотеліальної активності; зміна метаболізму ліпідів в печінці та на периферії [22].

Поступлення естрогенів з екстрагландулярних джерел, а саме з надлишкової жирової тканини, порушення циклічності та співвідношення гонадотропних гормонів гіпофіза підтримує ановуляцію. Хронічна стимуляція яєчників ЛГ викликає гіперплазію внутрішньої теки фолікулів, що супроводжується підвищеною продукцією андрогенів. Їх підвищена внутрішньо яєчникова концентрація призводить до прискорення атрезії фолікулів та потовщення капсули яєчників. Кістозна атрезія оваріальних фолікулів перебігає на фоні атрезії гранульози, пов'язаною зі зниженною ефективністю впливу ФСГ [22, 23].

Провідну роль в патогенезі оваріальної гіперандрогенії відіграє інсулінорезистентність, що має місце майже у третини пацієнток з СПКЯ. Підвищений рівень інсуліну або інсуліноподібних факторів росту корелюють з ЛГ та стимулюють функціональну активність тека-клітин яєчників. Поряд з ростом гіперінсулінемії відмічається збільшення вмісту таких контр- інсулярних гормонів – глюкагону, тиреотропного гормону та пролактину [24, 25].

Ендокринно-метаболічні зрушення в організмі жінки продовжують залишатись об'єктом пристальної уваги дослідників різних спеціальностей в зв'язку з його вираженим впливом на якість життя пацієнток у всі вікові періоди. Довготривале ожиріння є однією з основних причин розвитку захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, онкологічної патології [26]. При цьому збільшується рівень естрогенів в периферійній кров і за рахунок їх посиленого синтезу в жировій тканині шляхом ароматизація циркулюючих в крові андрогенів за допомогою яєчникових ароматаз [22].

Ожиріння супроводжується зниженням біосинтезу неактивних метаболітів 17в-естрадіола (2-гідроксиестрогенів) та підвищеною продукцією агресивних метаболітів (16-гідроксиестрогенів), що є обтяжуючим фактором ризику піперпроліферативних процесів репродуктивної системи жінки: високим ризиком розвитку гіперплазії та рака ендометрія, пухлин шийки матки, яєчників, молочних залоз [22, 23].

Частота ендокринної безплідності у жінок з ожирінням складає близько 35% в порівнянні з 19% у жінок з нормальною масою тіла. На фоні гіперестрогенії та прогестерондефіцитного стану подовжується час проліферацій ендометрія, що призводить до розвитку його гіперплазії та клінічно проявляється дисфункціональними матковими кровотечами у 50-60% випадків [25].

Інсулінорезистентність, гіперінсулінемія та гіперестеронемія є факторами ризику розвитку дисгормональних захворювань та раку молочних залоз за рахунок підвищення рівнів інсуліноподібних факторів росту, що супроводжується стимуляцією процесів клітинної проліферації. Для жінок з проявами метаболічного синдрому характерна менопаузальний тип будови молочних залоз та виражений фіброз залозистої тканини вже в репродуктивному віці [24, 25].

Надлишкова маса тіла та ожиріння негативно впливають і на генеративну функцію. Значно зростає частота невиношування вагітності, що обумовлено наявністю як яєчникової гіперандрогенії, так і гіперінсулінемії. Ожиріння збільшує не тільки кількість ранніх втрат вагітності – 25–37%, а й передчасних пологів – біля 30% випадків. У жінок з ожирінням та СПКЯ частота невиношування вагітності сягає 40–50%. Ожиріння також може сприяти і переношуванню вагітності – важкому ускладненню як для матері, так і для плода [27, 28].

За фізіологічного перебігу вагітності, в зв'язку з діабетогенним впливом плацентарних гормонів та прогестерону, виникають порушення дії інсуліну з розвитком інсулінорезистентності. Ожиріння, інсулінорезистентність є вагомим факторами ризику гестаційного діабету (діабету вагітних) [29].

Під час вагітності у жінок з надмірною масою тіла та ожирінням відмічають наявність виражених гемодинамічних порушень: гіперкоагуляція, гіпертонія, порушення серцевої діяльності. Ожиріння є незалежним фактором ризику виникнення фетоплацентарної дисфункції, прееклампсії [27, 28].

Надмірна маса тіла та ожиріння не тільки значно підвищують ризик патологічного перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, а й збільшують частоту народження дітей з різноманітними патологічними відхиленнями (фетопатії, пологовий травматизм, геморагічний синдром), що призводить до зростання перинатальної захворюваності та смертності [27-30].

Отже, актуальність проблеми ожиріння визначається значною частотою захворювання, неухильною тенденцією до його збільшення та негативним впливом на репродуктивне здоров'я жінки. Ожиріння супроводжується розвитком патології репродуктивної системи (порушення менструального циклу, безплідність, патологічні зміни в ендометрії, яєчниках), дисгормональних захворювань молочних залоз, та є вагомим фактором ризику патологічного перебігу вагітності та пологів, негативно впливає на здоров'я матері і дитини.

Рецензент: д. мед. н., професор П. М. Боднар

ЛІТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г.Г., Романцова Е.И. Ожирение. М. 2004, с. 67–71.

2. Graves BW. The obesity epidemic: scope of the problem and management strategies.// J. Midwifery Womens Health. – 2010 – Vol. № 55(6) – p. 568-78.

3. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. // М., 2004 – 240 с.

4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. // М., 2004. – С. 43-55.

5. Blake KB, Shankar A, Madhavan S, Ducatman A. Associations among cardiometabolic risk factor clustering, weight status, and cardiovascular disease in an appalachian population. // J. Clin. Hypertens. – 2010 – Vol. 12(12) – p. 964-72.

6. Ендокринологія. //Підручник. За редакцією проф.П.М. Боднара.- Вінниця: Нова Книга, 2010. – 464 стор.

7. Gavin AR, Simon GE The association between obesity, depression, and educational attainment in women: the mediating role of body image dissatisfaction. //J. Psychosom. Res. – 2010 – Vol. 69(6) – p. 573-81

8. Гинзбург Н.Н., Козупица Г.С. Значение распределения жира при ожирении // Проблемы эндокринологии. – 1996. – Т. 42. – № 6 – С. 30-3

9. Smith PD, O'Halloran P, Hahn DL, Grasmick M, Radant L.И Screening for obesity: clinical tools in evolution, a WREN study. //WMJ. – 2010 – Vol. 109(5) – p. 274-278.

10. Panidis D, Tziomalos K, Koiou E, Kandaraki EA The effects of obesity and polycystic ovary syndrome on serum lipocalin-2 levels: a cross-sectional study. // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2010 – Vol. 9 – p.151-156

11. Payer J, Jackuliak P, Nagyova M. Obesity and a risk of carcinoma. //Vnitr. Lek. – 2010 – Vol. 56(10) – p. 1082-1087.

12. Серов В.Н., Прилепская В.Н, Пшеничникова Т.Я. // Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. – М., 1995. – С. 95-101.

13. Zivanovic D, Sipetic S, Stamenkovic-Radak M, Milasin J.Potential risk factors for developing diabetes mellitus type 2. // Med. Pregl. – 2010 – Vol. 63(3-4) – p. 231- 236.

14. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. //Профилактика и лечение. – М., 2002. – С. 23-25.

15. Eray E, Sari F, Ozdem S, Sari R. Relationship between Thyroid Volume and Iodine, Leptin, and Adiponectin in Obese Women before and after Weight Loss. //Med. Princ. Pract. – 2011 – Vol. 20(1) – p.43-46.

16. Price TO, Farr SA, Yi X, Vinogradov S, Batrakova E, Banks WA, Transport across the blood-brain barrier of pluronic leptin. //J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2010 – Vol. 333(1) – p.253-263.

17. Stahl M, Evans J, Stark A PS3-12: Obesity and Risk of Proliferative Hyperplastic Lesions. // Clin. Med. Res. – 2010 – Vol. 8(3-4) – p.195-199

18. Манухин И.?Б., Тумилович Л.?Г., Геворкян М.?А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. // М.: ГЕОТАРМЕДИА. – 2006. – 326с.

19. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. //Fertil. Steril. – 2002 – Vol. 77 – p.919–927.

20. Heinrich K, Maddock J. PS1-03: Health Behaviors in Adults with Risk Factors for Cardiovascular Disease. // Clin. Med. Res. – 2010 – Vol. 8(3-4) – 203-209

21. Shcherbakova MIu, Poriagina GI, Kovaleva EA. Obesity in childhood. //Eksp. Klin. Gastroenterol. – 2010 – Vol. 7 – 74-83.

22. Ramlau-Hansen C.H., Thulstrup A.M., Nohr E.A. et al. Subfecundity in overweight and obese couples. //Hum. Reprod. – 2007 – Vol. 22 – p.1634 – 1639.

23. Al-Azemi M., Omu F.E., Omu A.E. The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome. //Arch. Gynec. Obstet. – 2004 – Vol. 71 – p. 205-211.

24. Balen A.H., Platteau P., Andersen A.N. et al. The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility. //BJOG – 2006 – Vol. 113 – p.1189-1195.

25. Feldstein A, Perrin N, Rosales A, Schneider J PS3-13: Patient Barriers to Mammography Identified During a Mammogram Reminder System. //Clin. Med. Res. – 2010 – Vol. 8(3-4) – p.195-199.

26. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Минкина Г.Н., Студеная Л. Б. Метаболические нарушения у женщин с СПКЯ (обзор литературы). // Проблемы репродукции.- 1999. – № 4. С. 7-12.

27. Metwally M., Ong K.J., Ledger W.L. et al. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. //Fertil. Steril. – 2008 – Vol. 90 – p. 714-718.

28. Catalano P.M. Management of obesity in pregnancy. // Obstet. Gynec. – 2007 – Vol. 109 – p. 419 – 224.

29. Hedderson M.M., Williams M.A., Holt V.L. et al. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. //Am. J. Obstet. Gynec. – 2008 – Vol. 198 – p. 409-415.

30. Chen A., Feresu S.A., Fernandez C. et al. Maternal obesity and the risk of infant death in the United States. // Epidemiology – 2009 – Vol. 20 – p. 74-79.

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕНЩИН (обзор литературы)

Литвиненко Е.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Резюме. В статье рассматривается ожирение в аспекте развития патологии репродуктивной системы (нарушений менструального цикла, бесплодия, гиперплазии эндометрия, СПКЯ), дисгормональных заболеваний молочных желез, а также патологического течения беременности и родов.

Ключевые слова: ожирение, репродуктивная функция, инсулинорезистентность, лептин, яичник, эндометрий, молочная железа. Беременность.

EFFECT OF OBESITY ON FEMALE REPRODUCTIVE FUNCTION (literary review)

Lytvynenko K. O.

National O.O.Bohomolets Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. Main aspects of obesity effect on development of female reproduction function pathology (violation of menstrual cycle, sterility, hyperplasia of endometrium, PCOS), hormonal imbalance mammary diseases and pathological course of pregnancy and delivery are review in this article.

Key words: obesity, reproductive function, insulin-resistance, leptin, ovary, endometrium, mammary, pregnancy.