

РЕПРОДУКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ОЖИРЕНИЕ

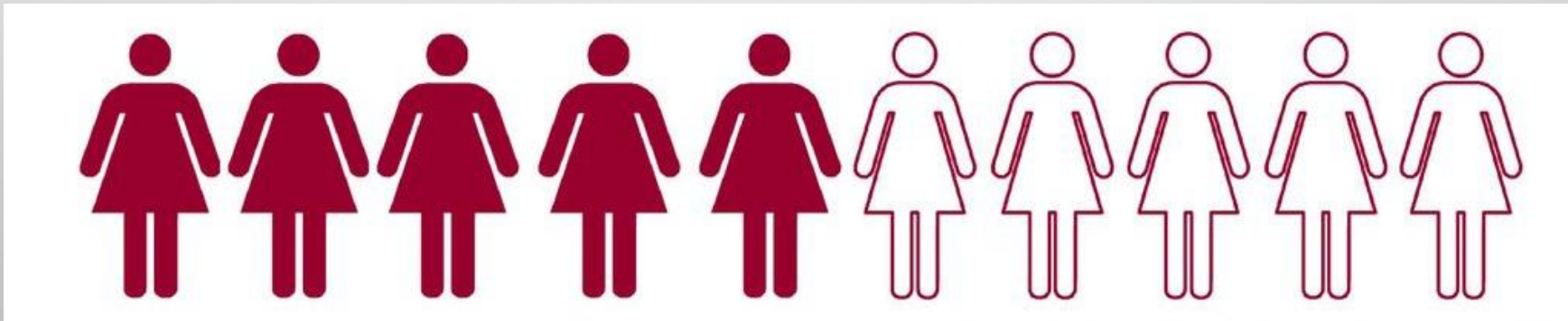
ДОЦЕНТ КАФЕДРЫ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ БГМУ,
К.М.Н. ПАВЛЮКОВА С.А.

ДОЦЕНТ КАФЕДРЫ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ БГМУ,
К.М.Н. КИРИЛЛОВА Е.Н.

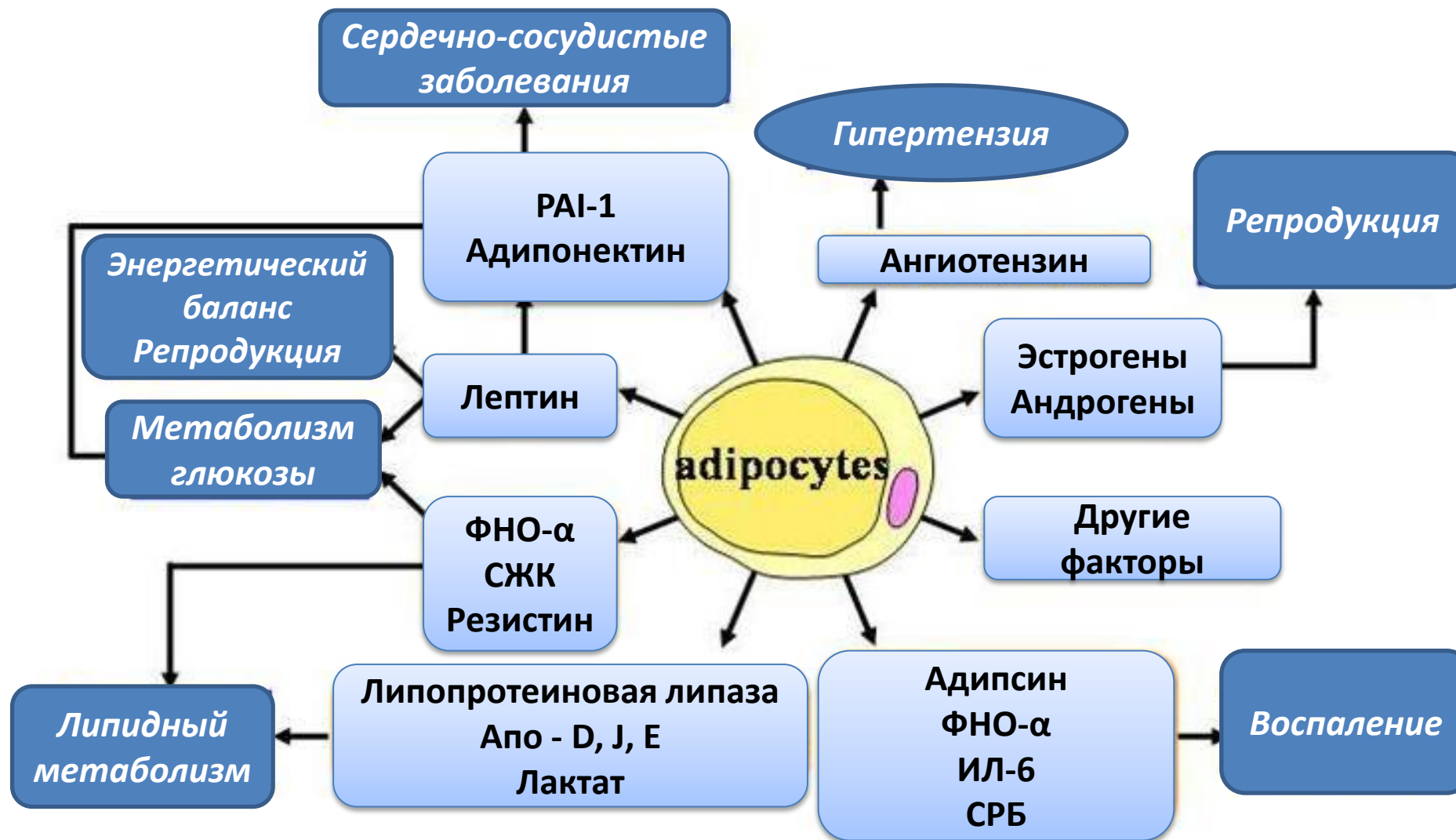
МИНСК, РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

- Ожирение – пандемия XXI века
- 13% мировой популяции имеют ожирение (WHO 2019)
- До 57,8% женщин репродуктивного возраста имеют избыточную массу тела или ожирение (ВОЗ, 2019)
- Частота репродуктивных нарушений и бесплодия значительно выше, чем в общей популяции



Жировая ткань – эндокринный орган



РИСКИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА У ЖЕНЩИН

- *Нарушение становления менструальной функции в пубертате*
- *Нарушения менструального цикла*
- *Нарушения овуляции*
- *СПКЯ*
- *Гестационный диабет, преэклампсия*
- *Спонтанные выкидыши*
- *Гормонозависимые опухоли*

- *Остеоартроз*
- *Сердечно-сосудистые заболевания*
- *Жировая дистрофия печени*
- *Варикозное расширение вен*
- *Дислипидемия*
- *Артериальная гипертензия*
- *Депрессия*

РЕПРОДУКТИВНЫЕ, ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ И КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РИСКИ УСУГУБЛЯЮТСЯ В ТЕЧЕНИЕ ЖИЗНИ



ОЖИРЕНИЕ И СПКЯ

**Нарушения
менструального
цикла**

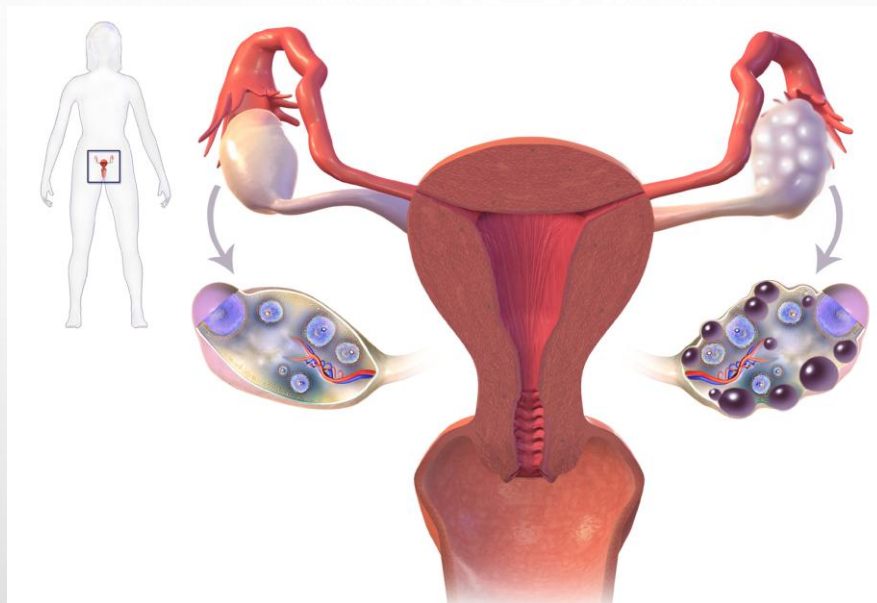
Бесплодие

Гирсутизм и акне

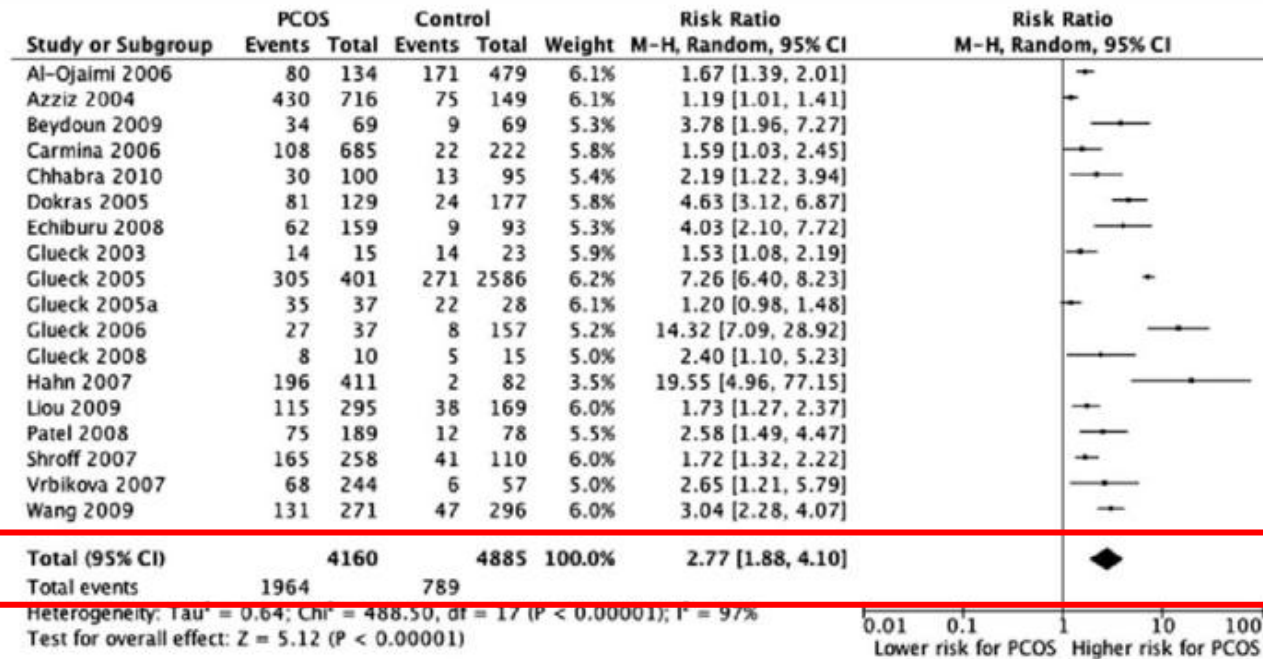
Избыточная масса тела

Негроидный акантоз

**Поликистозная
трансформация
яичников**



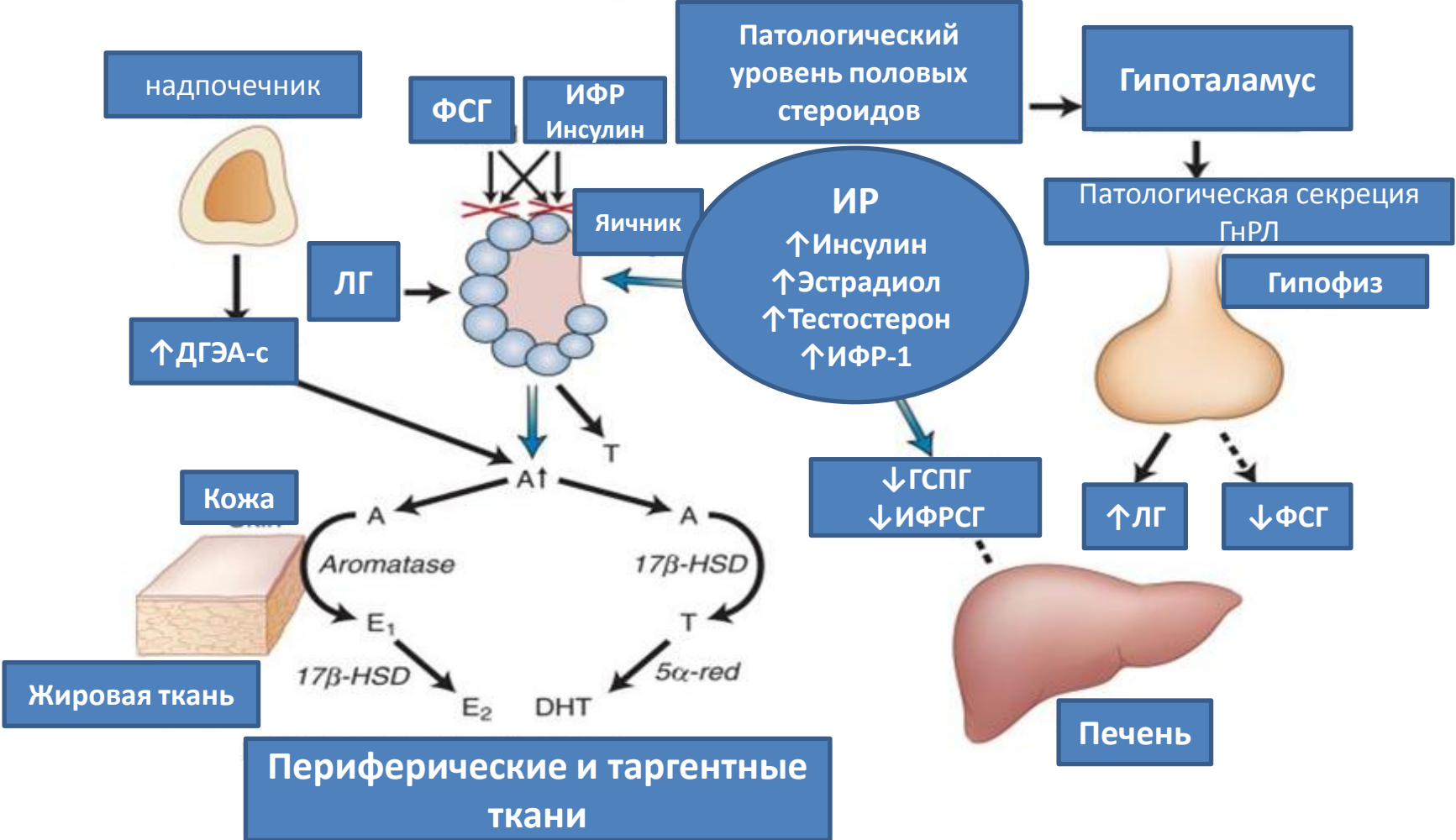
ВЫСОКИЙ РИСК СПКЯ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ



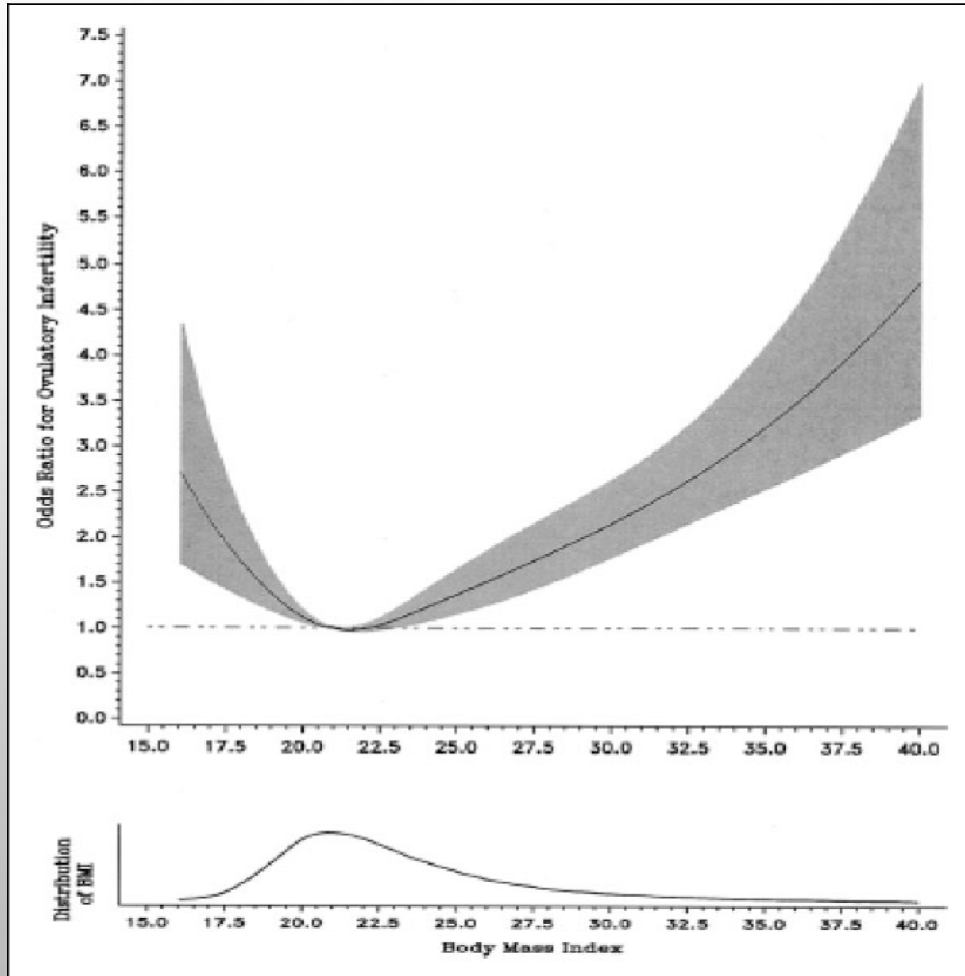
Мета-анализ
 распространенности
 ожирения у женщин с и без
 СПКЯ
 СПКЯ 1964
 Контроль 798
 Превазирование ожирения
 у пациенток с СПКЯ
 статистически значимо
 (OR, 2.77; 95% CI, 1.88–4.10; P
 менее 0.00001).



Патогенетические механизмы взаимосвязи ожирения и СПКЯ



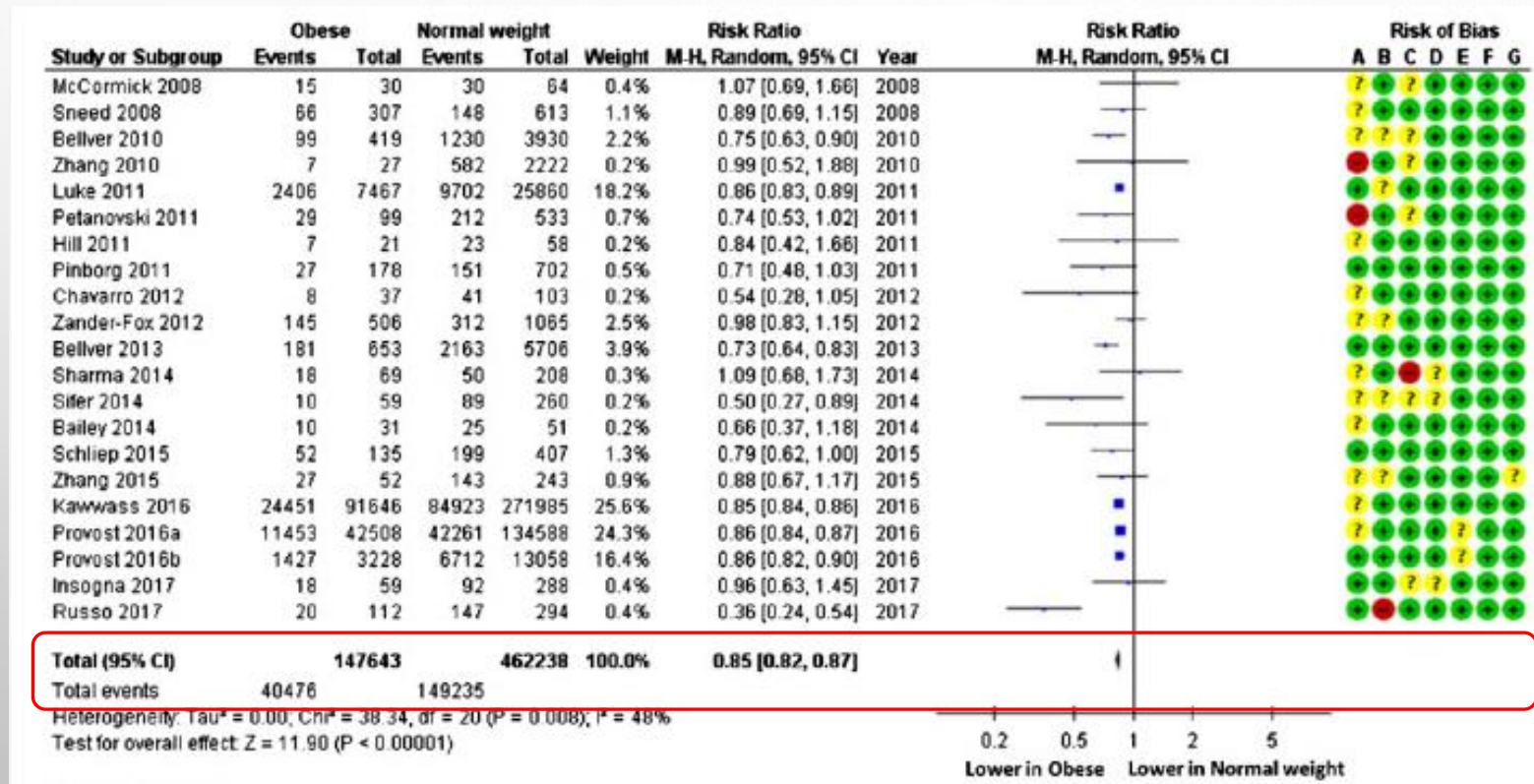
ОЖИРЕНИЕ И АНОВУЛЯТОРНОЕ БЕСПЛОДИЕ



- Фертильность в зависимости от массы тела описывается J-образной кривой, с наличием регресса как при недостаточной массе тела, так и при ее избытке.
- Распространенность бесплодия при ИМТ более 30 кг/м² увеличивается в **2,7 раз**
- При этом шансы спонтанного зачатия снижаются на 5% при повышении ИМТ на каждую единицу при индексе массы тела превышающей 29 кг/м².

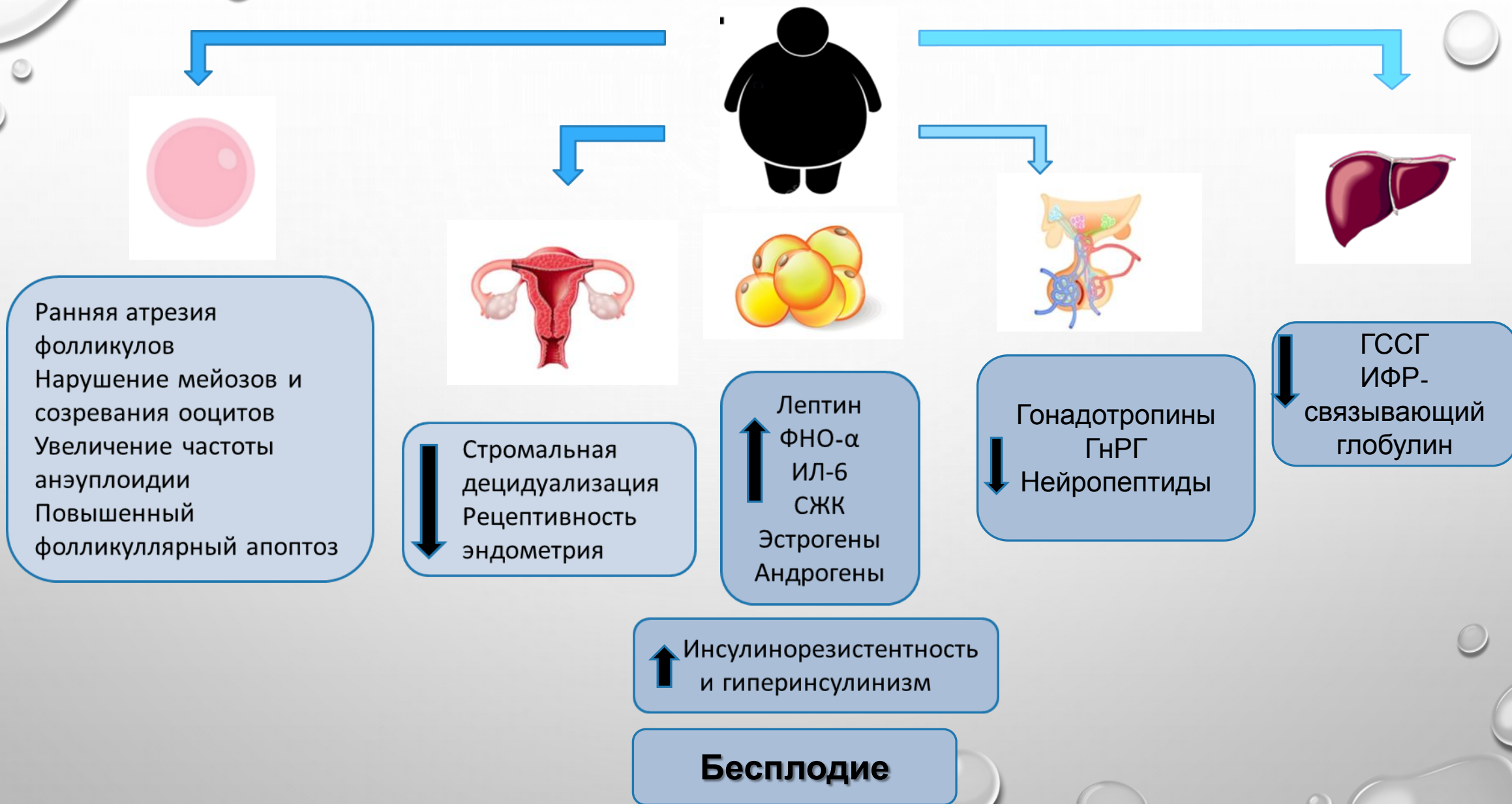
Van der Steeg et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum. Reprod.* 2008, 23, 324–328
J. W. Rich-Edwards et al. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility *Epidemiology* 2002, Mar;13(2):184-90

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ РОДОВ ПРИ ОЖИРЕНИИ НА 20%



Данные SART демонстрируют, что риск снижения частоты родов у женщин с ожирением статистически значимо повышен - 1.27 (95% CI 1.10–1.47) (ИМТ ≥ 30 kg/m²) в сравнении с нормальным ИМТ

Ожирение провоцирует нарушение фертильности



Ожирение

Периферический механизм

Гиперинсулинемия

Снижение синтеза ГСПГ

Овариальная гиперандрогения

Центральный механизм

Гиперлептинемия

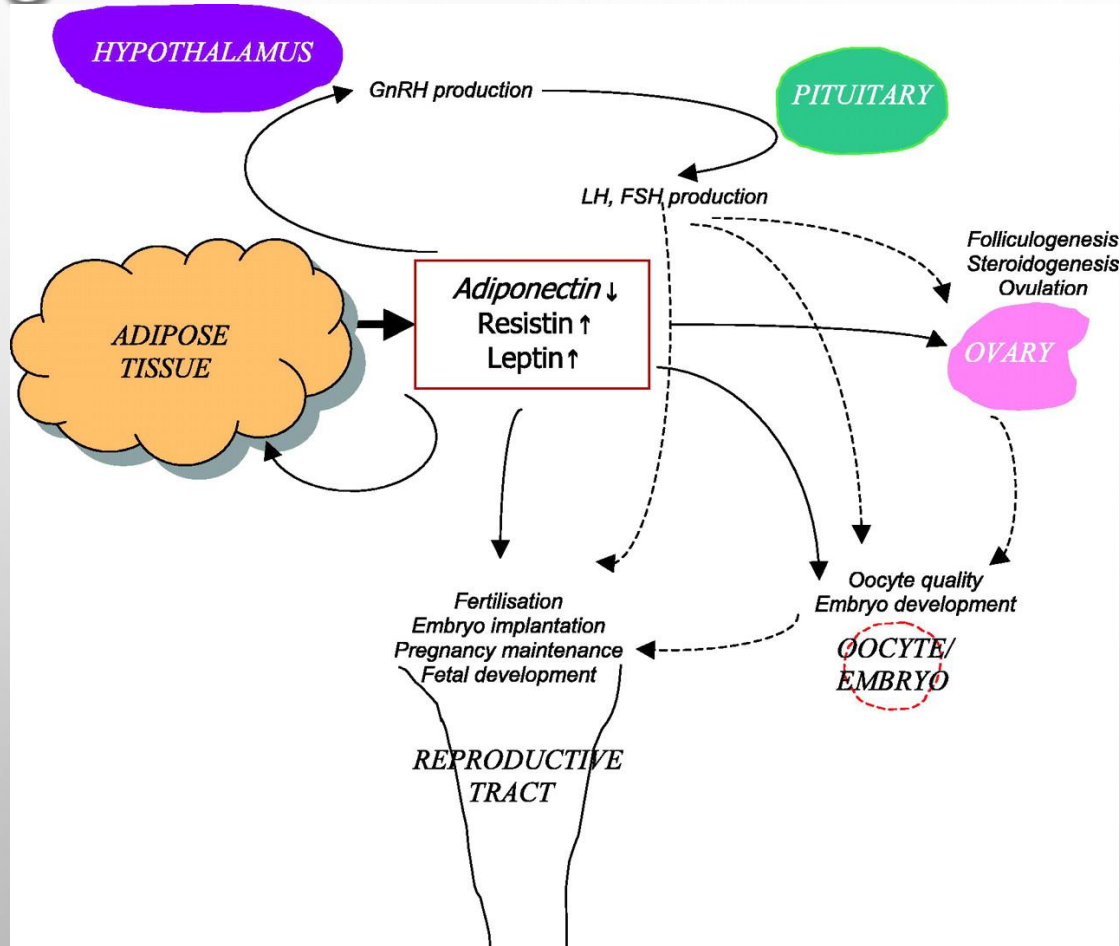
Центральная лептинрезистентность

↑ NPY в гипоталамусе

↓ ГнРГ

Бесплодие

АДИПОКИНЫ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ



АДИПОНЕКТИН:

- СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ И СПКЯ
- УВЕЛИЧИВАЕТ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ
- НАРУШАЕТ Фолликулогенез
- МОДУЛИРУЕТ СЕКРЕЦИИ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

ЛЕПТИН:

- ГИПЕРЛЕПТИНЕМИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ И СПКЯ ВСЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ НЕЙРОНОВ ГИПОТАЛАМУСА К НЕЙРОПЕПТИДУ γ
- ИЗМЕНЯЕТ ПУЛЬСИРУЮЩУЮ СЕКРЕЦИЮ ГНРГ И СООТВЕТСТВЕННО ГОНАДОТРОПИНОВ
- ПОДАВЛЯЕТ СОЗРЕВАНИЕ ДОМИНАНТНОГО Фолликула и ОВУЛЯЦИЮ
- ПОДАВЛЯЕТ СТЕРОИДОГЕНЕЗ В КЛЕТКАХ ГРАДУЛЕЗЫ и ТЕКА-КЛЕТКАХ, ИНГИБИРУЯ ИНСУЛИНЗАВИСИМУЮ ПРОДУКЦИЮ ЭСТРАДИОЛА и ПРОГЕСТЕРОНА
- НАРУШАЕТ СЕКРЕТОРНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ
- СНИЖАЕТ РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ и ИМПЛАНТАЦИЮ ЭМБРИОНА

ДРУГИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Комплексное воздействие психосоциальных факторов: ожирение сопровождается психологическими девиациями (депрессивным синдромом, нарушениями пищевого поведения), обуславливающими стрессорные изменения гормонального фона и их опосредованное влияние на процессы фолликулогенеза, овуляции и предимплантационной подготовке эндометрия

Провоспалительные цитокины оказывают прямой эмбриотоксический эффект, ограничивают инвазию и формирование трофобласта

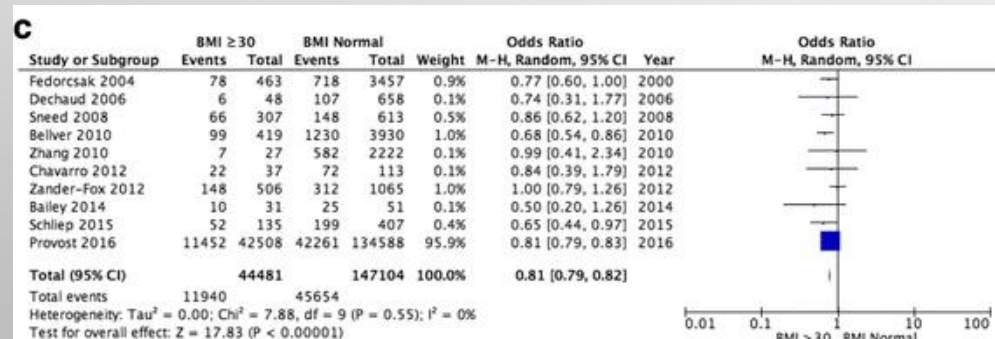
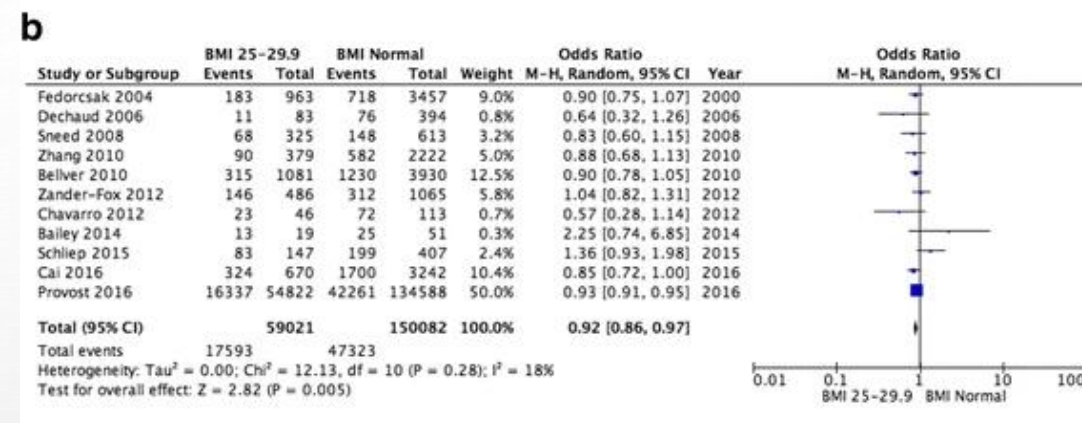
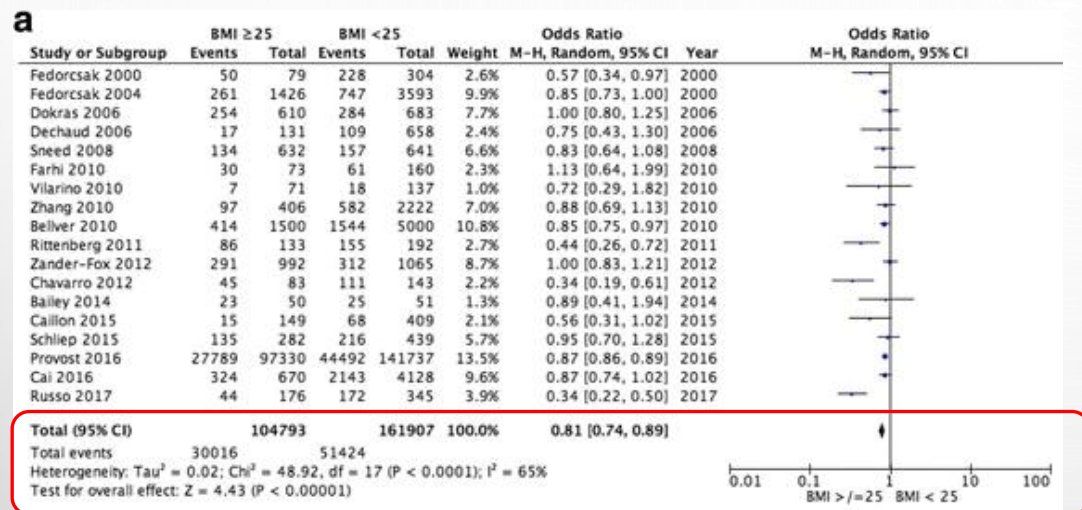
ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Hormone	Levels in obesity	Proposed pathophysiologic mechanism
TSH	N or ↑	↑ leptin and insulin ↑ peripheral T4 disposal
FT4	N or slightly ↓	↑ disposal
Cortisol (blood and urine, salivary)	N or ↑ Altered suppression tests	↑ CRH, ↑ adipose 11-HSD, ↓ CBG Hyperactivity of the HPA axis
ACTH	N or ↑	↑ CRH
Growth hormone	N or ↓	↓ GHRH, ↑ GH-BP, ↑ insulin, ↓ ghrelin, ↑ somatostatin
IGF-1	N or ↓	↑ GH sensitivity Increased intrahepatic triglyceride content
Prolactin	?	Discordant data
Testosterone (male)	↓	↓ SHBG ↑ aromatase ↓ GnRH
Testosterone (female)	↑	Insulin resistance (PCOS) ↓ SHBG
LH/FSH	↓ in men ↑ LH in women	↑ oestrogens/androgens Insulin resistance
25-OH vitamin D	↓	Trapping in adipose tissue, ↓ sun exposure ↓ 25OH vitamin D binding protein ↓ liver synthesis
PTH	N or ↑	Secondary due to vitamin D deficiency
Insulin	↑	Insulin resistance
Renin	↑	↑ Sympathetic tone
Aldosterone	↑	↑ Adipokines, renin- angiotensin, leptin
GLP-1	↓	↑ FFA, microbiota
Leptin	↑	Increased adipose mass, Leptin resistance
Ghrelin	↓	Lack of ghrelin decrease after meals

ОЖИРЕНИЕ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ В ЦИКЛАХ ВРТ

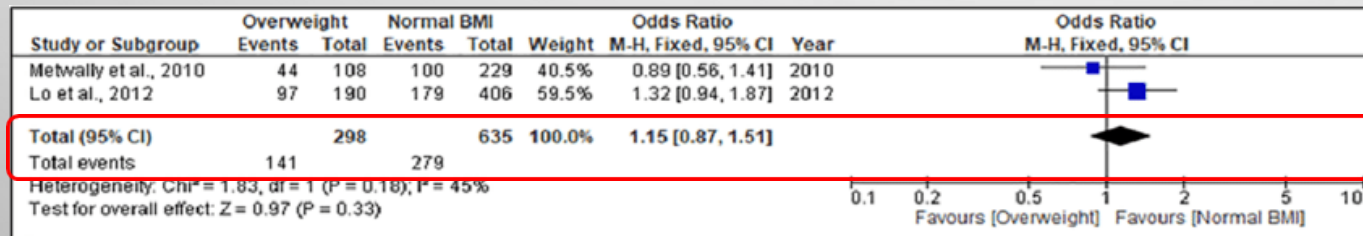
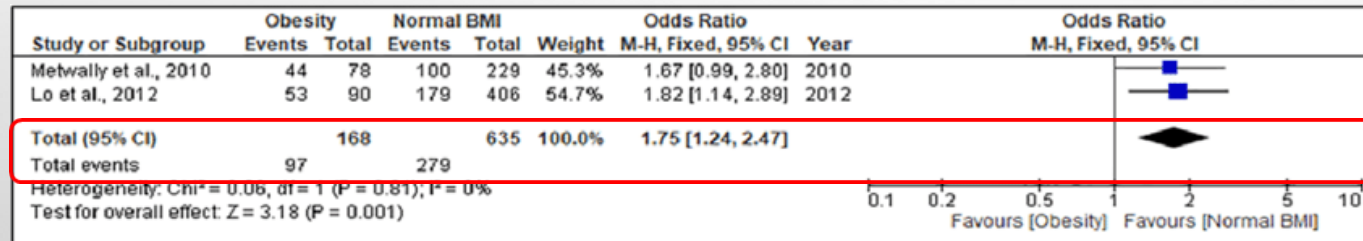
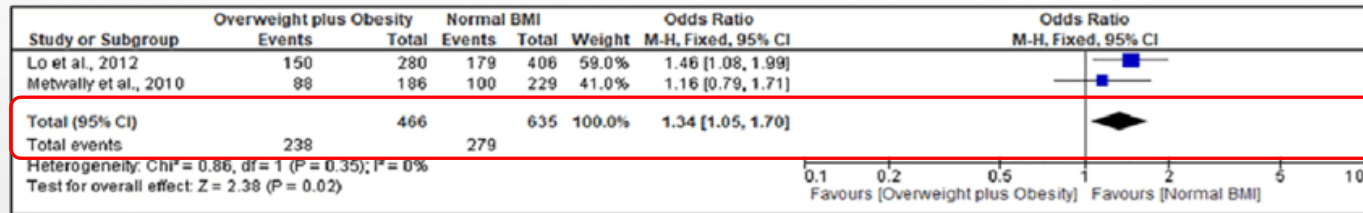
	BMI 18.5–24.9	BMI 25–29.9	BMI 30–34.9	BMI 35–39.9	BMI 40–44.9	BMI 45–49.9	BMI >50
Number of IVF cycles	134 588	54 822	24 922	11 747	4084	1292	463
Oocytes retrieved	12.4	12.3	12.3	12.1	11.6	11.2	10.5
Cancellation rate	10.3%	11.3%	11.3%	12.2%	13.3%	14.2%	11.7%
Embryos transferred	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.5	2.3
Implantation rate	29.5%	28.3%	26.9%	25.8%	23.6%	22.9%	20.3%
Clinical pregnancy rate	37.9%	36.8%	35.7%	33.7%	32%	30.6%	30%
Pregnancy loss rate	11.3%	12.7%	14.6%	15.3%	14.8%	17.6%	20.3%
Live birth rate	31.4%	29.8%	28%	26.3%	24.3%	22.8%	21.2%

ЧАСТОТА РОДОВ ПОСЛЕ ВРТ И ОЖИРЕНИЕ



Мета-анализ – 14 исследований
Установлено статистически значимое
снижение частоты родов при
использовании ВРТ (ЭКО/ИКСИ) при ИМТ
≥25 кг/м² по сравнению с ИМТ < 25 кг/м²
(OR 0.81, 95% CI 0.74–0.89, p < 0.00001)

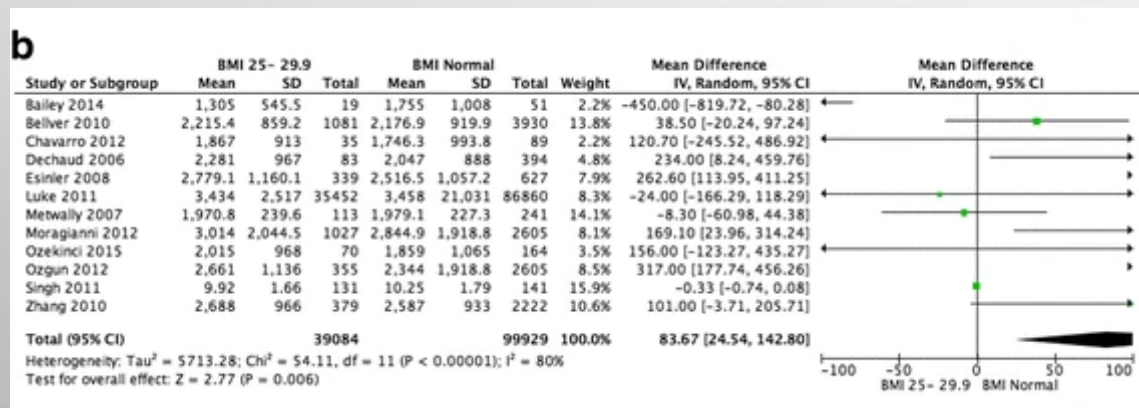
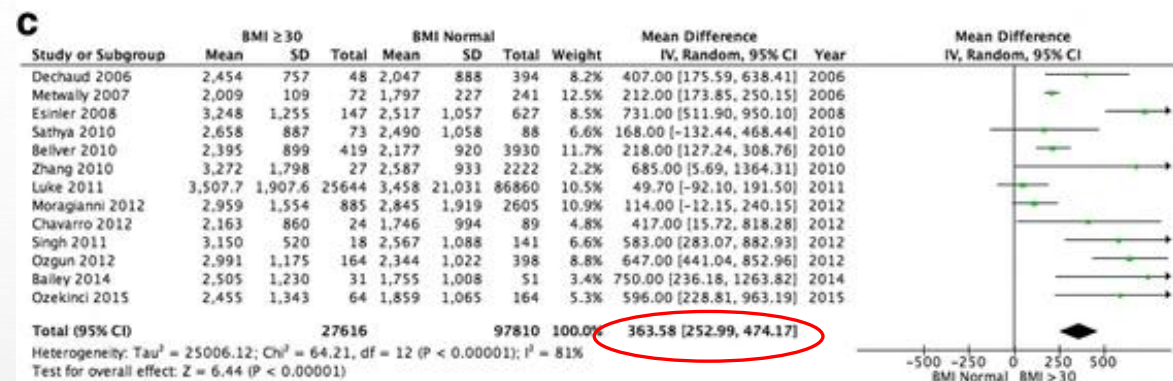
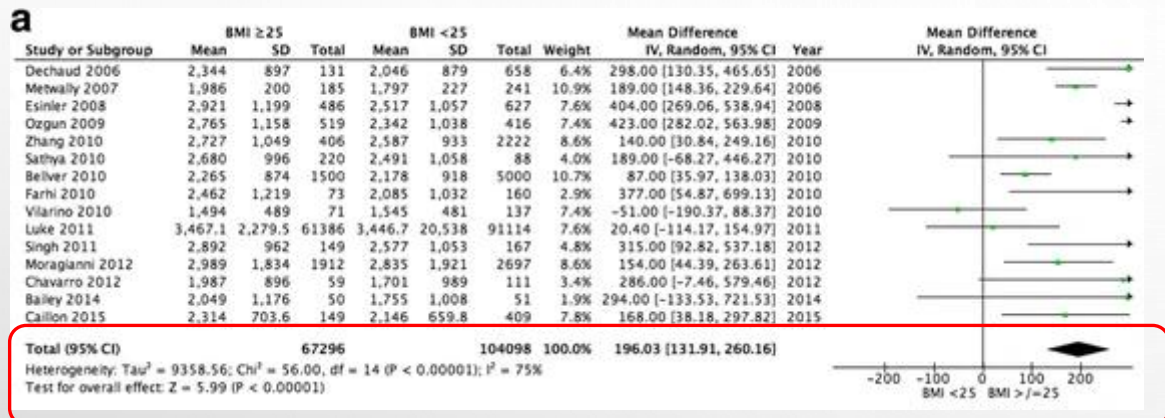
ОЖИРЕНИЕ И ВРТ: НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ



Мета-анализ (6 исследований, из них 2 релевантных):

- риск повторного выкидыша у пациенток с ожирением и избыточной массой тела был повышен (OR, 1.34; 95% CI, 1.05–1.70; P = 0.02).
- при анализе изолированной группы пациенток с ожирением выявлено значительное повышение риска (OR, 1.75; 95% CI, 1.24–2.47; P = 0.001).

ДОЗЫ ГОНАДОТРОПИНОВ ПРИ ВРТ И ОЖИРЕНИЕ



Мета-анализ – 15 исследований
 Дозы гонадотропинов, используемые при стимуляции в протоколах ВРТ, у пациенток как в изолированных группах, так и комбинации (избыточная масса тела + ожирение) были значительно выше, чем при нормальной массе тела - 196.03МЕ (95% CI 131.91 260.16, p < 0.00001)

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА КАЧЕСТВО ООЦИТОВ И ЭМБРИОНОВ

	Less Than 18.5 (n=47)	18.5–24.9 (n=1,023)	25–29.9 (n=341)	30–34.9 (n=145)	35–39.9 (n=79)	40 or Greater (n=86)
No. of total oocytes [†]	15.1 (12.7–18.0)	15.4 (13.0–18.2)	16.3 (15.1–17.6)	15.4 (13.8–17.1)	13.3 (11.4–15.4)	14.2 (12.3–16.4)
No. of MII oocytes [†]	11.9 (9.9–14.3)	12.7 (10.8–15.1)	13.5 (12.5–14.6)	13.0 (11.6–14.6)	11.3 (9.7–13.2)	11.1 (9.5–13.0)
No. of 2PN embryos [†]	9.0 (7.2–11.2)	9.3 (7.4–11.5)	9.8 (9.9–10.7)	9.3 (8.0–10.7)	7.6 (6.4–9.0)	7.7 (6.4–9.1)
Embryo morphology						
8-cell embryos [‡]	1.11 (0.82–1.48)	1.00 (Referent)	1.16 (1.02–1.32)	1.03 (0.84–1.26)	1.07 (0.84–1.37)	0.93 (0.69–1.24)
Low fragmentation [‡]	1.11 (0.83–1.49)	1.00 (Referent)	1.08 (0.95–1.23)	0.99 (0.79–1.23)	0.95 (0.77–1.19)	0.85 (0.67–1.09)
High symmetry [‡]	0.66 (0.44–1.00)	1.00 (Referent)	0.95 (0.82–1.11)	0.98 (0.75–1.27)	0.81 (0.61–1.06)	0.80 (0.59–1.08)



Ожирение 2 и 3 классов снижает качество ооцитов на 17 и 18%, соответственно

Количество зрелых ооцитов не отличается значительно у пациентов с ожирением.

В то же время процент ооцитов 2метафазы негативно ассоциируется с ИМТ

($r_s = -0.21, p = 0.03$).

При ожирении значительно снижен процент хорошего качества эмбрионов

($p = 0.009, p = 0.02$).

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ КАЧЕСТВА ООЦИТОВ/ЭМБРИОНОВ

1. ПРИМЕНЕНИЕ БОЛЕЕ ВЫСОКИХ ДОЗ ГОНАДОТРОПИНОВ ВСЛЕДСТВИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ:

Нарушение качества эмбрионов (дефекты эмбрионального развития, снижение способности к имплантации бластоцисты)
Индукцирует дефекты развития эмбриона и ооцитов
Индукцирует хромосомные дефекты в ооцитах

2. ОБРАТНАЯ КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ИМТ И ИНТРАФолликулярной Концентрацией ХГЧ

Низкие концентрации ХГЧ нарушают качество эмбрионов

3. ЛИПОТОКСИЧНОСТЬ

Прямое повреждающее действие СЖК на цитотрофобласт, инициируя апоптоз и снижая пролиферацию клеток

4. ЛЕПТИНРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Высокие уровни лептина угнетают пролиферацию эмбриональных структур и индуцируют апоптоз

ЭФФЕКТ ОЖИРЕНИЯ НА ЭНДОМЕТРИАЛЬНУЮ РЕЦЕПТИВНОСТЬ И ИМПЛАНТАЦИЮ



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕ – ЧАСТЫЕ НАРУШЕНИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
- ОЖИРЕНИЕ , ВСЛЕДСТВИЕ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИВОДИТ К ВЫСОКОЙ ЧАСТОТЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ
- ПОВЫШЕННАЯ МАССА ТЕЛА АССОЦИИРУЕТСЯ С СУЩЕСТВЕННЫМ СНИЖЕНИЕМ РОДОВ НА ФОНЕ УВЕЛИЧЕНИЯ ЧАСТОТЫ СПОНТАННЫХ ВЫКИДЫШЕЙ, В Т.Ч. ПРИ ВРТ
- ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА И КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НЕОБХОДИМА В МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОМ ПОДХОДЕ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ С ЦЕЛЮ СНИЖЕНИЯ ГЕСТАЦИОННЫХ РИСКОВ

*Спасибо за
внимание*

