Ожирение и бесплодие

Аспирант кафедры акушерства и гинекологии РМАПО
Ю.А. Колода

Ожирение

- многофакторное гетерогенное заболевание, развивающееся в результате переедания, чрезмерного потребления жирной пищи в сочетании с низкой физической активностью у лиц с наследственной предрасположенностью

Актуальность темы

- Частота бесплодного брака в России составляет **15-17%,** при том, что показатель, равный 15% является критическим, и проблема бесплодия приобретает государственное значение .

- Наряду с проблемой бесплодия в последние годы отмечается неуклонный рост ожирения. По предварительным данным, в России не менее **30%** трудоспособного населения имеют избыточную массу тела и **25%** - ожирение.

Актуальность темы

- По сведениям ВОЗ, опубликованным в 2003 году, около 1,7 млрд человек на планете (каждый четвертый житель) имеет избыточную массу тела или ожирение.
- По прогнозам экспертов ВОЗ к 2010 г. уровень ожирениям возрастет в среднем еще на 8%, а к 2025 г. в мире будет насчитываться более 300 млн. человек с диагнозом “ожирение”.

Актуальность темы

- Частота бесплодия у женщин с ожирением составляет **33,6%** по сравнению с **18,6%** женщин с нормальной массой тела.

- Ожирение, особенно андроидного типа, является одним из главных факторов риска развития яичниковой гиперандрогении, при этом более чем у одной трети женщин может формироваться СПКЯ.

Классификация ожирения

- I.**Первичное ожирение**
- 1.*Алиментарно-конституциональное (экзогенно-конституциональное):*
- Гиноидное
- Андроидное (висцеральное):

- с отдельными компонентами метаболического синдрома
- с развернутым метаболическим синдромом

Классификация ожирения

- С выраженными нарушениями пищевого поведения:
- - синдром ночной еды
- - сезонные аффективные колебания
- - гиперфагическая реакция на стресс
- - «binge»-eating
- С синдромом Пиквика, с синдромом апноэ во сне
- Пубертатно-юношеское ожирение (пубертатный гипоталамический синдром, синдром псевдо-Фрелиха)
- Смешанное ожирение

Классификация ожирения

- II **Симптоматическое ожирение**
- 1.С установленными генетическими дефектами:
  - В составе известных генетических синдромов с полиорганными поражениями
  - Генетические дефекты структур, вовлеченных в регуляцию обмена жира
- 2.Церебральное (адипозогенитальная дистрофия, синдром Бабинского-Пехкранц-Фрелиха):
  - Опухоли головного мозга
  - Диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания
  - Гормонально неактивные опухоли гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла, синдром «псевдоопухоли»

Классификация ожирения

- 3.Ожирение на фоне психических заболеваний и/или приема нейролептиков

- 4.Эндокринное:

- гипофизарное
- гипотиреоидное
- надпочечниковое

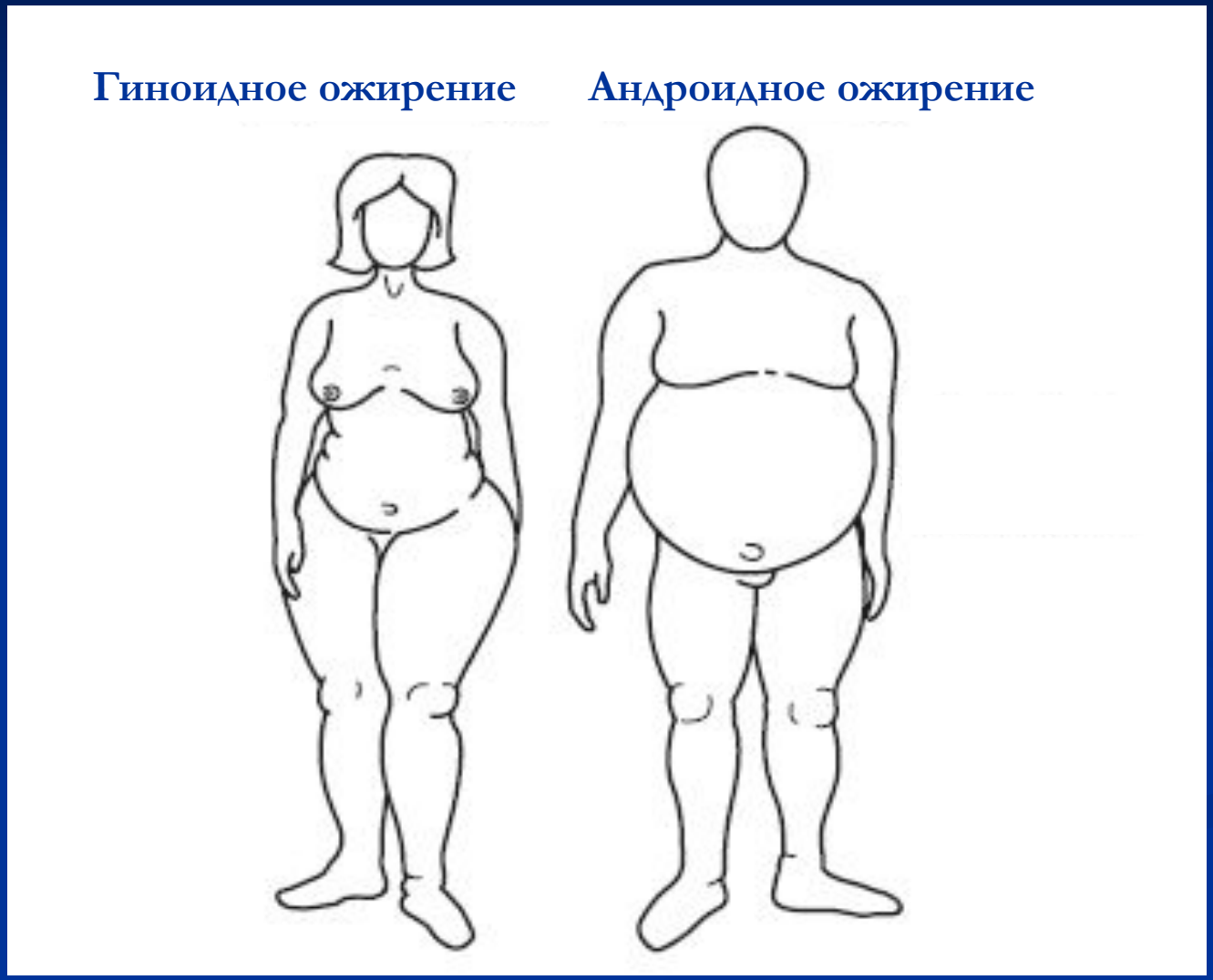
Определение

ИМТ = масса тела, кг/(рост, м)^2

Классификация ожирения по ВОЗ (1998) в зависимости от ИМТ

Категория	ИМТ кг/м^2	Риск СД 2 типа, АГ и ССЗ
Недостаточная масса тела	<18,5	Низкий, но возрастает риск сопутствующих заболеваний
	18,5 – 24,9	Средний
Избыточная масса тела	25,0 – 29,9	Незначительный повышен
Ожирение I степени	30,0 – 34,9	Умеренно повышен
Ожирение II степени	35,0 – 39,9	Высокий
Ожирение III степени	≥ 40,0	Очень высокий

Типы ожирения



Метаболические отличия андроидного и феминного типов ожирения

Феминный

(глютеофеморальный)

- Умеренно выраженная инсулинорезистентность
- Высокая активность ароматазы жировой ткани
- Нет нарушения синтеза ПССГ
- Умеренный гиперкортизолизм

Андроидный

(висцеральный)

- Выраженная инсулинорезистентность
- Высокая активность 17-гидроксистероиддегидрогеназы жировой ткани
- Снижение уровня ПССГ
- Выраженный гиперкортизолизм

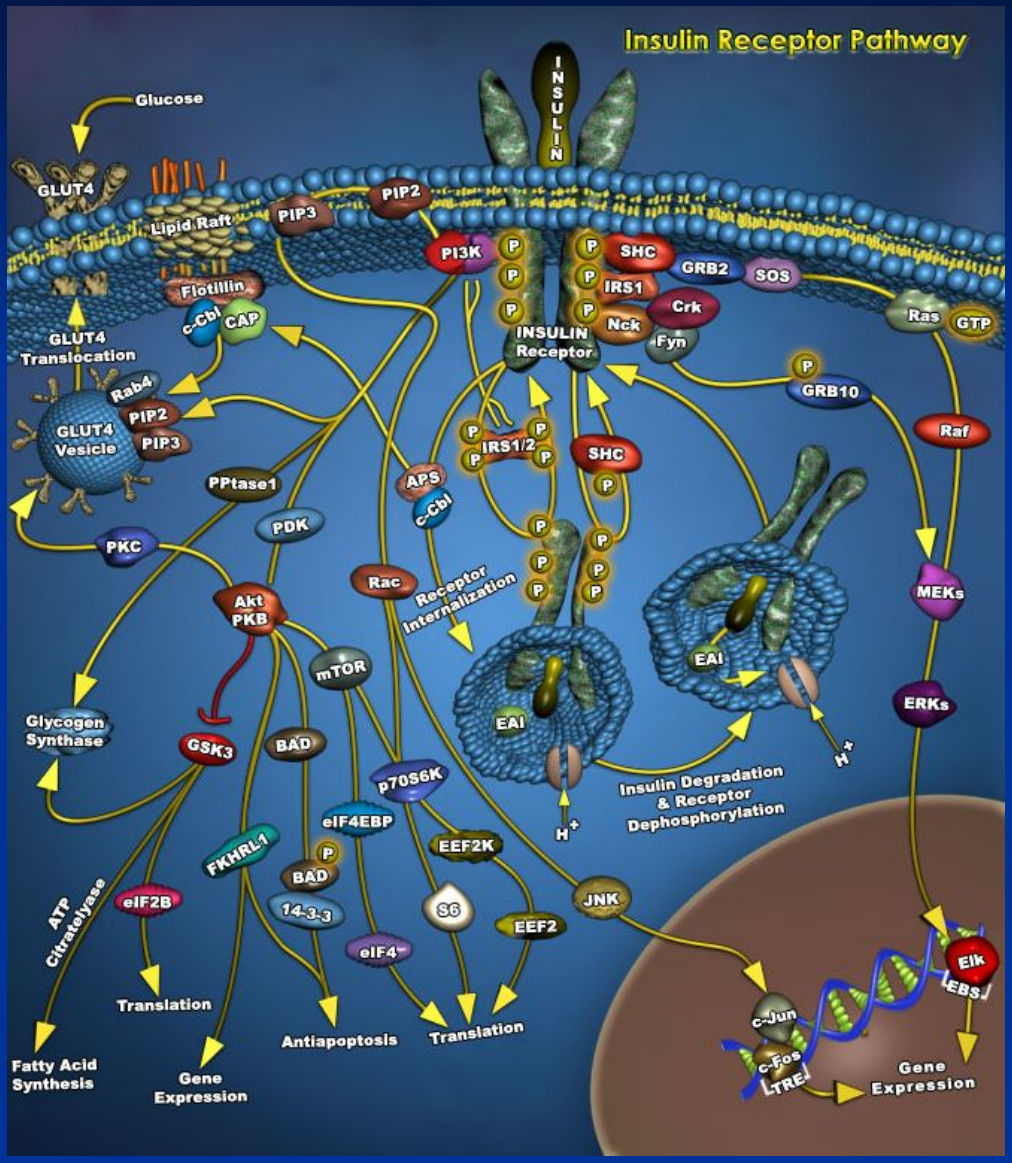
Окружность талии и риск развития осложнений

Риск СД 2 типа, артериальной гипертензии, сердечно – сосудистых заболеваний		
	Высокий	Повышенный
Мужчины	>94 см	>102 см
Женщины	>80 см	>88 см

Метаболический синдром

- **Инсулинорезистентность** – специфическое селективное снижение чувствительности рецепторов инсулина в тканях (наследственно обусловленное или приобретенное, в т.ч. ятрогенное)

Инсулиновый рецептор



Метаболический синдром

- абдоминальное ожирение
- инсулинорезистентность
- гиперинсулинемия
- нарушение толерантности к глюкозе \ СД 2 типа
- артериальная гипертония
- дислипидемия
- нарушение гемостаза
- овариальная гиперандрогения у женщин

Критерии ВОЗ (1998 г.)

Нарушения углеводного обмена (основные критерии)

1.Нарушение гликемии натощак и/или

2.Нарушенная толерантность глюкозе и/или

3.Инсулинорезистентность и/или

4.Сахарный диабет 2 типа

Дополнительные критерии

АД	≥ 160/95 мм рт.ст.
ТГ	≥ 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
ХС-ЛВП	мужчины < женщины <
Центральное ожирение	ОТ/ОБ муж.>0,9, жен>0,85; ИМТ >30
Микроальбуминурия	≥20 мкг/мин

Критерии ATP III (2001 г., США)

Фактор риска	Определяемый показатель
Абдоминальное ожирение мужчины женщины	Окружность талии >102 см >88 см
Триглицериды	>150 мг/дл (1,69 ммоль/л)
ЛПВП мужчины женщины	<40 мг/дл (1,04 ммоль/л) <50 мг/дл (1,29 ммоль/л)
АД	>130/85 мм рт.ст.
Гликемия натощак	>110 мг/дл (6,1 ммоль/л)

Критерии AACE, 2002

Основные	Дополнительные
ИР или центральное ожирение	Гиперкоагуляция
Дислипидемия	СПКЯ
АГ	Дисфункция эндотелия
НТГ	Микроальбуминурия
Гиперурикемия	ИБС

Критерии метаболического синдрома Международной диабетической федерации

Центральное ожирение
(ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см – у женщин
+
любые 2 из следующих 4-х факторов:

1. **Повышенный уровень триглицеридов** (>1.7 ммоль/л) или проведение специфического лечения
2. **Сниженный ХС-ЛПНП:** (<1.0 ммоль/л у мужчин и <1.3 ммоль/л у женщин) или проведение специфического лечения.
3. **Повышенное АД:** (систолическое АД ≥130 или диастолическое АД ≥85 мм рт.ст.) или проведение лечения
4. **Повышенный уровень глюкозы в плазме натощак** (>5.6 ммоль/л) или ранее диагностированный диабет 2 типа.

Лептин -

открыт в 1995 году как гормон, вырабатывающийся в белой жировой ткани (Leptos – от греческого «тонкий»)

Ген, контролирующий синтез гормона – ген лептина, или Ob-ген.

Биологические эффекты:

- Обеспечение энергетического гомеостаза («голос» жировой ткани-сигнализирует в ЦНС о количестве жировых отложений)

  - выраженный избыток суточного калоража (без изменения веса) - повышение уровня лептина на 40%

  - увеличение массы тела на 10% - повышением уровня лептина на 300%

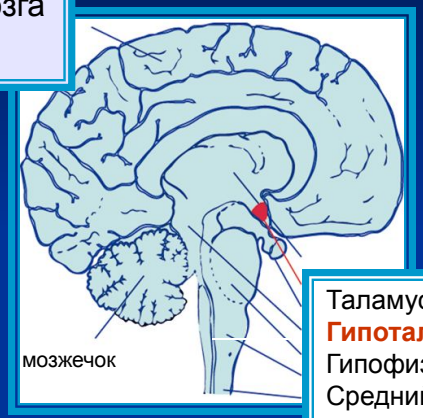
  - снижение массы тела на 10% - снижение уровня лептина на 53%

- Уменьшение чувства голода
- Модуляция энергозатрат

- Подавляет синтез и секрецию инсулина
- Один из факторов, запускающих половое развитие

Механизм действия лептина

Кора головного мозга



Таламус
Гипоталамус
Гипофиз
Средний мозг
Варолиев мост
Продолговатый мозг
Спинной мозг

Секреция лептина

Белая жировая ткань

Повышение тонуса СНС

Усиление термогенеза

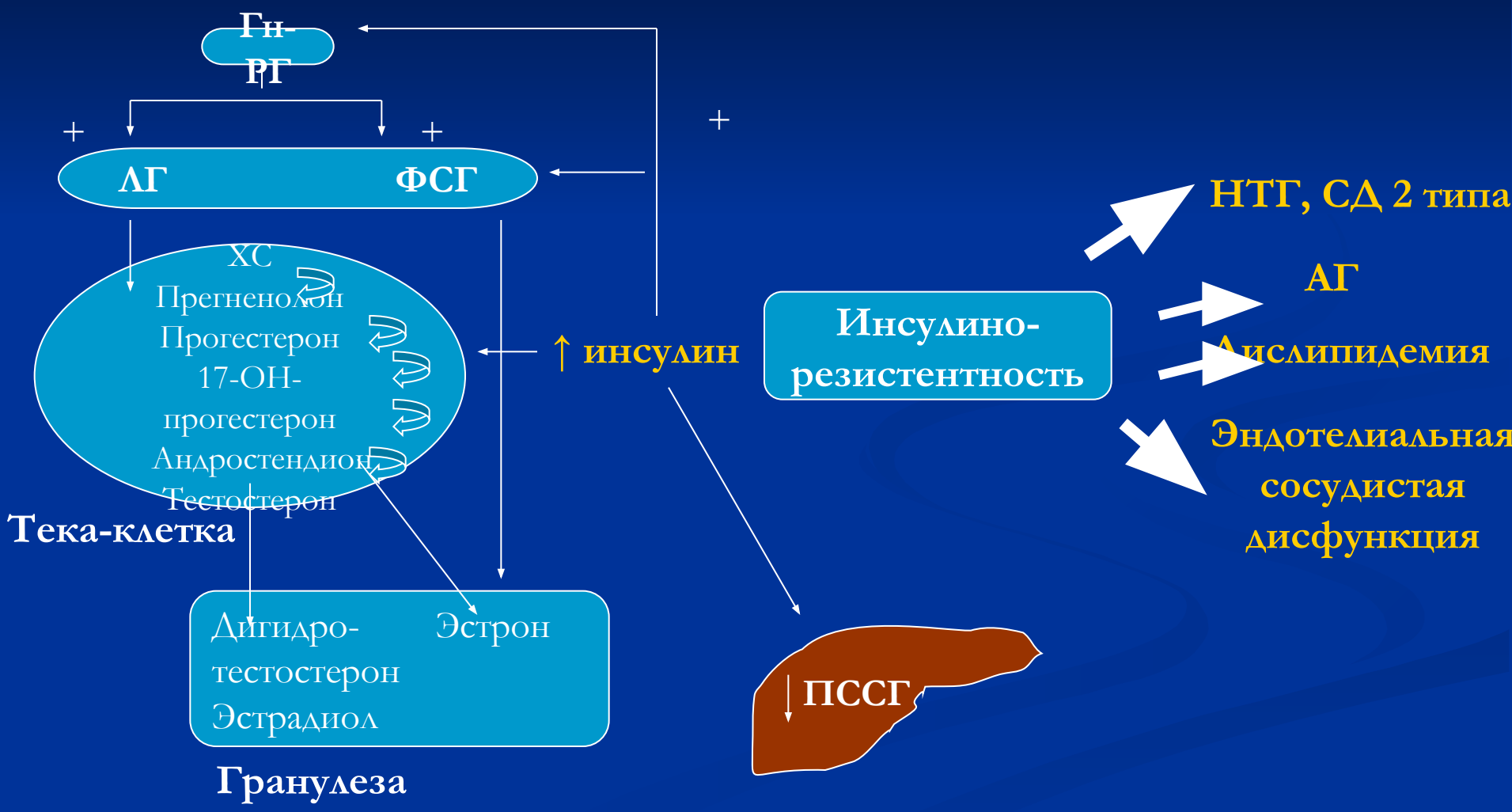
Бурая жировая ткань

↓ NP -Y

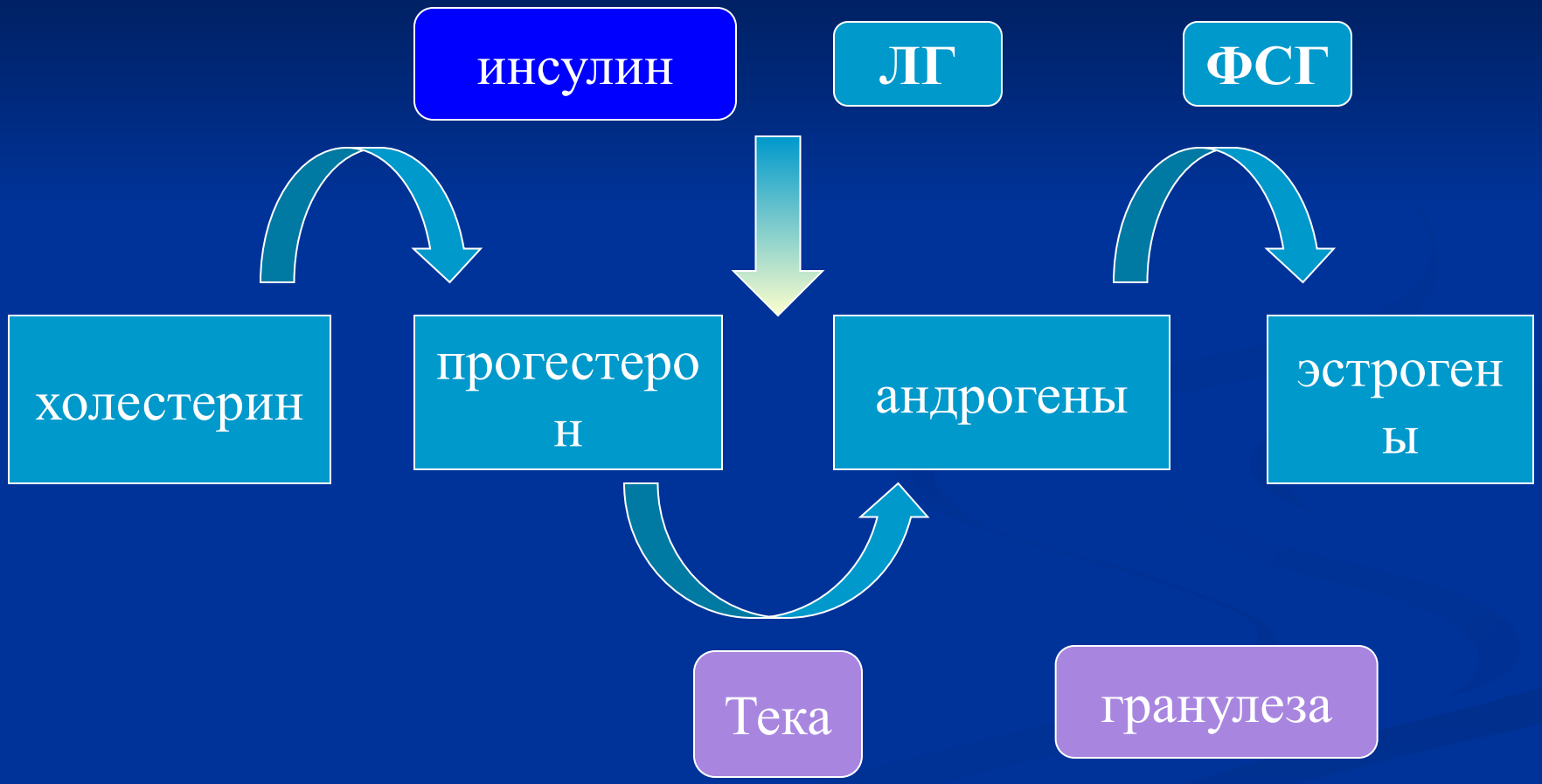
↓ Потребление пищи

Нарушения репродуктивной функции

Метаболические нарушения



Влияние инсулина на стероидогенез в яичниках



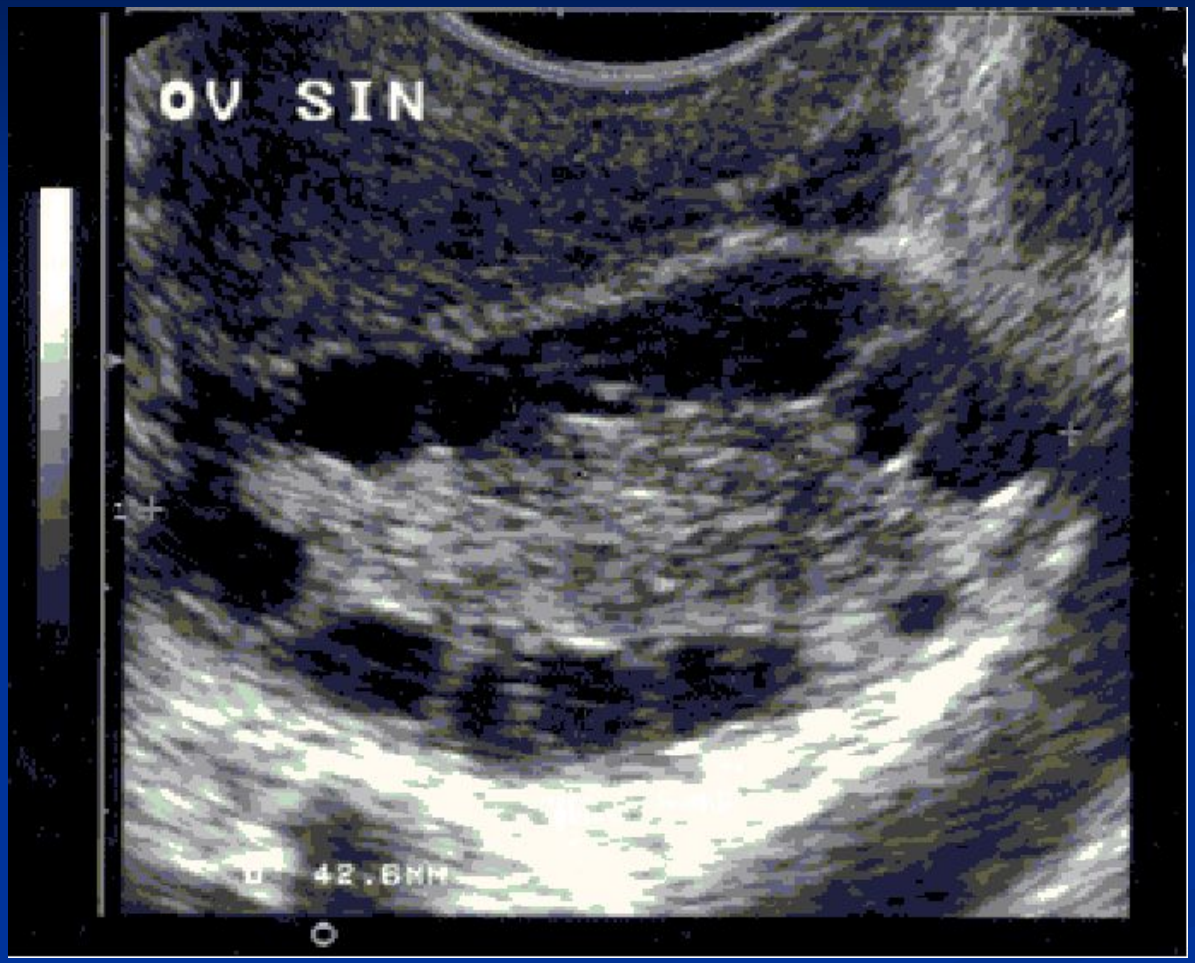
Влияние инсулина на стероидогенез в яичниках

- Гиперсекреция инсулина стимулирует выработку андрогенов тека-клетками яичников
- Андрогены нарушают нормальное развитие фолликулов, приводя к множественной атрезии
- Избыток инсулина усиливает выброс ЛГ в ответ на стимуляцию гипофиза гонадолиберином → увеличение выработки андрогенов тека-клетками яичников
- Избыток инсулина снижает синтез ПССГ печенью → увеличение свободного (биологически активного) тестостерона

Нарушения репродуктивной функции при ожирении:

- высокая частота нарушений ритма менструаций (от аменореи до маточных кровотечений),
- гиперандрогения и андрогенизация,
- ановуляция,
- бесплодие,
- возникновение гиперпластических процессов эндометрия и гормонозависимых опухолей.

Поликистоз яичников (УЗИ)



Критерии диагностики СПЯ

Первая Международная конференция Национального Института Здоровья США (US NIH), 1990г.

1. Нарушение менструального цикла (олиго- или ановуляция).
2. Клинические и гормональные признаки гиперандрогении при отсутствии других причин (гиперпролактинемия, ВДКН, болезнь Кушинга, тиреоидная патология, прием лекарственных препаратов)

Критерии диагностики СПЯ

Международный конценсус объединенной рабочей группы ESHRE/ASRM Роттердам, 2003 г.

1. Нарушение менструального цикла (олиго- или ановуляция).
2. Клинические и гормональные признаки гиперандрогении при отсутствии других причин (гиперпролактинемия, ВДКН, болезнь Кушинга, тиреоидная патология, прием лекарственных препаратов)
3. Наличие признаков поликистозных яичников по данным УЗИ

Критерии диагностики СПЯ

- Впервые достигнута договоренность о необходимости придания УЗ-диагностике статуса равноправного диагностического критерия в оценке структуры ткани яичников и их размеров.

- Согласно Конценсусу, наличие хотя бы 2-х из 3-х утвержденных критериев позволяет после исключения иных состояний верифицировать диагноз.

Ожирение и бесплодие

- Ожирение – частая причина нарушений менструального цикла (олиго-/аменорея, дисфункциональные маточные кровотечения) и **бесплодия** как следствие хронической ановуляции

- Частота бесплодия у женщин с ожирением составляет **33,6%** по сравнению с **18,6%** женщин с нормальной массой тела.

Цели лечения:

- Восстановление овуляции
- Наступление беременности
- Профилактика осложнений во время беременности
- Рождение здорового ребенка

Снижение массы тела

- Диета
- Физические нагрузки
- Медикаментозная терапия
  - Орлистат, сибутрамин
  - Метформин, тиазолидиндионы

Метформин при инсулинорезистентности и СПКЯ

Изменение образа жизни → Метформин 500 мг с увеличением до 500х3 раза → Лечение 6-12 месяцев → Добавление Кломифена

Lord J., Flait I., Norman R. *BMJ, 2003, 327 (7421).*

Ожирение и непрямая индукция овуляции

Проблемы:

- Частое сочетание с инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, гиперандрогенией, поликистозными яичниками
- Частая кломифенорезистентность

Прогностические критерии кломифенорезистентности

- возраст > 30 лет,
- ИМТ > 25,
- объем яичников >10 см3,
- уровень ЛГ >15 МЕ/л,
- уровень Е2 < 150 пмоль/л.

Ожирение и непрямая индукция овуляции

Пути решения проблем:

- Снижение массы тела:
  - Диета
  - Физические нагрузки
  - Медикаментозная терапия (орлистат, сибутрамин)
- Индукция овуляции на фоне сенситайзеров к инсулину (метформин, пиоглитазон) повышает частоту наступления овуляции и беременности по сравнению с монотерапией кломифеном
- Прямая индукции овуляции

Ожирение и прямая индукция овуляции

- Стимуляция овуляции при ожирении и СПКЯ - риск СГЯ
- Прямая индукция овуляции на фоне сенситайзеров к инсулину (метформин, глитазоны) также повышает частоту наступления овуляции и беременности по сравнению с монотерапией гонадотропинами

Ожирение и ВРТ

- Данные немногочисленны и противоречивы
- Избыточная масса тела при ЭКО – польза или вред?

Влияние массы тела на ЭКО/ИКСИ

Table II. Characteristics of IVF and ICSI treatment according to body mass index

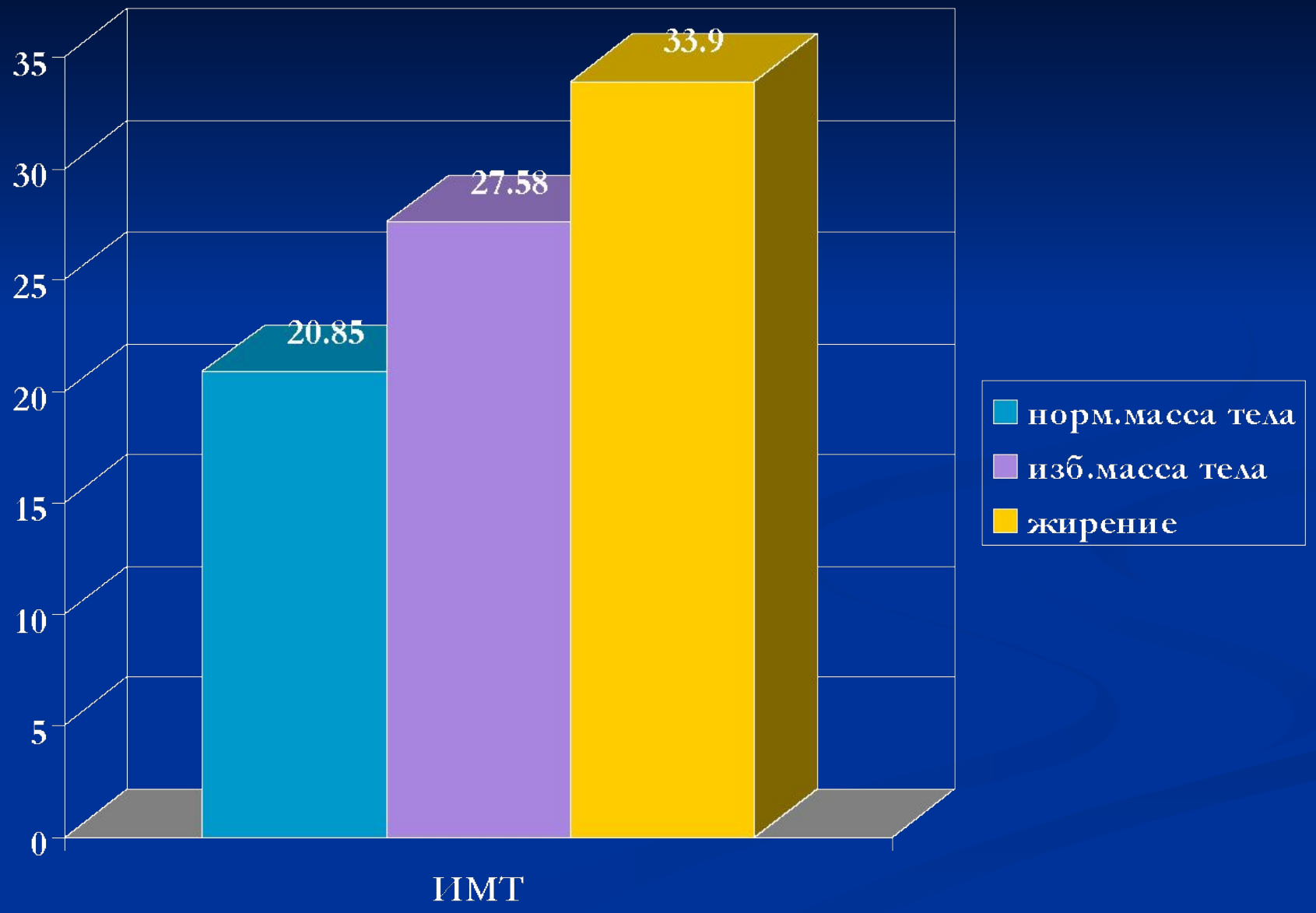
	BMI (kg/m^2)				*P*
	< 18.5	18.5–24.9	25.0–29.9	≥ 30.0	Linear trend
No. of started cycles	136	3457	963	463	–
Duration of FSH stimulation (days)[a]	10.7 (10.3–11.1)	10.8 (10.8–10.9)	11.2 (11.1–11.4)	12.3 (12.1–12.5)	<0.001
Total FSH dose (IU)[a]	1883 (1766–2008)	1923 (1898–1947)	1997 (1949–2046)	2382 (2300–2467)	<0.001
No. of cancelled cycles	1 (0.7%)	62 (1.8%)	32 (3.3%)	25 (5.4%)	<0.0001
Insufficient follicular development	1 (0.7%)	35 (1.0%)	22 (2.3%)	14 (3.0%)	<0.0001
Imminent OHSS	0 (0%)	13 (0.4%)	0 (0%)	2 (0.4%)	0.63
Other reasons	0 (0%)	14 (0.4%)	10 (1.0%)	9 (1.9%)	<0.0001
No. of oocytes collected[a]	8.3 (7.4–9.3)	7.8 (7.6–7.9)	7.2 (6.9–7.5)	7.1 (6.6–7.5)	<0.001
No. of ICSI cycles (%)	33 (24%)	1024 (30%)	337 (35%)	153 (33%)	0.002
Diploid fertilization rate (ICSI)	0.59 (SD 0.21)	0.61 (SD 0.23)	0.56 (SD 0.22)	0.61 (SD 0.24)	0.80
Diploid fertilization rate (IVF)	0.64 (SD 0.24)	0.60 (SD 0.24)	0.59 (SD 0.25)	0.59 (SD 0.24)	0.43
No. of embryo transfers	127 (93.4%)	3018 (87.3%)	817 (84.8%)	395 (85.3%)	0.01
No. of embryos transferred	1.94 (SD 0.39)	1.89 (SD 0.40)	1.86 (SD 0.39)	1.84 (SD 0.39)	0.008
Mean grade of transferred embryos[b]	2.3 (SD 0.4)	2.2 (SD 0.4)	2.2 (SD 0.4)	2.2 (SD 0.4)	0.36
Mean no. of cells of transferred embryos[b]	6.8 (SD 1.3)	6.6 (SD 1.4)	6.7 (SD 1.4)	6.5 (SD 1.5)	0.13
Implantation rate	47/246 (19.1%)	1175/5717 (20.5%)	342/1518 (22.5%)	158/727 (21.7%)	0.12
No. of biochemical pregnancies	40 (29.4%)	1033 (29.9%)	292 (30.3%)	138 (29.8%)	0.89
Pregnancy outcome					
Early pregnancy loss	7 (5.2%)	159 (4.6%)	52 (5.4%)	36 (7.8%)	0.008
Miscarriage 6–12 weeks	3 (2.2%)	100 (2.9%)	42 (4.4%)	18 (3.9%)	0.04
Miscarriage > 12 weeks	0 (0%)	20 (0.6%)	4 (0.4%)	1 (0.2%)	0.42
Ectopic pregnancy	0 (0%)	13 (0.4%)	3 (0.3%)	2 (0.4%)	0.81
Stillbirth	0 (0%)	3 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.2%)	0.66
Live birth	29 (21.3%)	718 (20.7%)	183 (19.0%)	78 (16.9%)	0.03
Lost to follow-up	1 (0.7%)	20 (0.6%)	8 (0.8%)	2 (0.4%)	0.96
Cumulative live birth rate (%, 95% CI)[c]	46.7 (30.2–63.0)	50.3 (47.0–53.7)	44.9 (38.4–51.3)	41.4 (32.1–50.7)	0.03

Fedorcsak P. et al., Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment, Human Reproduction Vol.19, No.11 pp. 2523–2528, 2004

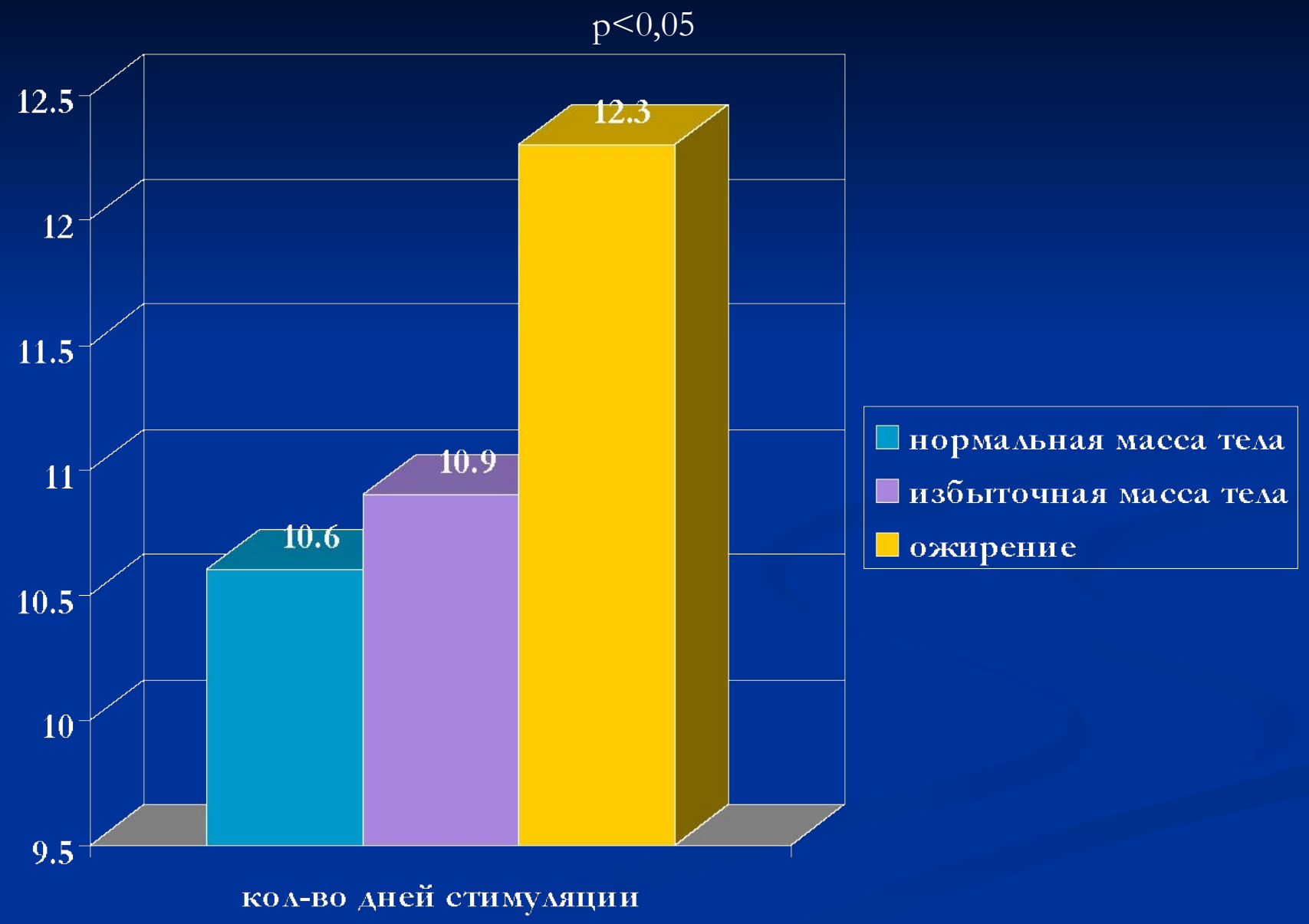
Ретроспективный анализ

- 1 группа: 10 пациенток (13 циклов стимуляции) с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9 кг/м2),
- 2 группа состояла из 10 пациенток (17 циклов стимуляции) с ожирением (ИМТ >30 кг/м2)
- контрольная группа: 12 пациенток с нормальной массой тела (ИМТ 18,5-24,9 кг/м2)

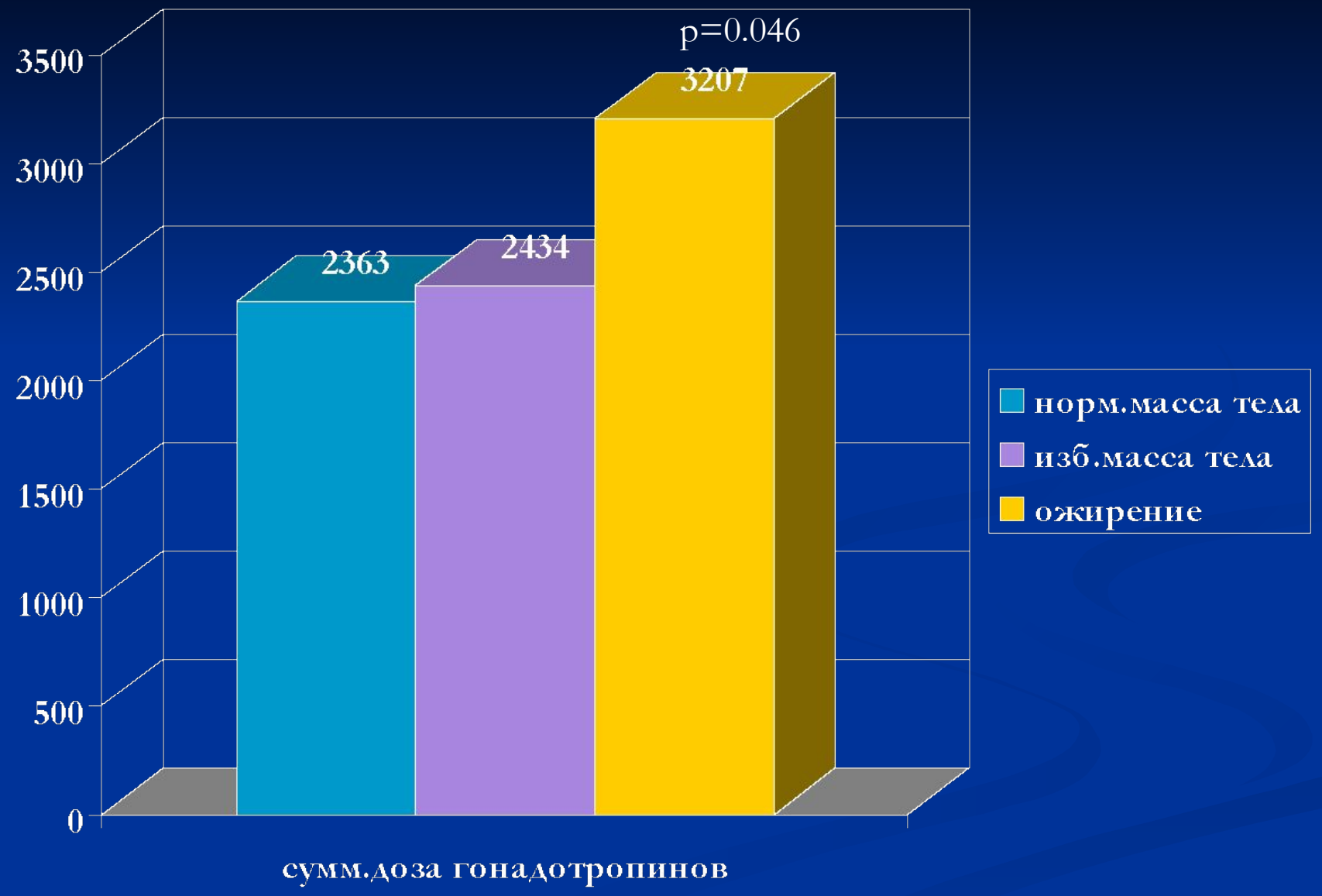
Распределение пациенток по ИМТ



Продолжительность стимуляции



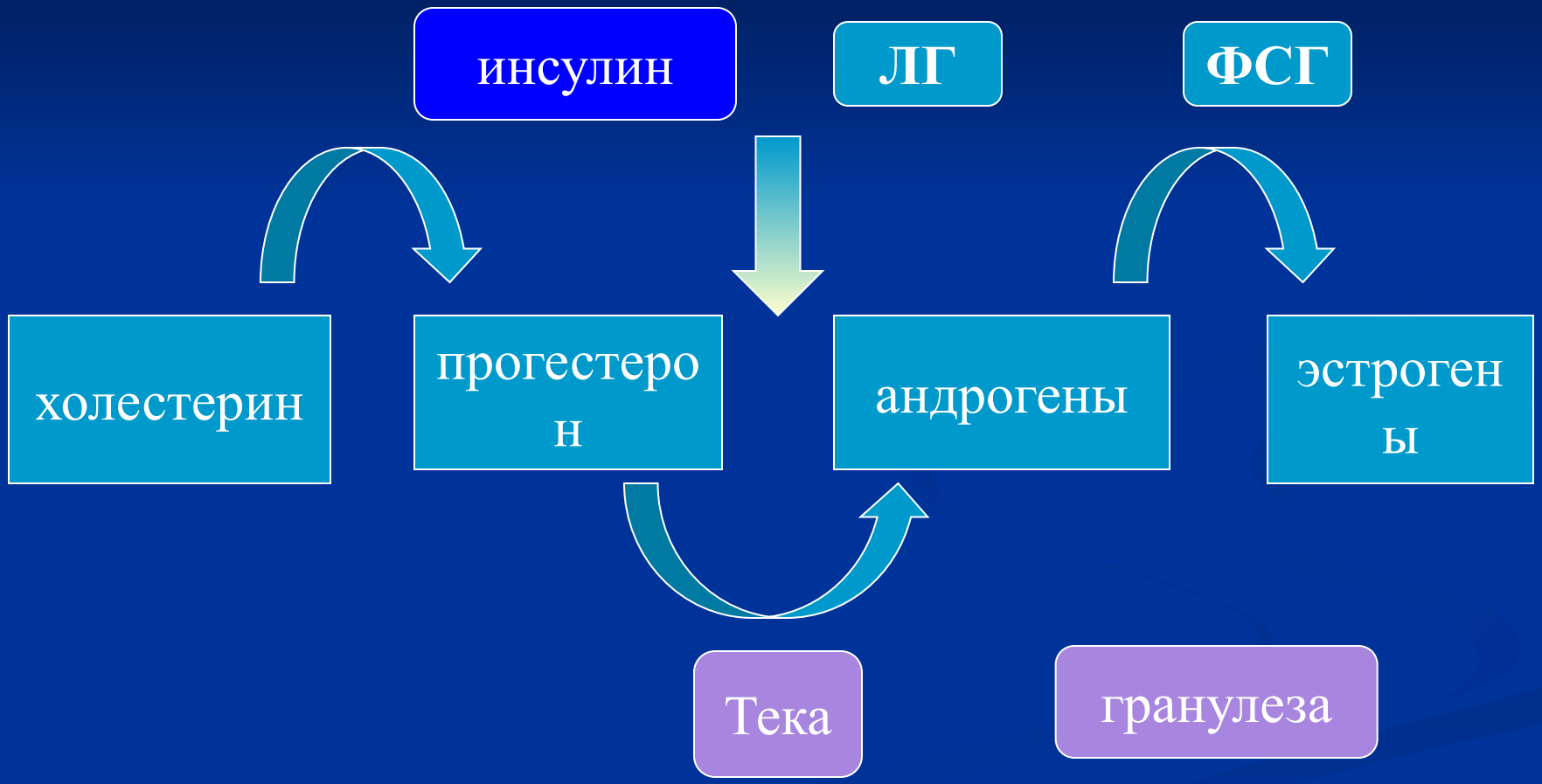
Доза гонадотропинов



Исходы

%
60
50
40
30
20
10
0
клиническая беременность
СГЯ
нормальная масса тела
избыточная масса тела
ожирение

Влияние инсулина на стероидогенез в яичниках



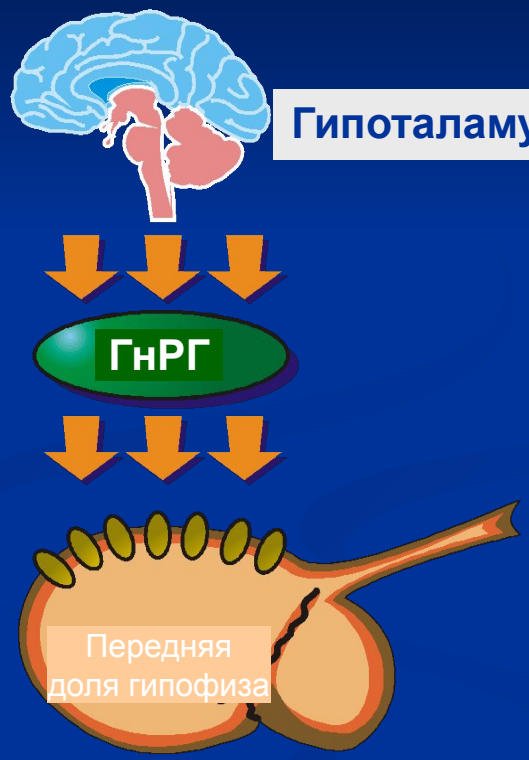
Протокол с антагонистами Гн-РГ

Гонадотропин-Рилизинг Гормон (ГнРГ)

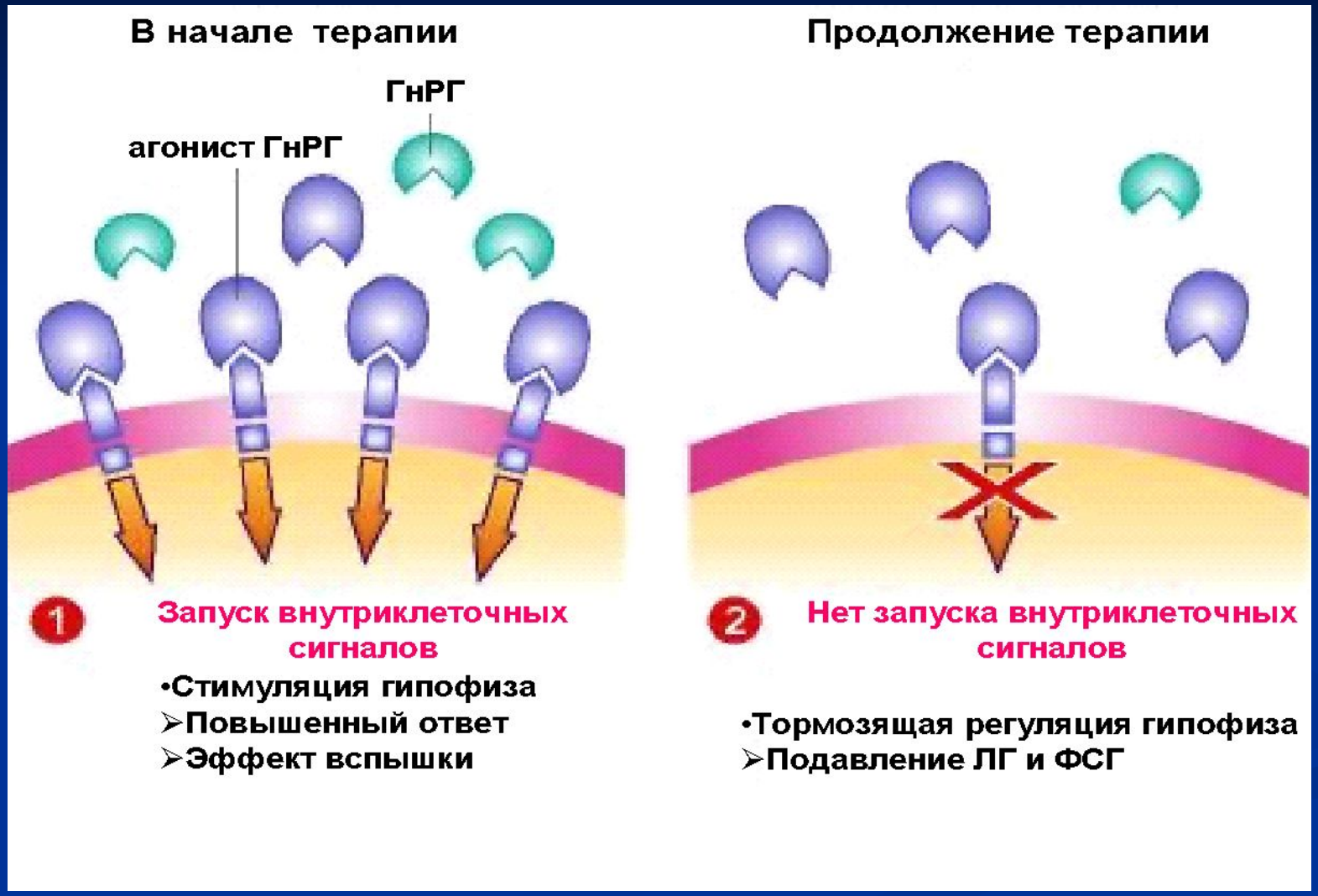
Декапептид – 10 аминокислот

Gln His Trp Ser Tyr **Gly** Leu Arg Pro **Gly**

Каждые 90 минут – пульсация ГнРГ



Действие аналогов ГнРГ



Проспективная часть исследования

Группы	N пац-к	N дней стимуляции	Доза гонадотропинов	N фол-в	N ооцитов	N эмбрион	Заморожено эмбр.	Бер-сть хим.	Бер-сть клин.
Общее число	31	12,8	1726	18,7	15,4	8,13	3,2	**48,4%**	**45,2%**
N масса тела	19	12,3	1650	18,8	16	8,3	3,2	**47,4%**	**42,1%**
Изб. масса тела и ожирение	12	13,4	1841	18,5	14,3	7,9	3,2	**50%**	**50%**

Проспективная часть исследования

Группы	Т1	Т2	Глю1	Глю2	ИРИ1	ИРИ1	Лептин1	Лептин2
N масса тела	38,8	89,9	4,6	4,2	6	6,5	13,4	13,0
Изб. масса тела и ожирение	44	106	4,5	4,5	12,1	18,2	61,9	82,4

Спасибо за внимание!