
Danica Stamenković Pejković¹

GOJAZNOST I INFERTILITET KOD ŽENA

Prikaz slučajeve

Abstract: Gojaznost ima značajan uticaj na različite aspekte zdravlja žena uključujući uticaj na reproduktivni sistem odnosno fertilitet. Prikazana su dva slučaja gojaznih žena sa sterilitetom kod kojih je pre svega redukcija u telesnoj težini dovela do spontane trudnoće sa dobrim ishodom. Gojaznost ima negativne efekte na fertilitet primarno preko uticaja na hipotalamo-pituitarnu-ovarijalnu osovinu (HPO osovinu). Gojazne žene češće imaju hiperinsulinemiju koja dovodi do povećane ovarijalne produkcije androgena. Androgeni procesom aromatizacije prelaze u estrogene što dovodi do negativnog uticaja na produkciju gonadotropina preko HPO osovine. Gojaznost doprinosi nastanku insulinske rezistencije i pogoršava simptome PCOS zbog čega gojazne žene sa PCOS imaju češće lošiji PCOS fenotip. Masno tkivo predstavlja endokrini organ i tokom ponedeljnih godina disfunkcija masnog tkiva se povezuje sa infertilitetom preko efekata adipokina. Normalan nivo adipokina je kritičan za održavanje integriteta HPO osovine, regulaciju ovulacije, embriointanciju i tok trudnoće. Većina negativnih efekata adipokina na reproduktivni sistem žene ostvaruje se preko uzrokovanja insulinske rezistencije. Rezultati studija pokazuju da prekomerno uhranjene i gojazne žene sa infertilitetom koje se izgubile u telesnoj težini imaju značajno veću šansu za koncepcijom u poređenju sa onima koje nisu izgubile u telesnoj težini. Čak i mali gubitak u telesnoj težini kod gojaznih žena sa anovulacijom rezultuje poboljšanjem ovulacije, stope koncepcije i ishoda trudnoće. I u slučaju naše dve prikazane gojazne žene nakon redukcije u telesnoj težini je došlo do spontanih trudnoća koje su prošle bez komplikacija. Gojazne i prekomerno uhranjene žene treba informisati o značaju redukcije telesne težine na fertilitet kao i na mogući uticaj gojaznosti na komplikacije tokom trudnoće.

Ključne reči: gojaznost, infertilitet, adipokini, insulinska rezistencija

¹ Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS
drdanicastamenkovic@gmail.com

Uvod

Gojaznost ima značajan uticaj na različite aspekte zdravlja žena uključujući uticaj na reproduktivni sistem odnosno fertilitet. Prikazana su dva slučaja gojaznih žena sa sterilitetom kod kojih je pre svega redukcija u telesnoj težini dovela do spontane trudnoće.

Prikaz prvog slučaja

Pacijentkinja stara 25 godina leči se od steriliteta dve godine. Gojazna je od detinjstva i sve vreme progresivno dobija u telesnoj težini. Najviše se ugojila u periodu puberteta i u poslednjih godinu dana je dostigla maksimalnu telesnu težinu od 104.5 kg. Prva menstruacija je bila u 11. godini života. Ciklus su uredni na 28 dana. Nema pojačanu maljavost i akne na licu. Negira druge značajne hronične bolesti i ne uzima nikakve lekove. Pokušava već dve godine da ostane u drugom stanju ali bez uspeha. Spermogram bračnog partnera uredan. Pacijentkinja je ispitivana ginekološki i dobijen uredan nalaz uključujući i eho pregled male karlice. Gojazna po opštem tipu gojaznosti (ITM 38.1 kg/m²). U hormonskim analizama su dobijene uredne vrednosti gonadotropina, estradiola, prolaktina, testosterona, SHBG-a, androstendiona, 17OH progesterona i TSH (LH 6.8 IU/L, FSH 8.2 IU/L, estradiol 90 pmol/L, PRL 8h 276 mIU/L, testosteron 0.86 nmol/l, SHBG 49 nmol/L, androstendion 1.2 ng/ml, 17OH progesteron 1.2 nmol/L, TSH 2.2). OGTT je pokazao normalnu toleranciju na glukozu ali sa naglašenim insulinskim odgovorom u 60 minutu uz sporiji pad insulina u 120 minutu i urednim HOMA indeksom (Gly 0 min 4.8 60 min 6.4 120 min 5.9 mmol/L, ins 0 min 10.8 60 min 90.6, 120 min 53.5 mIU/L, HOMA 2.3). Kod pacijentkinje je započeta redukciona dijeta od 1000 kalorija a nakon toga od 1500 kalorija i savetovana je terapija metforminom 2g/dan. Nakon 6 meseci je redukovala telesnu težinu za 10 kg (10%) i neposredno nakon toga je ostala spontano u drugom stanju a trudnoća je protekla bez komplikacija.

Prikaz drugog slučaja

Pacijentkinja stara 34 godine leči se od steriliteta tri godine. Gojazna je od detinjstva i postepeno dobija u telesnoj težini. Maksimalna telesna težina je 93 kg (ITM 33.7 kg/m²). U više navrata do sada je pod kontrolom nutricioniste uspevala da redukuje telesnu težinu za desetak kilograma ali je uvek vraćala izgubljenju težinu. Prva menstruacija je bila u 12. godini života. Ciklusi su od samog početka neredovni na 35-45 dana. Ima akne na licu i nema pojačanu maljavost. Ima hiperlipidemiju. Negira druge hronične bolesti i ne uzima nikakve lekove. Ranije je koristila Diane

35 i na ovoj terapiji je imala redovne menstruacije sa značajnim poboljšanjem na licu. Pokušava već tri godine da ostane u drugom stanju ali bez uspeha. Spermogram bračnog partnera je uredan. Pacijentkinja je ispitivana ginekološki i tom prilikom je ultrazvučnim pregledom konstatovano prisustvo policističnih jajnika. Objektivno pacijentkinja je gojazna po centripetalnom tipu gojaznosti (ITM 33.7 kg/m²), na koži u predelu prevoja na vratu prisutni znaci acanthosis nigricans. Prisutne akne na licu. U hormonskim analizama povišena vrednost testosterona i androstendiona uz nizak SHBG, uredne vrednosti gonadotropina, estradiola, DHEAS, prolaktina, 17OH progesterona i TSH (testosteron 3.1 nmol/L, androstendion 2.3 ng/mL, SHBG 25 nmol/L, FSH 1.9 IU/L, LH 3.9 IU/L, PRL 350 mIU/L, DHEAS 10 umol/L, 17OH progesteron 2.1 nmol/L, TSH 2.1). OGTT je pokazao normalnu toleranciju na glukozu ali uz hiperinsulinemiju i povišenu vrednost HOMA indeksa (OGTT Gly 0 min 5.6 30 min 6.9 60 min 7.0 90 min 5.3 120 min 5.5 mmol/L, ins 0 min 13.5 30 min 120 60 min 140.9 90 min 50.5 120 min 53.9 mIU/L, HOMA 3.4). Kod pacijentkinje je započeta redukciona dijeta od 1000 kalorija a nakon toga od 1500 kalorija i savetovana je terapija metforminom 2g/dan. Nakon 4 meseca je redukovala telesnu težinu za 15 kg (16%) i neposredno nakon toga je ostala spontano u drugom stanju i trudnoća je protekla bez komplikacija.

Diskusija

Na osnovu definicije Američkog udruženja reproduktivne medicine infertilitet je bolest koja se definiše kao nemogućnost ostajanja u drugom stanju nakon dvanaest ili više meseci pokušaja prirodnim putem (1). Od nedavno uticaj životnog stila kao i telesne težine na reproduktivno zdravlje žene dobijaju sve veći značaj u etiopatogenezi infertiliteta (2). Pokazano je da je vreme potrebno za koncepciju duže kod žena sa ITM većim od 25 kg/m² kao i da su gojaznost i prekomerna uhranjenost značajno povezane sa smanjenom stopom koncepcije, povećanim potrebama za primenom gonadotropina i većom učestalošću pobačaja. Veći ITM je takođe povezan sa češćim komplikacijama trudnoće kao što su gestacijski dijabetes, hipertenzija, eklampsija i prevremeni porođaj. Svetska zdravstvena organizacija navodi da je 60% žena prekomerno uhranjeno, 30 % gojazno i 6% morbidno gojazno u Americi i većini evropskih zemalja (3). Bez obzira na jasnu vezu između gojaznosti i infertiliteta nije lako objaniti mehanizme putem kojih gojaznost utiče na infertilitet. Ovi mehanizmi su kompleksni i multifaktorijalni.

Gojaznost ima negativne efekte na fertilitet primarno preko uticaja na hipotalamo-pituitarnu-ovarijalnu osovinu (HPO osovina). Gojazne žene češće imaju hiperinsulinemiju koja dovodi do povećane ovarijalne produkcije androgena (4). Androgeni procesom aromatizacije prelaze u estrogene što dovodi do negativnog uticaja na produkciju gonadotropina preko HPO osovine (5). Poremećaj produkcije gonadotropina dovodi do poremećaja menstrualnog ciklusa i ovulatorne disfunkci-

je. Hiperinsulinemija je povezana i sa etiopatogenezom policističnog ovarijalnog sindroma (PCOS). Gojaznost doprinosi nastanku insulinske rezistencije i pogoršava simptome PCOS zbog čega gojazne žene sa PCOS imaju češće lošiji fenotip PCOS (6,7). Povišen nivo androgena u PCOS povećava količinu visceralnog masnog tkiva, pogoršavajući insulinsku rezistenciju i hiperinsulinemiju što dalje stimuliše ovarijalnu i adrenalnu produkciju androgena što sve zajedno čini začarani krug (8). Prevalenca PCOS kod gojaznih žena dostiže čak 30% (9,10). Drugi mehanizam kojim nastaje hiperandrogenemija je dejstvom insulina preko IGF-1 receptora. IGF-1 se stvara u ovarijumima gde se nalaze i njegovi receptori. Insulin može da se veže za IGF-1 receptore podjednako dobro kao i za svoje receptore. Insulin takođe smanjuje produkciju IGF transportnog proteina (IGFBP-1) u jetri i tako povećava efikasnost IGF-1. IGF-1 povećava produkciju androgena iz inesticijalnih i stomalnih teka ćelija (11). Insulin takođe smanjuje produkciju SHBG iz jetre što ima za posledicu porast nivoa androgena kod gojaznih žena (12).

Masno tkivo predstavlja endokrini organ koji ima važnu ulogu u regulaciji mnogih fizioloških događaja kao što je reprodukcija, imunološki odgovor, metabolizam glukoze i lipida i to preko sekrecije različitih adipokina. Tokom poslednjih godina disfunkcija masnog tkiva se povezuje sa infertilitetom preko efekata adipokina. Normalan nivo adipokina je kritičan za održavanje integriteta HPO osovine, regulaciju ovulacije, embrioinplantaciju i tok trudnoće. Porodica adipokina obuhvata adipozno specifične citokine koji se pre svega luče iz adipocita kao što su leptin, adiponektin, rezistin, visfatin i omentin i adipozno nespecifične citokine kao što su retinol binding protein 4 (RBP4), lipocalin-2 (LCN2), hemerin, interleukin 6 (IL6), interleukin 1 β (IL1 β) i tumor necrosis factor α (TNF α). Poremećen nivo ovih citokina je povezan sa insulinskom rezistencijom, tipom 2 dijabetesa i PCOS. Sa porastom ITM raste i nivo leptina u krvi i folikularnoj tečnosti (13,14). Leptin ima stimulatorni efekat na HPO osovinu obezbeđujući signal za početak reproduktivnog sazrevanja. Leptin inhibira insulin uzrokovanu ovarijalnu steroidogenezu delujući preko tekalnih i granuloza ćelijskih receptora. Leptin takođe inhibira LH stimulisanu produkciju estradiola u granuloza ćelijama. Leptin deluje i na rani embrionalni razvoj. (15). Adiponektin za razliku od drugih adipokina je snižen kod gojaznih žena i njegova koncentracija raste sa gubitkom telesne težine (16). Adiponektin stimuliše preuzimanje glukoze u jetri i mišićima i smanjuje hepatičnu glukoneogenezu. Zbog sniženog adiponektina dolazi do porasta nivoa insulina kod gojaznih što ima za posledicu nastanak hiperandrogenemije. Efekti drugih adipokina na fertilitet su manje poznati i prikazani su tabeli 1 ali se smatra da se većina njihovih negativnih efekata na reproduktivni sistem žene ostvaruje preko uzrokovanja insulinske rezistencije.

Tabela 1.

Adipokini	Nivo u serumu	Efekat na reprodukciju kod gojaznih žena
Leptin	Povišen Leptinska rezisten.	Inhibira insulin uzrokovanu ovarijalnu steroidogenezu Inhibira LH stimulisanu produkciju estradiola u granuloza ćelijama
Adiponektin	Snižen	Porast insulina u plazmi
Rezistin	Povišen	Uzrokuje insulinsku rezistenciju
Visfatin	Povišen	Porast insulinske senzitivnosti
Omentin	Snižen	Porast insulinske senzitivnosti
hemerin	Povišen	Negativni uticaj na FSH uzrokovanu folikularnu steroidogenezu

Rezultati dosadašnjih studija o efektima gubitka telesne težine na fertilitet kod gojaznih žena su različiti. Kort i saradnici su ispitivali 52 prekomerno uhranjene i gojazne žene sa infertilitetom i rezultati njihove studije su pokazali da su žene sa gubitkom telesne težine od 10% imale značajno veću stopu koncepcije u poređenju sa onima koje nisu izgubile u telesnoj težini (17). Clark je pokazao da čak i mali gubitak u telesnoj težini kod gojaznih žena sa anovulacijom rezultuje poboljšanjem ovulacije, stope koncepcije i ishoda trudnoće (18). Slične rezultate su pokazale i studije koje su ispitivale efekat gubitka telesne težine kod gojaznih žena sa PCOS.

Zaključak

Prikazane su dve gojazne žene sa infertilitetom kod kojih je redukcija telesne težine u kombinaciji sa metforminom dovela do spontane trudnoće koje su imale dobar ishod. Gojazne i prekomerno uhranjene žene treba informisati o značaju redukcije telesne težine na fertilitet kao i na mogući uticaj gojaznosti na komplikacije tokom trudnoće.

Reference:

1. Habbema JD, Collins J, Leridon H et al. Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. *Hum Reprod.* 2004;19:1497–501.
2. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA et al. Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. *Obstet Gynecol.* 2007;110: 1050–8.

3. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366:1197–209.
4. Rachon D, Teede H. Ovarian function and obesity—interrelationship, impact on women’s reproductive lifespan and treatment options. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 316:172–9.
5. Jungheim ES, Moley KH. Current knowledge of obesity’s effects in the preandpericonceptional periods and avenues for future research. *Am J Obstet Gynecol*, 2010; 203: 525–30.
6. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril*, 2006;85:1319–40.
7. Moran LJ, Norman RJ, Teede HJ. Metabolic risk in PCOS: phenotype and adiposity impact. *Trends Endocrinol Metab*, 2015; 26:136–43.
8. Escobar-Morreale HF. Surgical management of metabolic dysfunction in PCOS. *Steroids*, 2012;77:312–6.
9. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL et al. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med*, 2006;166:2081–6.
10. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008;93:162–8.
11. Giudice LC. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development. *Endocrine Rev*, 1992; 13: 641–69.
12. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. New perspectives in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*, 1996; 7: 267–71.
13. Metwally M, Li TC, Ledger WL. The impact of obesity on female reproductive function. *Obes Rev* 2007; 8: 515–23.
14. Gil-Campos M, Canete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr*, 2004; 23: 963–7.
15. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril*, 2002; 77: 433–44.
16. Gil-Campos M, Canete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr*, 2004; 23: 963–74.
17. Kort JD, Winget C, Kim SH et al. A retrospective cohort study to evaluate the impact of meaningful weight loss on fertility outcomes in an overweight population with infertility. *Fertil Steril*, 2014; 101: 1400–3.
18. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod*, 1998;13: 1502–5.