NAISED JA RASVUMINE
- ENDOKRIINSED MUUTUSED LÄBI ELU

Jekaterina Haritonova

Endokrinoloog

Ida-Tallinna Keskhaigla

ÜLEKAALULISUS JA …

- **Fertiilsus**
- **Hüperandrogeneemia**
- **Menopaus**
- **Kehakaalu langetamine ja hormoonid**

RASVTÕBI

- **Krooniline retsidiveeruva kuluga haigus**
- **Seos kardiovaskulaarsete haiguste, II t diabeedi, osteoatroosi, vähktõve ja infertiilsusega**
- **Haiguse genees on multifaktoriaalne: geneetika, keskkond, elustiil**

RASVUMINE JA VILJATUS

- Erineva geneesiga infertiilsuse all kannatab 50-80 mln naist maailmaas
- Muutunud metaboolne seisund mõjutab oluliselt reproduktiivset tervist
- Infertiilsuse risk rasvumise korral on 3x kõrgem
- Rasestumise on vähem tõenäoline KMI < 19 ja KMI > 25
- Ülekaalulisus (KMI > 25) on samuti seotud gestatsiooni-diabeedi riski, raseduse katkemise ja enneaegse sünnitusega

Obesity as disruptor of the female fertility.
Silvestris E[1], de Pergola G[2], Rosania R[3], Loverro G[3]. 2018 a

RASVKOE HORMOONID

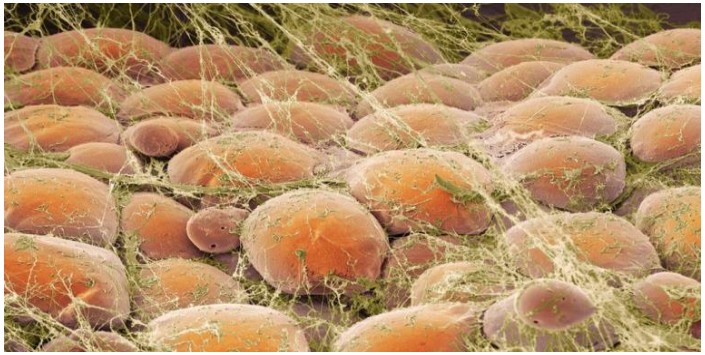
Trombofiilia
PAI-1
Adiponektiin

Hypertensioon
Angiotensinogeen
PCR

Diabeet
Adipsiin
Lipaas
Resistiin

Aterogenees
Laktaat
Resistiin

Adipokiinid:
Adiponektiin
Omentiin
Leptiin
Resistiin
Kemeriin
Visfatiin



Põletik
TNF-alfa
IL-6, IL-8, IL-17
PCR, TGF-beta

Vähk
Östrogeen
NOS, TNF-alfa
Leptiin
Adiponektiin

Düslipideemia
LDL
Triglütseriidid

RASVKOE HORMOONID

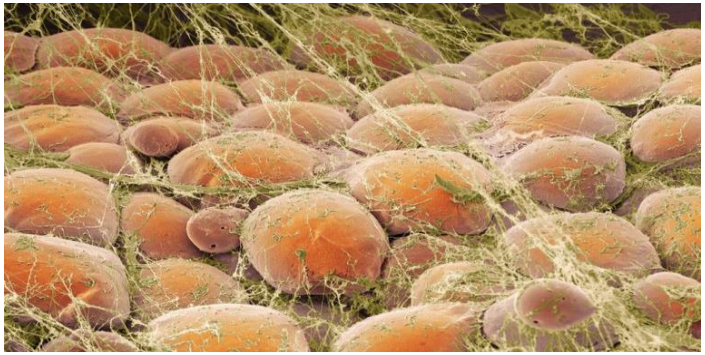
Trombofiilia
PAI-1
Adiponektiin

Hypertensioon
Angiotensinogeen
PCR

Diabeet
Adipsiin
Lipaas
Resistiin

Aterogenees
Laktaat
Resistiin

Adipokiinid:
Adiponektiin
Omentiin
Leptiin
Resistiin
Kemeriin
Visfatiin



Põletik
TNF-alfa
IL-6, IL-8, IL-17
PCR, TGF-beta

Vähk
Östrogeen
NOS, TNF-alfa
Leptiin
Adiponektiin

Düslipideemia
LDL
Triglütseriidid

ADIPOKIINID JA MUNASARI

Leptiin- mõjutab munasarja foliiklites steroidogeneesi ja vähendab androgeenide ja östrogeenide produktsiooni, mõju LH-le

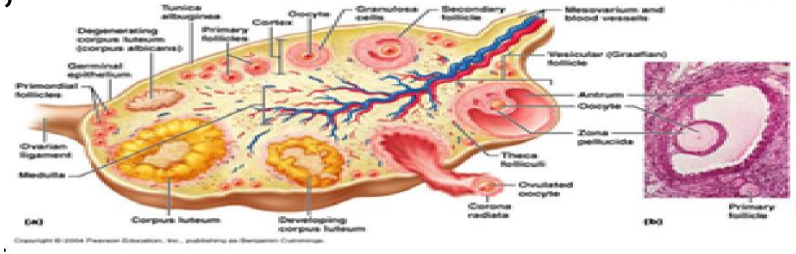
Apiponektiin – tase langeb koos kehakaalu tõusuga, mõjutab LH ja GNRH pulsatsiooni

Resistiin – mõju gonadoliberiinidele, põhjustab insuliinresistentsust



Rasvarakk

Munasari



Obesity as disruptor of the female fertility. Silvestris E[1], de Pergola G[2], Rosania R[3], Loverro G[3]. 2018 a

INSULIINRESISTENSUS

Tekkepõhjus:

Rasvkoe hormoonide ja vabade rasvhapete toimel muutub insuliini tundlikkus erinevates organistes

Tõuseb insuliini tase veres

Insuliin toimib munasarjade retseptoritele ja põhjustab androgeenide produktsiooni

Samuti mõjutab rasvhapete ja glükoosi taset veres, maksas ja lihastes.

Obesity as disruptor of the female fertility. Silvestris E[1], de Pergola G[2], Rosania R[3], Loverro G[3]. 2018 a

RASVUMINE JA MUNASARJADE FUNKTSIOON

- Insuliinresistentsuse tõttu kõrge insuliini tase põhjustab **hüperandrogeneemiat**
- Hüperinsulineemia korral **väheneb suguhormoone siduva proteiini süntees** maksas
- **Kõrge östrogeeni tase** suurenenud androgeenide aromatisatsiooni arvelt rasvkoes

→ munarakkude küpsemise häire

RASVUMISE MÕJU REPRODUKTIIVSETELE ORGANITELE

Kahjustuse mehhanism: lipotoksilisus

- Kõrge triglütseriidide tase → oksüdatiivne stress → munasarja folliklite apoptoos
- Oksüdatiivne stress → põletikunäitajate tõus → CRV tõus
- Oksüdatiivne stress → laktaadi ja triglütseriidide taseme tõus munasarja folliiklites → proinflamatoorsete geenide ekspressioon

Obesity as disruptor of the female fertility. Silvestris E[1], de Pergola G[2], Rosania R[3], Loverro G[3]. 2018 a

POLÜTSÜSTILISTE MUNASARJADE SÜNDROOM

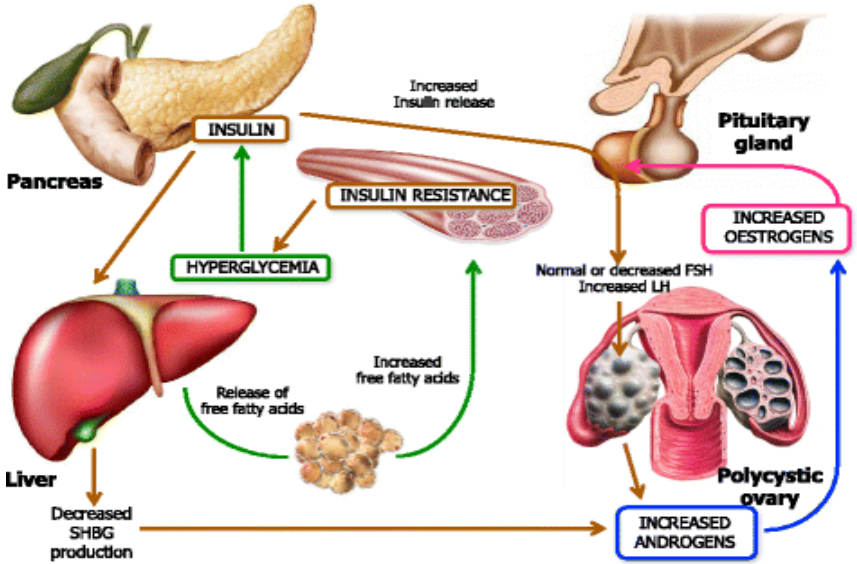
- Hüperandrogeneemia
- Anovulatsioon
- Polütsüstiline munasari

Diagnoosi püstitamiseks on vajalik kahe kriteeriumi olemasolu kolmest

POLÜTSÜSTILISTE MUNASARJADE SÜNDROOM JA HÜPERANDROGENISM

Põhjus: insuliinresistentsus → hüperinsulineemia

kõrge insuliini tase munasarjades ja neerupealistes kutsub esile muutust steroidogeneesis, tekib hüperandrogeneemia, muutub LH stimulatsioon, menstruaaltsükkel muutub anovulatoorseks



KEHAKAALU LANGETAMINE JA FERTIILSUS

- 5-10% kehakaalu langust aitab taastada menstruaaltsükli
- 5% langust suurendab ovulatoorsete folliiklite arvu, langetab vaba testosterooni ja LH taset
- Kehakaalu languse korral suureneb abistatud reproduktsiooni efektiivsus

Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. Clark AM[1] et al 1995 a

Pasqueli et al 2017

RASVUMINE JA TERVISERISKID



KEHA MUUTUSED MENOPAUSI AJAL

- Vananemisel suureneb kehakaal 0,5 kg aastas
- Järsk kehakaalu tõus ja menopaus – erinevad arvamused
- Tekib rasvkoe ümberjaotus: subkutaanne → **vistseraalne**
  - **Kõrgenenud risk metaboolsete häirete tekkeks**

Impact of obesity on the health of women in midlife
Mary Ann Lumsden ,Kahyee Hor 2015

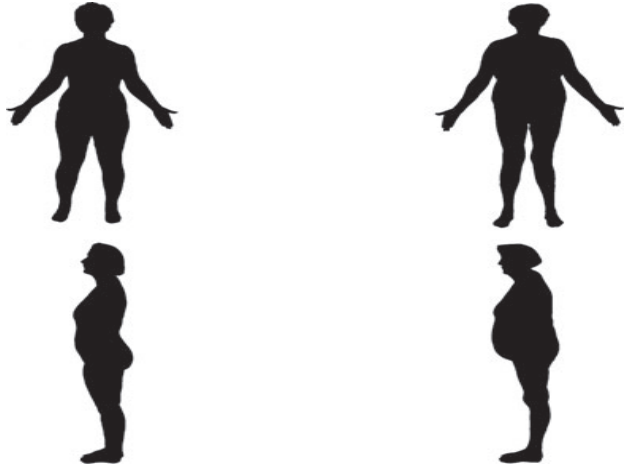
MUUTUV RASVA LADESTUMISE ASUKOHT

Premenopaus

“Pirnitüüpi” rasvumine

Postmenopaus

“Õunatüüpi” rasvumine



30,0	KMI	30,5
0,7	Talje / puusa suhe	1,2

ÜLEKAALULISUS JA MENOPAUS

- Seos müoomide tekkega
  - iga liigse 10 kg-ga suureneb risk 21%
- Seos rinna ja emakavähiga
  - põhjuseks on hüperöstrogeneemia
- Vasomotoorsed sümptomid
- Osteoporoos ja menopaus

Impact of obesity on the health of women in midlife
Mary Ann Lumsden, Kahyee Hor 2015

ÜLEKAALULISUS JA HORMOONASENDUSRAVI (HAR)

- HAR ei põhjusta kehakaalu suurenemist ja pigem vähendab abdominaalse rasvumise teket

- HAR korral väheneb insuliinresistentsus, paraneb glükoosi kontroll ja lipiidide profiil

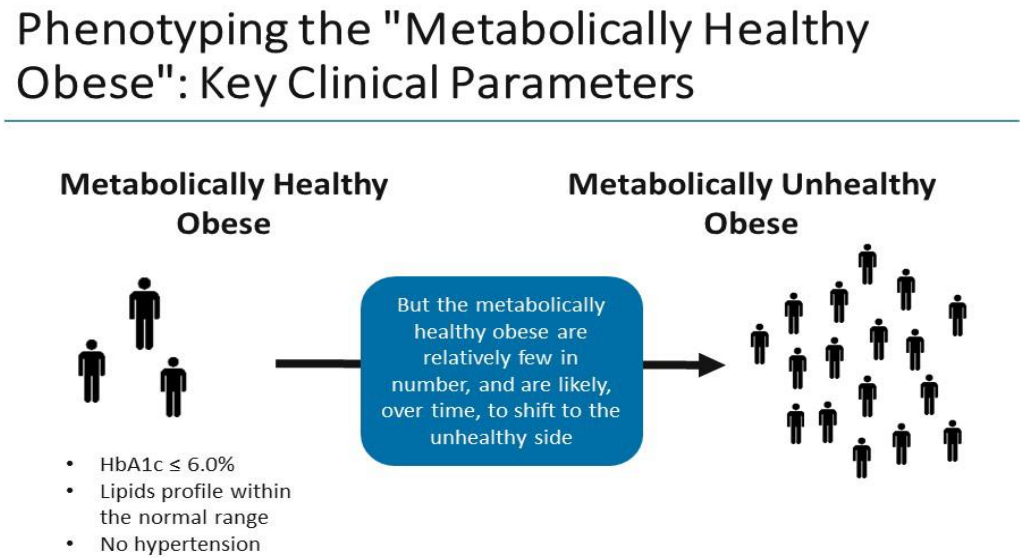
Impact of obesity on the health of women in midlife
Mary Ann Lumsden, Kahyee Hor 2015

RASVUMISE PÕHJUSED

- **“Elustiili haigus” – peamine põhjus**
- Hüpotüreoos (kehakaalu tõus ainult 4-5 kg)
- Polütsüstiliste munasarjade sündroom
- Hüpogonadism
- Cushing’i sündroom (1%)
- Insulinoom
- Geneetilised sündroomid
- Söömishäired

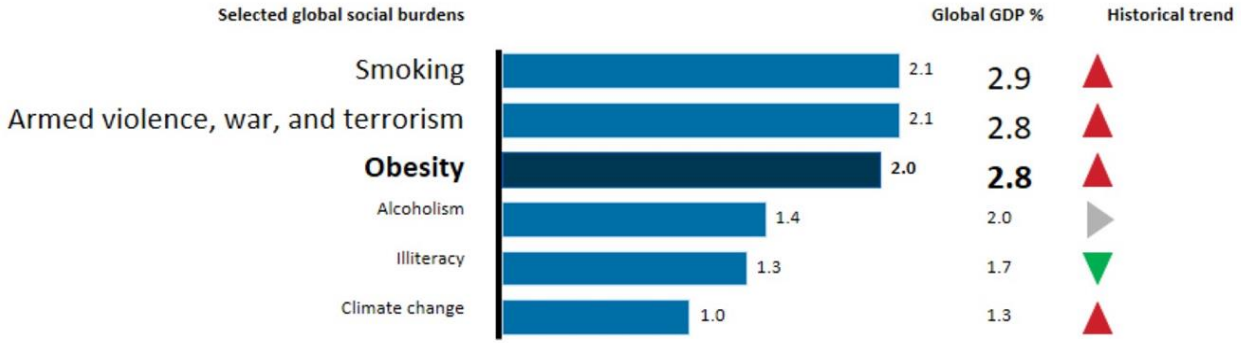
KEHAKAAL JA ELUIGA

KMI 30-35 lühendab eluiga 2-4 aasta võrra
KMI >40 lühendab eluiga 10 aasta võrra



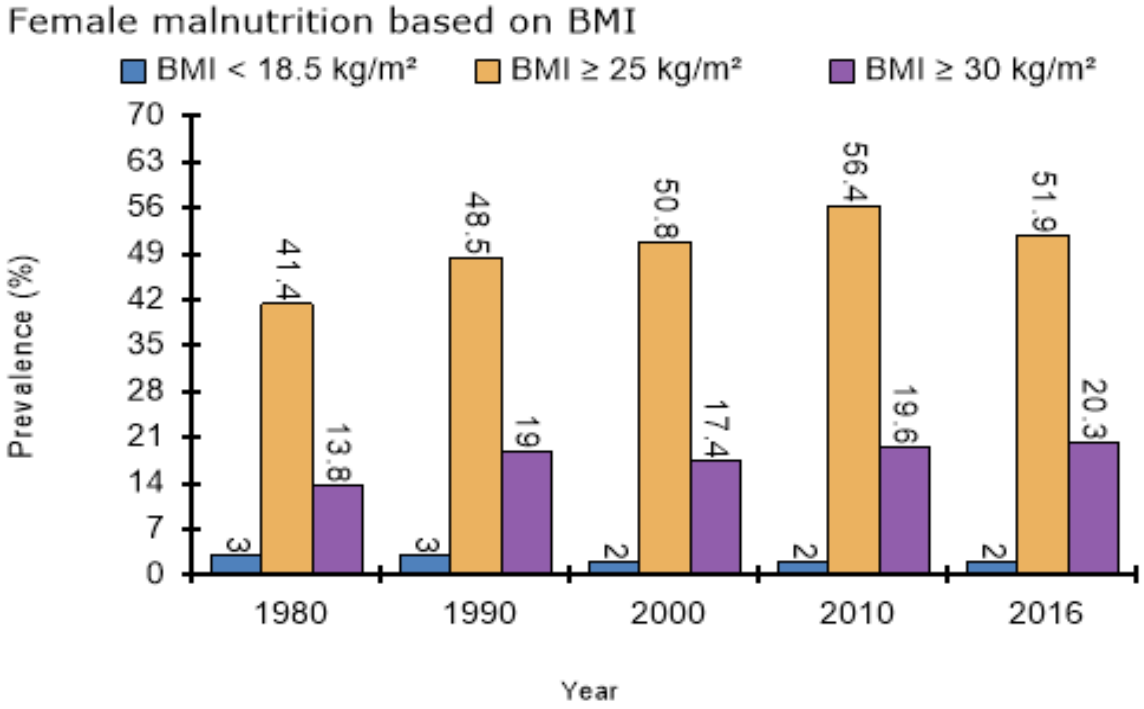
Kramer CK, et al. *Ann Intern Med*. 2013;159:758-769.

The Global Social Burden of Obesity



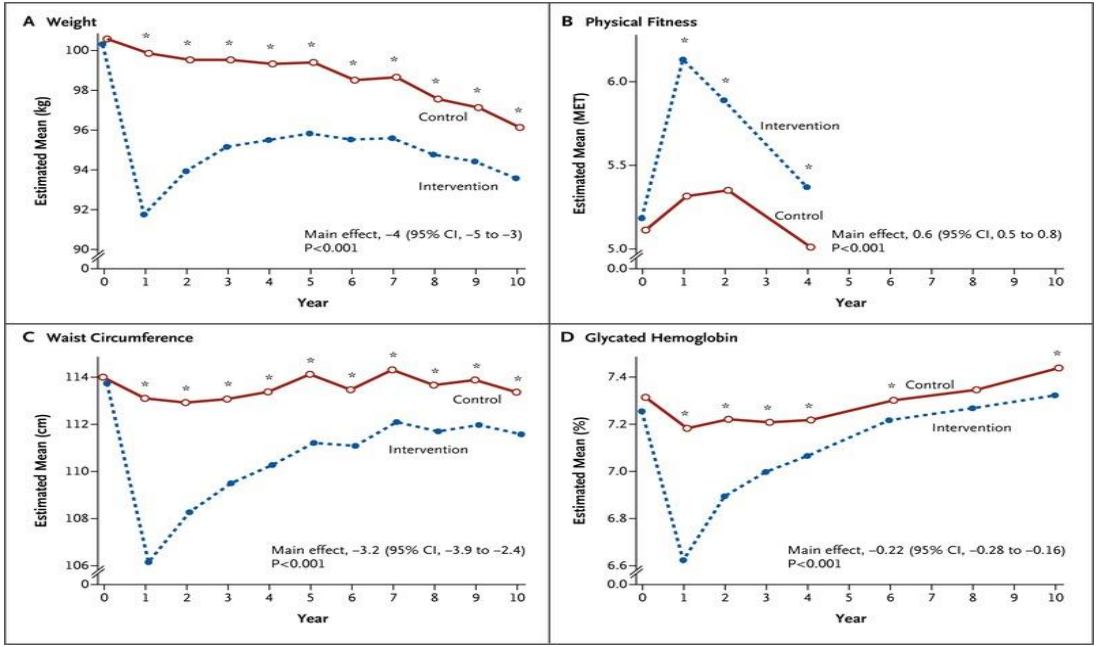
McKinsey Global Institute. Overcoming obesity: An initial economic crisis. 2014.

RASVUMISE KASVUTREND EESTIS



World Health Organization 2019

INTENSIIVNE vs TRADITSIOONILINE KEHAKAALU LANGETAMINE



Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes

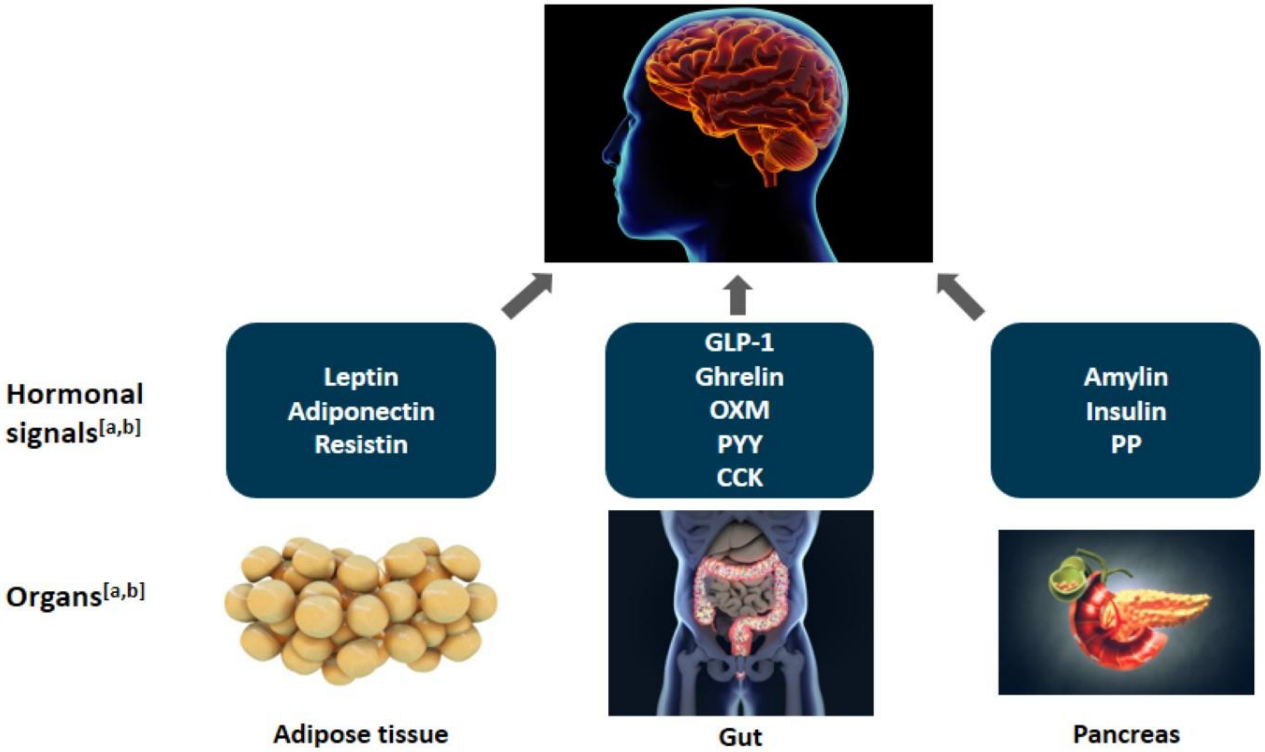
The Look AHEAD Research Group. N Engl J Med 2013

“SÄÄSTLIKKUSE GEENIDE” HÜPOTEES



- Ellujäämise nimel rasva tootmise ja salvestamise võime oli inimkonna jaoks kriitilise tähtsusega
- Loodusliku valiku teel kujunesid välja geenid, mis soodustasid kehakaalu kasvu ja säilimist. Nad vastutavad inimese energiatasakaalu eest, hõlmates nii toidu otsimise käitumismustrist kui ka oksüdatiivset fosforüülimist rakus.
- Kehakaalu langust tajub keha kui haigust ja võitleb selle vastu suurendades näljatunnet ja aeglustades metabolismi.

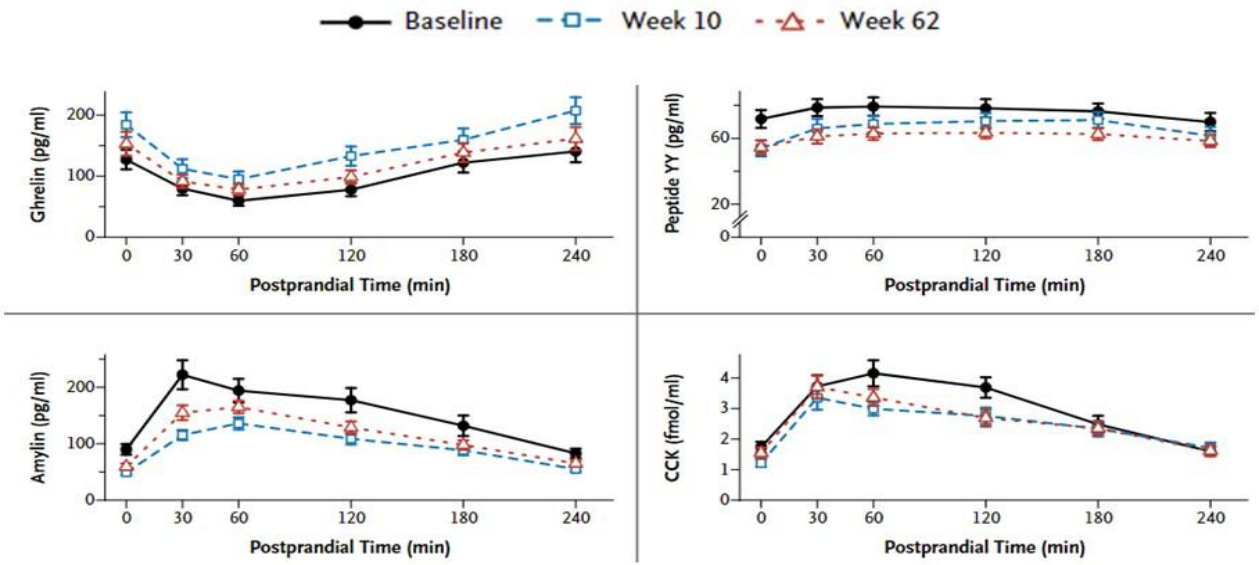
Multiple Hormonal Signals Interpreted by the Central Nervous System Influence Appetite



a. Woods SC, et al. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:S8-S10.
b. Badman MK, et al. *Science*. 2005;307:1909-1914.

KEHAKAALU LANGUS ON KEHA JAOKS „HAIGUS“

Gut Hormone Changes Persistently Oppose Diet-Induced Weight Loss



From The New Engl J Med, Sumithran P, et al. Long-Term Persistence of Hormonal Adaptations to Weight Loss, Vol 365, 1597-1604. Copyright ©2011. Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

“THE BIGGEST LOOSER” JA METABOOLNE KOHANEMINE 6 AASTAT HILJEM



- **N14**
- Peale võistlust:
  - Keskmine kehakaalu langus **58.3 ± 24.9 kg** (p < 0.0001)
  - Keskmise põhilise metaboolse kiiruse langus **610 ± 483 kkal/päevas** (p = 0.0004)
- 6 aastat hiljem:
  - Kehakaalu tõus **41.0 ± 31.3 kg**, PMK langus **704 ± 427 kkal/p**

Persistent metabolic adaptation 6 years after "The Biggest Loser" competition.
Fothergill E 2016

KEHAKAALU LANGUSE VASTU SUUNATUD ORGANISMI KAITSEMEHHANISMID

- Ainevahetuse kiiruse aeglustamine
- Söögiisu suurenemine vastusena kehakaalu langusele
  - Iga kaotatud kilogrammi kohta tarbitakse 100 kcal päevas rohkem
  - võrreldes metabolismi aeglustumisega on mõju kehakaalu tõusule suurem

Langenud kehakaalu hoidmine on seetõttu keeruline ülesanne

David Polidori (Am J Clin Nutr. 2015)

KOKKUVÕTE

- **Rasvumine on krooniline retsidiveeruv haigus, mis oluliselt mõjutab reproduktiivset tervist**
- **Patsiendi teavitamine kehakaalu regulatsiooni mehhanismidest on oluline**
- **Multidistsiplinaarne lähenemine**