

Research Progress on Effect of Obesity on Fertility of Women of Childbearing Age

Hua Li¹ Jinying He² Yuzhen Ma²

1.Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

2.Reproductive Medicine Center of Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

Abstract

Obesity has a serious impact on women's health, especially on the fertility of women of childbearing age may have a series of negative effects. Most of the obese women of childbearing age are maladjusted for menstruation, ovulation and androgen. Obesity can lead to endocrine changes, changes in metabolic pathways and their levels of action in target organs, thus leading to infertility, and is also a key factor causing polycystic ovary syndrome, high androgens and metabolic abnormalities.

Keywords

obesity; female fertility; polycystic ovary syndrome; insulin resistance; weight loss

肥胖对育龄女性生育能力影响的研究进展

李花¹ 何金英² 马玉珍²

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

2. 内蒙古自治区人民医院生殖医学中心, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

摘要

肥胖严重影响着女性健康,尤其是对育龄女性的生育能力可能有一系列负面影响。育龄期的肥胖妇女大多表现为月经失调、排卵稀发和雄激素过多等。肥胖能够导致内分泌改变、改变代谢途径及其在靶器官的作用水平而引起不孕,也是引起多囊卵巢综合征、高雄激素和代谢异常的关键因素。多囊卵巢综合征(以下简称PCOS)是不孕的主要原因之一,许多PCOS的女性也合并超重或肥胖。故通过减轻体重可改善性激素紊乱、调节内分泌,同时提高肥胖女性生育力。

关键词

肥胖; 女性生育能力; 多囊卵巢综合征; 胰岛素抵抗; 减重

1 引言

肥胖是一种全球性流行病,在发达国家和发展中国家都具有深远的临床、社会和经济后果。自1975年以来,世界范围内的肥胖患病率增加了近两倍,2016年有超过19亿成年人超重,其中超过6.5亿人肥胖^[1]。近年来,中国超重或肥胖的人群患病率也逐年增多,从1993年到2009年的17年间,成人超重/肥胖的患病率从13.4%增长至26.4%,总体呈线性增长。育龄妇女也不能幸免于这一戏剧性趋势,2014年中国肥胖女性的患病率为14.1%^[2]。论文针对肥胖对女性生育能力的影响以及肥胖与多囊的关系进行综述^[3,4]。

【作者简介】李花(1993-),女,中国内蒙古乌兰察布人,硕士,医师,从事生殖医学研究。

2 肥胖与生育的相互作用

2.1 肥胖对女性生殖系统的影响

肥胖对女性生育能力有显著影响,^[5]对女性生殖系统的影响包括对下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴的功能、卵母细胞、子宫内膜和胚胎的影响。^[6,7]肥胖通常与较高的胰岛素循环水平有关,随后会增加卵巢雄激素的产生^[8]。多余的脂肪组织负责这些雄激素向雌激素的芳构化,导致HPO轴的负反馈并影响促性腺激素的产生^[9]。

2.2 肥胖对女性内分泌的影响

肥胖女性表现为雌二醇和雄激素浓度的增加,而青春期女孩超重也可出现高雄激素血症^[10]。雄激素浓度增加和性激素结合球蛋白的减少将增加游离雌二醇和睾酮的生物利用度,睾酮通过负反馈减少促性腺激素释放激素和黄体生成素的分

泌,后者会影响子宫内膜容受性和胚胎植入^[11]。而垂体促性腺激素脉冲式分泌失调,造成排卵障碍和月经周期紊乱,影响女性生育力^[12]。

2.3 肥胖对卵母细胞和胚胎质量的影响

母亲的 BMI 极值可能会降低生育干预的成功率,增加母胎发病率,这一观点促使许多提供者对生育治疗设立 BMI 临界值^[13,14]。Van Der Steeg 等^[4]开展了一项 3029 名排卵期女性的队列研究,发现 BMI 每增加 $1\text{kg}/\text{m}^2$,妊娠率将下降 4%。同样, Gesink Law 等^[15]发现,与正常体质量的非吸烟女性相比,超重 (OR=0.84, 95% CI: 0.77~0.92) 和肥胖女性 (OR=0.72, 95% CI: 0.63~0.83) 的生育能力相对较低。

此外,在辅助受孕项目中,肥胖妇女的生育能力似乎也受到了损害。多条证据支持肥胖对辅助生殖技术 (ART) 结果的负面影响。的确,肥胖可能会延长促排卵的持续时间,增加促性腺激素的剂量,减少成熟卵泡和卵母细胞的回收数量,增加周期取消率。此外,肥胖可能对卵母细胞和胚胎质量有负面影响。因此,受精、胚胎移植、植入和怀孕率经常被报道与 BMI 类别的相关性较低。此外,肥胖会使卵母细胞提取和胚胎移植过程更加困难。有一些研究表明,肥胖妇女在 ART 周期中流产的风险增加。对这些研究的 meta 分析显示,无论采用何种受孕方法 (OR=1.67, 95% CI: 1.25~2.25), 其中, BMI $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ 的妇女流产的概率显著更高。

事实上,超重和肥胖也与接受体外受精 (IVF) 的患者由于卵母细胞质量差以及较低的着床前率和子宫接受能力而导致的负面结果相关。因此,对于这些女性,强烈建议减肥以改善生育功能。

3 肥胖与多囊卵巢综合征 (PCOS)

尽管大多数肥胖妇女不存在雄激素过多,但临床表现为不孕和雄激素过多的肥胖妇女更易患多囊卵巢综合征 (PCOS)。西方国家 PCOS 的发病率为 5%~7%, PCOS 的发病率增高可能与全球性的肥胖率上升有关。中国育龄妇女的 PCOS 发病率为 5.6%, 超重或肥胖增加女性妊娠并发症的发生率,如肥胖患者的代谢综合征发生率 (47.9%) 是非肥胖者 (15.9%) 的 3 倍, IR (27.8% : 7.1%) 和高血压 (29.9% : 7.7%) 发生率为 3.9 倍, 高脂血症发生率 (73.2% : 47.7%) 为 1.5 倍。

一方面,胰岛素抵抗在以月经过少和高雄激素血症为特征的 PCOS 病的发病机制中起着重要作用。伴随的肥胖进一步增加了胰岛素抵抗,并加重了 PCOS 症状。Ovalle 和 Azziz 指出, 50%~70% 的 PCOS 患者伴有胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和继发的高胰岛素血症。另一方面, PCOS 雄激素分泌增加导致内脏脂肪沉积,进而加重胰岛素抵抗和高胰岛素血症,进一步加剧这种恶性循环。胰岛素抵抗和高胰岛素血症决定了高雄激素血症刺激卵巢卵泡膜细胞分泌雄激素并增加黄体生成素对卵巢雄激素产生的影响。雄激素和胰岛素都抑制性激素结合球蛋白 (SHBG) 分泌,增加游离和生物活性雄激素水平,使临床雄激素过剩更严重。

最新的一篇基于方法学质量较高的流行病学研究数据进行的荟萃分析显示,超重和肥胖患者中胰岛素抵抗的患病率显著增加,而瘦型患者中并无胰岛素抵抗的显著增。

此外,另一项荟萃分析显示, BMI 增加的 PCOS 患者胰岛素敏感性降低了 27%。按照年龄和 BMI 进行配对分析,发现 PCOS 患者比健康对照组体内内脏脂肪含量多, Glueck 等分析其机制认为,与胰岛素抵抗的发生机制有关,内脏脂肪分解增加导致门静脉循环中游离脂肪酸增多,而睾酮可以促进内脏脂肪的沉积等。Gambineri 等 (2002 年) 发现伴随脂肪增多而出现的胰岛素抵抗和高胰岛素血症可能是导致肥胖的 PCOS 患者排卵异常的原因。

然而,应该引起重视的是,并非所有患有 PCOS 的女性都是肥胖的,并非所有体质量增加和 (或) 胰岛素抵抗的女性都患有 PCOS。

4 减重作为肥胖或不孕症女性的治疗目标

肥胖女性可以从减重中获益。减重可以增加无排卵肥胖女性的排卵率,调节月经周期,改善生育能力。现有数据表明,体重减少 5%~10%, 可以提高生育率,即可使无排卵的肥胖女性恢复排卵,提高妊娠率,并改善诸如胰岛素抵抗等代谢异常指标。Sim 和合作者调查了超重和 / 或肥胖妇女在接受辅助生殖手术后体重减轻对她们随后妊娠结局的影响。在他们的观察中,在回顾的 11 项研究中,有 8 项通过改变饮食和生活方式实现的体重减轻导致接受辅助生殖技术 (ART) 的超重和 / 或肥胖妇女的怀孕率和 / 或活产率显著增加。此外,

据报道, 月经模式的规范化、流产率的降低、可移植的胚胎数量的增加、实现怀孕所需的 ART 周期的减少以及流产率的显著降低。体重下降可提高肥胖妇女的妊娠率, 特别是无排卵 PCOS 妇女的妊娠率。该结论强有力地证明了肥胖是不孕症的重要病因。

5 结语

综上所述, 肥胖对生育力及 ART 影响的机制可能涉及影响 HPO 轴、卵母细胞质量、植入前胚胎质量及子宫内膜容受性等多个方面。大多数研究认为肥胖会造成女性不孕、临床妊娠率低、妊娠期合并症增加等。伴随着肥胖进一步增加了胰岛素抵抗, 而胰岛素抵抗 (Insulin Resistance, IR) 对 PCOS 的发生具有重要影响。虽然肥胖对育龄女性生育能力的影响仍有部分机制尚未完全明了, 但做好体质量管理对提高育龄女性的生育能力有重要意义。坚持体育锻炼并加以饮食控制, 不仅可减少肥胖对育龄女性的负面影响, 还可以增加排卵率, 调节月经周期, 从而提高生育能力。

参考文献

- [1] 中国超重肥胖医学营养治疗专家共识编写委员会. 超重/肥胖医学营养治疗专家共识(2016年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 8(9): 525-540.
- [2] Zhang X, Zhang M, Zhao Z, et al. Geographic variation in prevalence of adult obesity in china: Results from the 2013—2014 national chronic disease and risk factor surveillance[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(4): 291-293.
- [3] Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, et al. Subfecundity in overweight and obese couples[J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(6): 1634-1637.
- [4] Van Der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women[J]. *Hum Reprod*, 2008, 23(2): 324-328.
- [5] Talmor A, Dunphy B. Female obesity and infertility[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2015, 29(4): 498-506.
- [6] Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 270-284.
- [7] Yildiz BO, Bozdogan G, Yapici Z, et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria[J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(10): 3067-3073.
- [8] Rachoń D, Teede H. Ovarian function and obesity—interrelation-ship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 316(2): 172-179.
- [9] Jungheim ES, Moley KH. Current knowledge of obesity's effects in the pre and periconceptional periods and avenues for future research[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 203(6): 525-530.
- [10] Burt Solorzano CM, Helm KD, Patrie JT, et al. Increased adrenal androgens in overweight peripubertal girls [J]. *Endocr Soc*, 2017, 1(5): 538-552.
- [11] Dimopoulou C, Goulis DG, Corona G, et al. The complex association between metabolic syndrome and male hypogonadism [J]. *Metabolism*, 2018(86): 61-68.
- [12] Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: Potential mediators of obesity's impact[J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(4): 840-847.
- [13] Kaye L, Sueldo C, Engmann L, et al. Survey assessing obesity policies for assisted reproductive technology in the United States[J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(3): 703-706.
- [14] Zachariah M, Fleming R, Acharya U. Management of obese women in assisted conception units: A UK survey[J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2006, 9(2): 101-105.
- [15] Gesink Law DC, Macle hose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy[J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(2): 414-420.