

Клінічна значущість компонентів метаболічного синдрому в жінок фертильного віку з різними порушеннями репродуктивної функції

М.В. Власенко¹,
О.К. Крохмалюк²,
Г.В. Хмельнівська³,
К.В. Крохмалюк³

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

²КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1»

³КНП «Тульчинська центральна районна лікарня» Тульчинської міської ради

Резюме. Вступ. Метаболічний синдром (МС) є складною медико-соціальною проблемою та напругою пов'язаний з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД), серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), що чинять негативний вплив на фертильність жінки. **Мета.** Проаналізувати зв'язок компонентів МС з різними порушеннями репродуктивної функції жінки та патогенез їх виникнення. **Матеріал і методи.** Проведено огляд джерел літератури, проаналізовано отримані дані. **Результати.** Початкові прояви метаболічних порушень пов'язані з ожирінням чи адипозопатією. Об'єм талії (ОТ) є кращим прогностичним показником, ніж індекс маси тіла (ІМТ). Провідну роль у прогресуванні МС відіграє спосіб життя, хронічний стрес, недосипання, спадкові чинники. Інсулінорезистентність (ІР) часто спостерігається в новонароджених із малою вагою до гестаційного віку та різко посилюється при ожирінні. Низький рівень мелатоніну вночі пов'язаний із резистентністю до інсуліну, особливо в жінок із синдромом полікістозу яєчників (СПКЯ). Встановлений зворотний зв'язок між рівнем вітаміну D і ступенем ожиріння, оскільки вітамін D здатний пригнічувати процес адипогенезу. Лептин є важливим фактором, що пов'язує ожиріння, МС і ССЗ. З розвитком метаболічних та серцево-судинних ускладнень сильно корелює андройдне ожиріння. Надлишок андрогенів є індукувальним фактором гіпертрофії адипоцитів та локального запалення. СПКЯ асоційований із накопиченням вісцерального жиру, а резистентність до інсуліну в жінок стимулює секрецію андрогенів яєчниками. **Висновки.** Патологічні зміни в співвідношенні статевих гормонів можуть призвести до окремих компонентів МС. Водночас ІР є одним із факторів розвитку гінекологічної патології через прискорення статевого розвитку, вірилізацію і, як наслідок, дисфункцію яєчників, ендометрію, розвиток гестаційного ЦД. Взаємозв'язок між проявами МС, репродуктивною функцією і гінекологічною патологією жінок різного віку потребує подальшого вивчення для визначення додаткових параметрів МС, обов'язкових методів його діагностики та профілактики.

Ключові слова: метаболічний синдром, ожиріння, репродуктивна функція.

Огляди

В умовах реалій сьогодення МС є однією з важливих та складних медико-соціальних проблем, що диктує нові виклики превентивної медицини в реальній клінічній практиці широкого кола спеціалістів. МС має клінічне значення, оскільки впливає на виникнення та прогресування порушень вуглеводного, ліпідного та інших видів обміну, напряду пов'язаний з ожирінням, ЦД, атеросклерозом, серцево-судинними катастрофами. Кожен із компонентів МС чинить негативний вплив на фертильність жінки, менструальний цикл, частоту ускладнень вагітності й пологів, від чого залежить здоров'я потомства.

За своєчасної діагностики та лікування перших проявів МС його розвиток може бути зворотним та неускладненим для жінок фертильного віку.

Визначення МС та його компоненти

МС (синдром Х, MetS) – це комплекс кардіо-метаболических розладів, безпосередньо пов'язаних із ризиком розвитку низки хронічних патологій [1]. Історія вивчення МС сягає початку ХХ століття, коли науковці почали звертати увагу на часте поєднання порушень вуглеводного, ліпідного та пуринового обміну з ожирінням

та артеріальною гіпертензією (АГ), висловлюючи припущення про наявність взаємозв'язку в механізмі їх виникнення [2]. До того, як Міжнародна федерація діабету (International Diabetes Federation, IDF) та Всесвітня організація охорони здоров'я (World Health Organization, WHO) дійшли спільного рішення використовувати єдиний термін «метаболический синдром», йому давали різні назви – синдром ІР-дисліпідемії, синдром агломерації атерогенних факторів, кардіоваскулярний МС – що стали відображенням його компонентів [2].

Усі чинні класифікації зведені до основних критеріїв, необхідних для встановлення факту МС: абдомінальне ожиріння, порушення вуглеводного обміну, порушення ліпідного обміну та АГ (табл.) [2].

Попри тривалі дискусії щодо встановлення порогових діагностичних значень для кожного із вищевказаних компонентів, у 2009 році представниками провідних міжнародних організацій були затверджені так звані «гармонізовані» діагностичні критерії Американської кардіологічної асоціації та Національного інституту серця, легенів і крові (American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute, АНА/ННБІ) (2009) [3]. Якщо в критеріях

Таблиця. Еволюція діагностичних компонентів МС за даними різних наукових організацій

Table. Evolution of the diagnostic components of the metabolic syndrome according to data from different scientific organizations

Організація Organization	Абдомінальне ожиріння Abdominal obesity	Глюкоза натще, ммоль/л Fasting glucose, mmol/L	Тригліцериди, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	Холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ммоль/л Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	АТ, мм рт. ст. BP, mmHg	Альбумінурія Albuminuria	Діагностика Diagnostics
1	2	3	4	5	6	7	8
ВООЗ (WHO) (1999, 2004) [4]	ІМТ >30 кг/м ² та/або ОТ/ОС: >0,9 (Ч) >0,85 (Ж)	Гіперглікемія натще, ПТГ, ЦД2 або ІР	≥1,7	<0,9 (Ч) <1,02 (Ж)	≥140 / ≥90	>20 мкг/хв або САК ≥30 мг/г	≥3 критеріїв, один з яких обов'язково гіперглікемія натще, ПТГ, ЦД2 або ІР
	BMI >30 kg/m ² and/or WC/HC: >0,9 (M) >0,85 (W)	Fasting hyperglycemia, IGT, DMT2 or IR		<0,9 (M) <1,02 (W)		>20 µg/min or ACRU ≥30 mg/g	≥3 criteria, one of which must be fasting hyperglycemia, IGT, DMT2 or IR

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8
EGIR (1999) [6]	OT: ≥94 см (Ч) ≥80 см (Ж)	≥6,1 (при ви- ключенні ЦД)	≥2	<1 або за- стосування препаратів від дисліпідемії	≥140 / ≥90 або застосування гіпотензивних препаратів	–	≥3 критеріїв, один з яких обов'язково ІР або ГІ
	WC: ≥94 см (М) ≥80 см (W)	≥6,1 (with the exclusion of T2DM)		<1 or the use of drugs for dyslipidemia	≥140 / ≥90 or the use of hypotensive drugs		≥3 criteria, one of which must be IR or HI
NCEP ATP III (2005) [7]	OT: ≥102 см (Ч) ≥88 см (Ж)	≥5,6	≥1,7	<1,03 (Ч) <1,29 (Ж)	≥130/ ≥85	–	≥3 критеріїв
	WC: ≥102 см (М) ≥88 см (W)			<1,03 (М) <1,29 (W)			≥3 criteria
IDF (2005) [5]	OT: ≥94 см (Ч) ≥80 см (Ж) (для європейської популяції)	≥5,6	≥1,7	<1,03 (Ч) <1,29 (Ж)	≥130/ ≥85	–	≥3 критеріїв, один з яких обов'язково абдомінальне ожиріння
	WC: ≥94 см (М) ≥80 см (W) (for the European population)			<1,03 (М) <1,29 (W)			≥3 criteria, one of which must be abdominal obesity
AHA/NHLBI (2009) [3]	OT: ≥94 см (Ч) ≥80 см (Ж) (для європейської популяції)	≥5,6	≥1,7	<1,0 (Ч) <1,3 (Ж)	≥130/ ≥85	–	≥3 критеріїв
	WC: ≥94 см (М) ≥80 см (W) (for the European population)			<1,0 (М) <1,3 (W)			≥3 criteria

Примітка: AHA/NHLBI – Американська асоціація серця / Національний інститут серця, легенів і крові; IDF – Міжнародна діабетична федерація; EGIR – Європейська група з вивчення резистентності до інсуліну; NCEP ATP III – Національна освітня програма щодо високого рівня холестерину (лікування дорослих, панель III); AT – артеріальний тиск, ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я, ГІ – гіперінсулінемія, ОС – об'єм стегон, ПТГ – порушення толерантності до глюкози, САК – співвідношення альбумін/креатинін.

Note: AHA/NHLBI – American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute; IDF – International Diabetes Federation; EGIR – European Group for the Study of Insulin Resistance; NCEP ATP III – Adult Treatment Panel III of National Cholesterol Education Program; ACUR – albumin to creatinine ratio, BMI – body mass index, BP – blood pressure, IGT – impaired glucose tolerance, T2DM – type 2 diabetes mellitus, IR – insulin resistance, HI – hyperinsulinemia, HC – hip circumference, WC – waist circumference, WHO – World Health Organization.

Огляди

ВООЗ 2004 року обов'язковим компонентом МС була ІР (порушення глікемії натще, порушення толерантності до вуглеводів або ЦД2) [4], у критеріях IDF 2005 року – абдомінальне ожиріння (ОТ >94 см у чоловіків і >80 см у жінок європейської популяції) [5], то серед гармонізованих критеріїв АНА/NHBLI 2009 року не відзначалося обов'язкових.

Відповідно до АНА/NHBLI (2009) МС може бути діагностований в осіб без ожиріння, що дозволяє розширити коло діагностичного пошуку, проте ОТ залишається важливим показником у первинному обстеженні пацієнта. Рівень інсуліну в крові наразі не входить до п'яти основних критеріїв, оскільки його вимірювання для широкомасштабного скринінгу є громіздким. Натомість використовують показник ОТ, який, як доведено, сильно корелює з наявністю ІР [6]. Пізніше кілька досліджень продемонстрували, що співвідношення ОТ до зросту є кращим показником, ніж ОТ окремо [7].

На передній план виступає поняття дисфункції жирової тканини (ЖТ), або адипозопатії, що може мати місце при нормальних показниках ІМТ та ОТ, але є важливим етіопатогенетичним чинником метаболічних порушень. Враховуючи, що ЖТ у жіночому організмі відіграє важливу роль у перетворенні статевих гормонів, можна припустити, що компоненти МС мають вагомe значення у виникненні порушень менструального циклу і гінекологічних захворювань та зниженні фертильності в жінок репродуктивного віку.

Епідеміологія, етіопатогенез та епігенетика МС

Поширеність МС серед дітей, підлітків та жінок репродуктивного віку невинно зростає і коливається від 15 до 30% залежно від регіону світу [1, 8, 9]. За даними J.X. Moore і співавт. (2017 р.) більше третини всіх дорослих відповідають критеріям МС, при чому як серед осіб з ожирінням, так і без нього. Розповсюдженість МС оцінюється від 26,8% до 35,5% і залежить від віку, статі, расової приналежності [10]. Компонентом МС з найбільш суттєвим зростанням протягом періоду дослідження був ОТ (серед чоловіків із 23,6% до 42,6%; серед жінок із 38,2% до 60,9%), а також низький холестерин ліпопротеїдів високої щільності (у чоловіків від 29,6% зріс до 41,7% у третьому періоді дослідження; у жінок – від 35,3% до 46,2%).

Тривалий час вважалося, що на МС страждають переважно люди старшого та похилого віку, а також більшою мірою чоловіки, ніж жінки. Проте впродовж останніх років чітко формується тенденція до омолодження даної проблеми. Метааналіз P.V. Nolan та співавт. (2017 р.) показав, що частота МС у молодих дорослих осіб складає 4,8-7,8%. При цьому розповсюдженість компонентів МС у даній віковій групі розподілена таким чином: зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності (атерогенна дисліпидемія) – 26,9-41,2%, підвищення артеріального тиску – 6,8-23,6%, гіпертригліцеридемія – 8,6-15,6%, гіперглікемія натще – 2,8-15,4% [11]. Початкові прояви метаболічних порушень, у першу чергу, пов'язані із надмірною масою тіла чи ожирінням, проявляються вже в дитячому та підлітковому віці та частіше серед жителів економічно розвинених країн та осіб з обтяженим сімейним анамнезом [12].

Таким чином, МС поширений серед молодих осіб, включаючи жінок фертильного віку та позначається на їх репродуктивній функції.

Етіологія, генетичні основи та фактори розвитку МС

Навколишнє середовище та спосіб життя, для якого характерні переїдання, гіподинамія, оцадливий генотип (сприяв виживанню предків в умовах недостатності їжі), хронічний стрес відіграють провідну роль у прогресуванні МС та його ускладнень. В останні роки до етіологічних чинників додалися контамінація штучним освітленням, розлади сну/циркадних ритмів, нестача окремих мікро- та макронутрієнтів, зміни кишкового мікробіому, вплив пренатальних факторів, поширеність екстракорпорального запліднення, можливість виношування вагітності за наявності екстрагенітальної та/чи гінекологічної патології та гормональних порушень.

Чітко прослідковується роль спадкових чинників, до яких належить характер розподілу ЖТ, схильність до адипозопатії, оцадливий генотип, конституційні особливості складу м'язових волокон та чутливість тканин до інсуліну.

У найбільшому метааналізі геномних асоціацій (genome-wide association studies, GWAS), що охоплював близько 340 000 осіб переважно європейського походження, вивчали гени, пов'язані з МС та його компонентами [13]. Маркерами

МС на генетичному рівні можуть бути декілька груп генів.

Серед тих генів, які регулюють ліпідний обмін та розвиток ожиріння виділяють *адипонектин (ADIPOQ)*; *рецептор адипонектину типу 2 (ADIPOQ2)*; *ген, що кодує аполінопротеїн А-V (APO A5)*; *мікросомальний переносник тригліцеридів жирних кислот (ATGL)*; *білок, що зв'язує жирні кислоти в клітинах кишкового тракту (FABP2)*, а також *ген передсердного натрійуретичного пептиду (ANP)* [14].

Генами ІР є *ген, що кодує рецептор, який активується проліфераторами пероксисом типу P2 (PPARG2)*; *гени, що беруть участь у транспорті інсуліну через мембрану бета-клітин підшлункової залози (ABCC8 та KCNJ11)*; *гени, які залучені до регуляції метаболізму глюкози через сигнальний канал Wnt-типу (CAPN10, TGF7L2)* [15].

Рідкісні рецесивні мутації в *генах, що кодують лептин і його рецептори – MCR3, MC4R і POMC* – були пов'язані з ожирінням і резистентністю до інсуліну [16]. Слід зазначити, що деякі локуси, пов'язані з ожирінням, мають зв'язок з іншими ознаками МС. Наприклад: *FTO, FOXO3, TMEM18, HIP1, MC4R і PRKD1* були пов'язані з гіпертригліцеридемією, нижчим рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності, підвищенням інсуліну натще, підвищенням артеріального тиску та ішемічною хворобою серця [17].

Виявлена асоціація між АГ та *генами, що кодують ангіотензин (AGT), NO-синтетазу клітин ендотелію судин (NOS3)* [18]. Варіації в *генах ADIPOQ, NR3C1, FOXC2, SREBP1 і GNB3* також пов'язані з ЦД і АГ [19]. Крім того, нещодавно було встановлено, що функціональна мутація *регульованої тирозином кінази 1B з подвійною специфічністю (Dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1B, Dyrk1B)* призводить до аутосомно-домінантного варіанту МС з раннім початком ішемічної хвороби серця. Сімейство *Dyrk* впливає на функцію підшлункової залози, розвиток скелетних м'язів та гомеостаз глюкози та інсуліну [20].

Схильність до окремих захворювань у дорослому віці є наслідком впливу різних факторів на плід під час внутрішньоутробного розвитку, пренатального періоду і раннього розвитку дитини. Стан здоров'я, особливості харчування, гінекологічний анамнез матері, перебіг вагітності та положів мають зв'язок із поширеністю МС у нащадків.

Концепція епігенетичної спадковості полягає у тому, що організм впродовж життя набуває нових ознак, які передаються в поколіннях, але не впливають на генотип. Тобто відбуваються зміни у фенотипі без змін у послідовності ДНК (генотипі) [21].

До епігенетичних чинників можна віднести характер харчування, що призводить до дефіциту вітамінів та мінералів, вплив шкідливих умов довкілля: постійні стресові ситуації, ендокринопатії та гормональні зрушення [21].

Ожиріння та ІР у матері до та під час вагітності призводять до формування ІР у плода вже на ранніх етапах розвитку, внаслідок порушення транспорту глюкози. При цьому майже 33% вагітних мають ожиріння та, ймовірно, супутню з ним ІР, що особливо характерно для жінок із СПКЯ, які за допомогою сучасних методів лікування все частіше мають змогу подолати репродуктивні розлади [22].

Обмежене харчування матері, так само як перегодовування, призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції та АГ у двох наступних поколіннях нащадків, і особливою мірою в тих, які посилено харчуються в постнатальному періоді [23]. ІР часто спостерігається в новонароджених із малою вагою до гестаційного віку та різко посилюється при ожирінні [24]. За даними проведених досліджень, у віці 50 років ризик синдрому ІР був у 10 разів вищий у людей із вагою при народженні <2500 грамів [25]. У віці 22 роки 2,3% людей, що народилися малими до гестаційного віку мали ознаки розвитку МС, а в групі людей, що народилися нормальними до гестаційного віку – лише 0,3% [26]. Відмічалася U-подібна крива співвідношення між вагою при народженні та ризиком ЦД 2-го типу (ЦД2) [27]. Тобто і мала і велика вага при народженні є фактором ризику.

Рутинна оцінка метаболічних параметрів не виправдана у всіх дітей, народжених малими до гестаційного віку. Але критерії МС мають бути оцінені в людей, народжених малими до гестаційного віку, які наразі мають зайву вагу або ожиріння.

Був зареєстрований зв'язок між малою вагою при народженні та високим ризиком ЦД2, на основі якого сформулювали гіпотезу «ощадливого фенотипу» [28]. Такий ефект доведений ще на етапі дозрівання гамет та зачаття [29]. Пренатальні впливи сприяють структурному

Огляди

пошкодженню клітин і тканин, а також зміні чутливості клітин до фізіологічних стимулів [30]. Надлишок калорій у раціоні може відігравати одну з ключових причин вісцерального ожиріння і є важливим пусковим фактором, який активує більшість шляхів МС [31]. Проте, на функцію ЖТ також можуть впливати так звані біогенні речовини, при чому вони починають діяти ще в пренатальному періоді. Це чужорідні для організму речовини, які можуть зв'язуватися з рецепторами гормонів і працювати як їх агоністи або антагоністи, таким чином впливаючи на адипогенез [32]. Їх механізми дії різноманітні: вплив на диференціацію преадипоцитів, зміна базального метаболічного статусу, накопичення тригліцеридів [33].

Одним з основних механізмів, який, очевидно, має взаємозв'язок з ожирінням та МС, є внутрішня система хронометражу [34]. Кореляція між збільшенням випадків ожиріння та розповсюдженням сучасних соціальних звичок, таких як нерегулярний графік сну, робота в нічні зміни, пізні приймання їжі, нічне освітлення, переконливо свідчить про те, що циркадна система бере участь в етіології МС. Кілька клінічних досліджень показали підвищену поширеність МС серед працівників нічних змін, підтверджуючи те, що штучне освітлення може сприяти підвищенню поширеності метаболічних розладів [35].

Недосипання та порушення циркадних ритмів може призвести до порушення синтезу мелатоніну. Розлади сну призводять до змін у функціонуванні нейроендокринної регуляторної системи, погіршують стійкість до стресу, активують прозапальні процеси та посилюють активність симпатичної нервової системи (СНС) переважно вночі. Недостатність сну підвищує ризик розвитку метаболічних розладів [36].

Низький рівень мелатоніну вночі пов'язують із метаболічними аномаліями, такими як резистентність до інсуліну. Крім того, пригнічення виділення мелатоніну вночі під дією штучного світла було пов'язано з гіпертонічною хворобою та серцево-судинними подіями [37]. Мелатонін відіграє роль у регуляції стероїдогенезу яєчників, фолікулогенезу та дозрівання ооцитів, а також захищає фолікули від окислювального стресу та атрезії, тим самим сприяючи овуляції [38]. Високий рівень мелатоніну у фолікулярній

рідині необхідний для росту фолікула, тоді як знижені концентрації можуть бути причиною ановуляції, зокрема, при СПКЯ. Встановлювали значно більшу екскрецію 6-сульфатоксимелатоніну, основного екскреторного метаболіту мелатоніну, у пацієнтів із СПКЯ [39]. Описані вищі концентрації мелатоніну в сироватці крові, пов'язані з внутрішньофолікулярним дефіцитом мелатоніну в яєчниках у пацієток із СПКЯ [40]. Високий циркулюючий рівень мелатоніну при СПКЯ може бути реакцією зворотного зв'язку на дефіцитні рівні мелатоніну в яєчнику [41]. Мелатонін може безпосередньо впливати на функцію яєчників: його рівень у фолікулах яєчників вищий відносно рівня в плазмі, він змінює стероїдогенез гранульозних клітин і функцію фолікулів.

Дослідження загальногеномних асоціацій показали, що поліморфізм *генів, які кодують рецептори мелатоніну людини (MTNR1A і MTNR1B)*, залучений до патогенезу ЦД2 [42]. Варіанти *MTNR1B (MT2)* були пов'язані з порушеннями секреції інсуліну та підвищенням рівня глюкози натще, а варіанти *MTNR1A (MT1)* – із підвищеним ризиком розвитку СПКЯ [43]. Вказували, що в пацієтки із СПКЯ спостерігають труднощі із засинанням і збереженням сну [44]. У цьому відношенні обструктивне апное уві сні є загальною ознакою в дорослих і підлітків із СПКЯ, які страждають кількома супутніми захворюваннями, такими як ІР та ожиріння [45]. Чіткий зв'язок між порушеннями сну та репродуктивною дисфункцією також був помічений і в жінок без СПКЯ: у тих, хто спить <6 годин на добу, менструальний цикл коротший або довший [46].

Лікування мелатоніном значно знизило рівні сироваткового андрогену та 17 α -гідроксипрогестерону та підвищило сироватковий рівень фолікулостимулюючого й антимюлерового гормону, майже у 95% учасників відбулися зміни в бік нормалізації менструального циклу [47].

Лікування мелатоніном покращує показники оксидативного стресу і параметрів запалення в жінок з ожирінням та полегшує прояви МС [48]. Застосування мелатоніну окремо або в комбінації з метформіном, покращує глікемічний контроль у пацієнтів із ЦД2 [49].

Мелатонін, як хронобіотичний/цитопротекторний агент, займає особливе місце в профілактиці та лікуванні МС, розглядається його можлива терапевтична користь при СПКЯ [35].

Хронічний стрес і гіперактивація СНС при МС

СНС бере участь у регуляції обміну речовин, як у стані спокою, так і під час дії фізіологічних стимулів (приймання їжі, підвищення рівня інсуліну, зниження температури навколишнього середовища). Волокна СНС підшлункової залози, печінки, скелетних м'язів та ЖТ при їх активації стимулюють швидкі катаболічні реакції у вигляді глікогенолізу і ліполізу. Проте, їх відповідь на активацію залежить від стану, у якому знаходиться організм. Наприклад, при голодуванні активація симпатичних нервових волокон печінки призводить до глюконеогенезу, а в разі насиченості їжею – до швидкої продукції глюкози після їди [50]. Щодо ожиріння і МС наразі невідомо, чи є гіперактивація СНС їх причиною, чи наслідком. Активація симпатичних нервових волокон сприяє ліполізу в адипоцитах через стимуляцію β -адренергічних рецепторів, які переважають у ЖТ. У той час, як стимуляція α -адренорецепторів пригнічує ліполіз [51]. Вісцеральне ожиріння

пов'язане з вищою активністю СНС, ніж глютеофеморальне, а зменшення маси тіла сприяє зниженню активності СНС [52]. Варто зазначити, що ЖТ іннервується лише симпатичними волокнами, на відміну від інших органів, які також мають парасимпатичну іннервацію.

Лептин, рівень якого часто підвищений при МС, також сприяє підвищенню тонуусу СНС. Адреналін і норадреналін підвищують швидкість ліполізу в ЖТ, схожу дію має глюкагон, соматотропний гормон, адренкортикотропний гормон. Хронічний стрес, який є поширеним явищем у сучасних умовах життя, відіграє певну роль у гіперактивації симпатичних нервових волокон [53]. Надмірна активація СНС частіше зустрічається в осіб із МС, що підтверджується вищими рівнями норадреналіну в плазмі і метаболітів норадреналіну в сечі в осіб із МС, порівняно зі здоровими людьми [54].

Отже, хронічна активація СНС підвищує ризик ожиріння, ІР, гіперглікемії, АГ з подальшим формуванням МС (рис. 1) [51, 55].

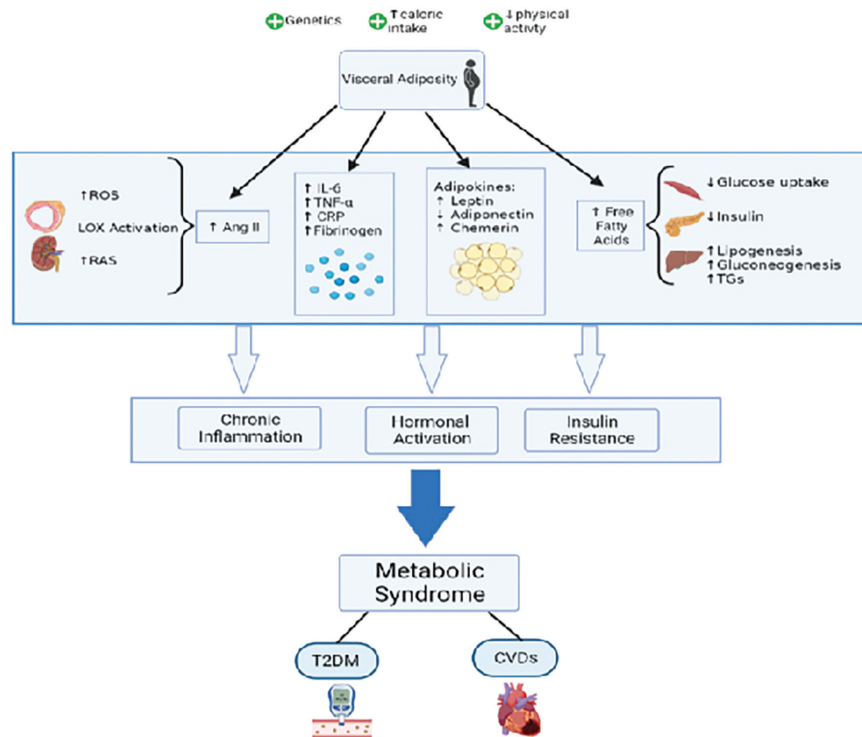


Рис. 1. Патофізіологія МС [55].

Примітка: ROS – активні форми кисню, RAS – ренін-ангіотензинова система, Ang II – ангіотензин II, IL-6 – інтерлейкін-6, TNF- α – фактор некрозу пухлин α , CRP – C-реактивний протеїн, T2DM – ЦД2, CVDs – ССЗ.

Fig. 1. MetS pathophysiology [55].

Note: ROS – reactive oxygen species, RAS – renin angiotensin system, Ang II – angiotensin II, IL-6 – interleukin-6, TNF- α – tumor necrosis factor α , CRP – C-reactive protein, T2DM – type 2 diabetes mellitus, CVDs – cardiovascular diseases.

Огляди

Мікронутрієнти та метаболічні розлади

Останні дослідження підтвердили наявність зворотного зв'язку між рівнями циркулюючого вітаміну D і ступенем ожиріння [56]. Botella-Carretero і співавт. (2007 р.) повідомили, що 63% людей із патологічним ожирінням (ІМТ ≥ 40 кг/м²) мали МС, а дефіцит вітаміну D спостерігався у 50,7% із них [57]. Близько двох десятиліть тому дослідники повідомили, що вітамін D був здатний пригнічувати процес адипогенезу. Відповідно до цього дослідження, при дефіциті вітаміну D у преадипоцитах на 50% зменшилося накопичення тригліцеридів [58]. Багато досліджень *in vitro* на лініях адипоцитів показали, що вітамін D втручається в процес диференціювання адипоцитів і, таким чином, пригнічує адипогенез. Попередні дослідження припускали інгібіторний ефект 1,25(OH)D на диференціацію преадипоцитів, як можливу причину антиадипогенного ефекту вітаміну D.

Дефіцит і недостатність вітаміну D посилюють регуляцію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що призводить до гіпертонії. Існує прямий зв'язок між вітаміном D і цією системою, оскільки вітамін D діє як потужний ендокринний супресор у біосинтезі реніну через регуляцію ренін-ангіотензин-альдостероновою системою [59]. Зниження секреції інсуліну має сильну кореляцію з дефіцитом вітаміну D. Кілька досліджень повідомляли, що низький рівень вітаміну D викликає розвиток резистентності до інсуліну [60].

Щодо іншого мікроелементу – магнію – показано сильний зв'язок між його недостатністю та розвитком МС. Більше споживання магнію знижувало ризик розвитку МС [61].

Патогенез МС

G.Reaven у 1988 р. об'єднав усі метаболічні зміни – ІР, гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози, зниження ліпопротеїдів високої щільності, підвищення тригліцеридів та ліпопротеїдів низької щільності – та припустив, що вони мають значення в розвитку ЦД2 та серцево-судинних подій, зокрема внаслідок резистентності тканин до інсуліну [2].

Який саме компонент МС має первинне етіопатогенетичне значення досі достеменно невідомо. Шляхи метаболізму білків, жирів та вуглеводів тісно пов'язані між собою на рівні ферментів

та ключових ланок перетворення, тож визначення первинного компонента не є критично важливим. Натомість має значення комплексний вплив на профілактику порушень усіх видів обміну.

Патолофізіологія МС охоплює кілька складних механізмів, які ще належить повністю з'ясувати.

ЖТ є окремим ендокринним органом, який бере участь у метаболічних процесах, гормональній та імунній регуляції та має вплив на репродуктивну функцію зокрема. Відомо, що адипоцити секретують лептин, адипонектин та інші адипокіни, що беруть участь у процесах метаболізму. Адипозопатія характеризується порушеннями, починаючи від стадії адипозогенезу, проліферації адипоцитів, порушення кровопостачання і зменшення оксигенації ЖТ до її ектопічного розташування та вісцерального ожиріння, що, своєю чергою, стає причиною метаболічних змін і МС [62]. Важливою стає не кількість адипоцитів та загальний вміст ЖТ, а їх якість та характер розподілу.

У морфології та функціонуванні вісцерального та підшкірного жирового депо є відмінності. Одна із найбільш важливих – тропність адипоцитів до гіпертрофії або гіперплазії [63]. Саме гіпертрофія адипоцитів є ознакою адипозопатії, на відміну від гіперплазії, що є фізіологічним варіантом збільшення вмісту ЖТ [64]. Фізіологічне збільшення кількості підшкірної ЖТ реалізується через проліферацію клітин-попередників адипоцитів (преадипоцитів) і характеризується нормальною васкуляризацією, меншим ступенем фіброзу та інфільтрації макрофагами [65]. У гіпертрофованих адипоцитах порушена здатність до швидкого накопичення жирів в умовах тривалого позитивного енергетичного балансу, тому відбувається перенаправлення жирів у інші органи, а також змінена секреція адипокінів, що сприяє ІР [64]. Гіпертрофія адипоцитів характеризується патологічною васкуляризацією, фіброзом та інфільтрацією макрофагами, що синтезують прозапальні цитокіни [65]. Встановлено, що поліморфізм промотора гена ІЛ-16 (одного із прозапальних цитокінів) при надлишку ЖТ пов'язаний з ІР [66].

На цьому етапі варто згадати роль пре- та постнатального періоду, адже саме тоді відбувається диференціація преадипоцитів у зрілі клітини. Від умов, в яких розвивається ембріон, і впливу неспадкових чинників на розвиток

дитини в постнатальному періоді залежить тропність зрілих адипоцитів до гіпертрофії або гіперплазії та, відповідно, їх функціонування в майбутньому. Якщо здатність преадипоцитів диференціюватися й оновлювати пул зрілих клітин порушується, наявні зрілі адипоцити гіпертрофуються, внаслідок чого посилюється синтез прозапальних цитокінів, а чутливість до інсуліну зменшується [67].

Дисфункція ЖТ та ожиріння має сильний зв'язок із гіперліпідемією, ЦД2 та АГ [68]. Збільшення ЖТ входить у поняття МС, але важливо уточнення характеру розподілу ЖТ. Особливістю адипоцитів вісцерального жиру є низький базальний рівень і високий катехоламін-стимульований рівень ліполізу, що пов'язано із наявністю великої кількості β -адренорецепторів і малої – α -адренорецепторів. Вісцеральна ЖТ має знижену реакцію на антиліполітичні стимули інсуліну, простагландинів і аденозину. У сукупності це все сприяє швидшому накопиченню ліпідів [67]. Вісцеральні адипоцити синтезують більшу кількість адипонектину, інгібітора плазміноген-активуючого фактора 1 та ангіотензиногену, інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-8, тоді як підшкірна ЖТ продукує у 2-3 рази більше лептину [69]. Більший вміст неестерифікованих жирних кислот також характерний саме для вісцеральних адипоцитів. Вони секретують цитокіни, які мають вплив на вуглеводний і жировий обмін у печінці та сприяють утворенню в ній прозапальних речовин [70]. Натомість цитокіни, що синтезує глютеофеморальна ЖТ мають здебільшого місцевий вплив на проліферацію і функцію адипоцитів [71].

Пацієнти з ожирінням можуть мати нормальні показники метаболізму, включно з нормальною чутливістю до інсуліну. Водночас, особи без ожиріння можуть мати виражені ознаки МС [72]. Відомий парадокс ожиріння: у людей із надлишковою вагою без вісцерального ожиріння реєструється менша частота ССЗ та більша тривалість життя, порівняно з людьми із нормальним ІМТ [73].

Таким чином, для вісцеральної ЖТ характерне швидке захоплення та обмін ліпідів з гіпертрофією адипоцитів, тоді як підшкірна ЖТ сприяє повільному ліполізу та накопичує в собі жири, не дозволяючи їм мігрувати в ектопічні депо.

Крім того, що ЖТ є терморегулятором і накопичувачем ліпідів, ендокринна функція ЖТ

забезпечує додаткове розуміння механізму розвитку МС [74]. Різні вивільнені адипокіни, включаючи гормони (лептин, адипонектин), пептиди (ангіотензиноген, апелін, резистин та інгібітор активатора плазміногену) і прозапальні цитокіни (інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини α , вісфатин, оментин і хемерин), – відіграють важливу роль у патофізіології ІР та МС [75]. Відомо, що рівень лептину прямо пропорційний ступеню ожиріння [76]. Коли запаси енергії в організмі достатні, лептин пригнічує споживання їжі та стимулює витрати енергії, а також контролює гомеостаз глюкози та чутливість до інсуліну [77]. Однак неспроможність високих рівнів лептину виправити метаболічний дисбаланс, який спостерігається при ожирінні, породила концепцію «резистентності до лептину», при якій тканини мають знижену чутливість до нього [78]. Оскільки вищі рівні лептину корелюють із підвищеним серцево-судинним ризиком і запаленням, лептин є важливим фактором, що пов'язує ожиріння, МС і ССЗ.

Ефекти адипонектину протилежні лептину. Він підвищує чутливість до інсуліну, пригнічує проліферацію клітин гладкої мускулатури судин і сприяє стабілізації атеросклеротичних тромбів та сприяє зменшенню хронічного запалення [79]. Дослідження показали зниження рівня адипонектину в пацієнтів з ЦД, ішемічною хворобою серця й АГ [80]. Таким чином, адипонектин чинить захисну роль у розвитку та прогресуванні резистентності до інсуліну, АГ та ССЗ [81].

Привернув увагу як потенційний біомаркер МС хемоаттрактант хемерин, який у великій кількості синтезується адипоцитами [82]. Chu та співавт. (2012 р.) повідомляють, що високий вміст хемерину з низьким вмістом адипонектину підвищують ризик МС [83]. При ожирінні підвищується рівень хемерину, проте його високий рівень зберігся навіть після коригування ОТ або ІМТ [84]. Важливу роль у розвитку МС відіграє залучення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. ЖТ виробляє ангіотензин II, рівень якого у плазмі зростає при ожирінні та ІР [85]. Він здійснює свою патогенну дію через активацію нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфат (НАДФН) оксидази, що збільшує утворення активних форм кисню (АФК) [86]. АФК мають численні плейотропні ефекти, включаючи окислення ліпопротеїдів низької щільності, пошкодження ендотелію і

Огляди

т.п., що призводить до прогресування дисліпідемії, ЦД 2-го типу й АГ [87].

Таким чином, у розвитку МС має значення вид ожиріння. З розвитком метаболічних та серцево-судинних ускладнень сильно корелює андройдне (вісцеральне, центральне), а не геноїдне (глутофемональне, підшкірне) ожиріння. Останнє навпаки має протективний ефект для серцево-судинної системи [88]. У жіночому організмі нормальний вміст ЖТ за різними даними становить 30-35% [89]. Маса ЖТ та її розподіл демонструють чіткий гендерно-статевий диморфізм. Тоді як чоловіки мають більшу схильність до накопичення вісцеральної ЖТ (андройдний розподіл), жінки накопичують ЖТ у сіднично-стегновому депо (гіноїдний розподіл). Зростання маси вісцеральної ЖТ асоціюється з вищим ризиком ЦД2 та ССЗ [90]. Згідно з класифікацією, розробленою дослідницькою групою А. De Lorenzo для оцінки показань до бариатричної хірургії виділяють 4 типи ожиріння: ожиріння при нормальній вазі, ожиріння з метаболічними порушеннями при нормальній вазі, метаболічно здорове ожиріння та метаболічно нездорове ожиріння [91].

Сприятливий метаболічний профіль зберігається лише у випадку метаболічно здорового ожиріння, що, ймовірно, пов'язано із переважанням глутофеморального розподілу ЖТ без вісцерального ожиріння [92]. Проте, такий стан можна назвати транзиторним, адже особи із метаболічно здоровим ожирінням, порівняно з особами з нормальною масою тіла, мають значний ризик розвитку ССЗ, вищі рівні С-реактивного білка, ліпопротеїдів низької щільності, систолічного артеріального тиску та нижчий рівень споживання клітковини й фізичної активності [93]. Без своєчасної профілактики, протягом 10 років у осіб із метаболічно здоровим ожирінням починає прогресувати МС [94].

Відомо, що в ЖТ відбувається периферичний синтез та перетворення андрогенів. Зв'язок між рівнем андрогенів у крові та функцією білої ЖТ у жінок складніший. ЖТ продукує ферменти 3β -гідроксистероїддегідрогеназу, яка каталізує перетворення прегненолону в прогестерон та дигідроепіандростеніону в андростендіон, і 17β -гідроксистероїддегідрогеназу, яка каталізує перетворення андростендіону в тестостерон, а також ароматазу, що каталізує перетворення андрогенів в естроген. Резистентність до інсуліну,

з компенсаторною гіперінсулінемією або без неї, сприяє пригніченню вироблення печінкою глобуліну, що зв'язує статеві гормони, і стимулює секрецію андрогенів яєчниками й наднирковими залозами. Дисфункціональна біла ЖТ визначена основним фактором, що сприяє ІР при СПКЯ [95]. Тестостерон здатний безпосередньо індукувати ІР в адипоцитах, частково шляхом зменшення клітинного поглинання глюкози [96]. Жінки з СПКЯ часто мають гіперандрогенію, пов'язану з ІР та надмірним накопиченням ЖТ [97].

Дослідження показують, що тестостерон пригнічує клітинну проліферацію та диференціацію преадипоцитів до зрілих адипоцитів, що призводить до збільшення маси гіпертрофічної ЖТ внаслідок збільшення локального розміру адипоцитів [98]. Таким чином, попри інгібіторну дію тестостерону на адипогенез, можливо, тестостерон сприяє збільшенню маси вісцерального жиру внаслідок збільшення розміру клітин (гіпертрофії).

Гіпертрофовані жирові клітини в ендogenous середовищі з надлишком андрогенів вивільняють велику кількість прозапальних адипоцитокінів. Ці речовини здатні зменшувати чутливість тканин до інсуліну та сприяти розвитку оксидативного стресу. Дослідження на моделі неонатальної андрогенізації на гризунах чітко показали, що ранній транзиторний надлишок тестостерону в самок щурів призвів до дорослого фенотипу, що характеризується кількома ендокринно-метаболічними дисфункціями [99]. Була відмічена змінена функціональність ЖТ, клітини якої мали збільшені розміри, були інсулінорезистентними та містили знижену кількість адипонектину. Крім того, ізольовані адипоцити продукували надмірну кількість лептину і в результаті виявилися високорезистентними до стимульованої інсуліном секреції лептину [99]. Ці спостереження підтверджують те, що тестостерон має специфічні ефекти, опосередковані рецепторами до андрогенів, що експресуються в адипоцитах та їх клітинах попередників [100]. Вісцеральна ЖТ має вищі рівні експресії рецепторів, ніж підшкірні жирові депо, що може частково пояснити різну дію тестостерону на різні депо ЖТ [101].

Таким чином, змінений баланс ліполізу/ліпогенезу сприяє збільшенню накопичення ліпідів у жирових клітинах і, отже, розвитку

нездорового (гіпертрофічного) збільшення маси вісцерального депо. Надлишок андрогенів сам по собі є явним індукуючим фактором гіпертрофії адипоцитів, які надлишково продукують прозапальні адипокіни, що призводить до локального запалення. Гіпертрофовані адипоцити справді інсулінорезистентні та асоційовані з посиленням ендоплазматичного оксидативного стресу клітинного ретикулу, підвищеною ліполітичною активністю, клітинною гіпоксією та апоптозом. Крім того, імунна система погано розпізнає гіпертрофовані інсулінорезистентні адипоцити, і, як наслідок, макрофаги реагують проти дисфункціональної ЖТ, посилюючи запальний стан (рис. 2) [102].

Механізми, які впливають на індивідуальний розподіл ЖТ в організмі включають генетичні та епігенетичні фактори. Повногеномні

дослідження останніх років вказують на те, що існує сильний зв'язок між групами генетичних факторів та розподілом жирових депо, особливо серед жіночої популяції [103]. Так, наприклад, СПКЯ асоційований із накопиченням вісцерального жиру при нормальній або надлишкової масі тіла та з ранньою появою окремих складових МС [104]. Чи є вісцеральне ожиріння причиною чи наслідком гіперандрогенії, наразі достеменно невідомо, проте обидва ці стани стимулюють один одного і знаходяться в залежності від певного генотипу [105].

Резистентність до інсуліну з компенсаторною гіперінсулінемією або без неї, сприяє пригніченню вироблення печінкою глобуліну, що зв'язує статеві гормони, і стимулює секрецію андрогенів яєчниками й наднирниковими залозами.

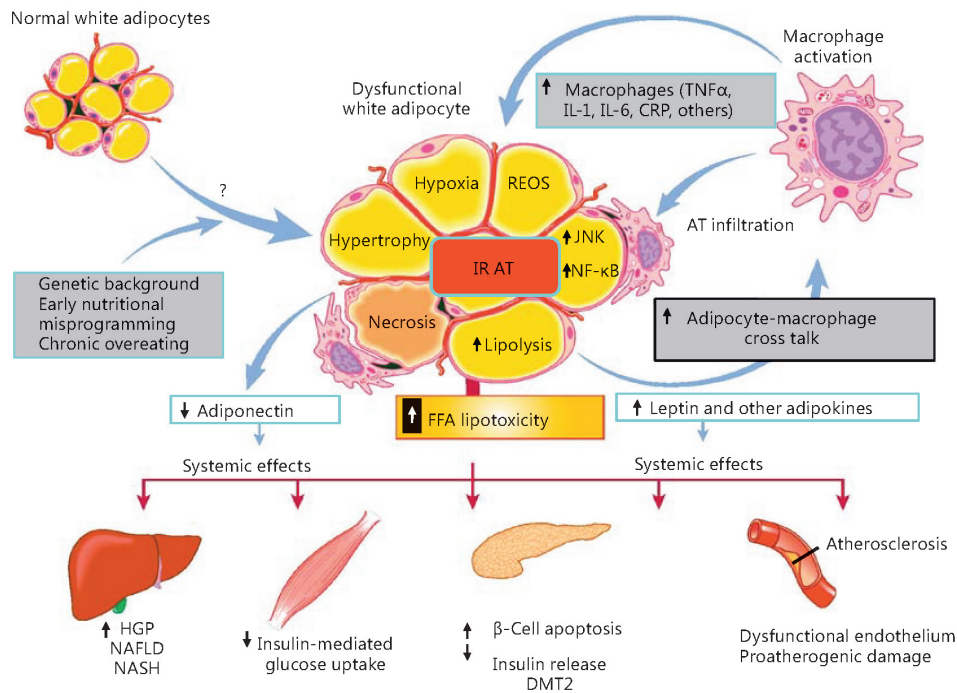


Рис. 2. Вплив хронічного запалення на функцію ЖТ [102].

Примітки: $TNF-\alpha$ – фактор некрозу пухлин α , $IL-6$ – інтерлейкін-6, CRP – с-реактивний протеїн, $IR AT$ – інсулінорезистентна жирова тканина, $REOS$ – оксидативний стрес ендоплазматичного ретикулу, JNK – янус-кіназа, $NF-\kappa B$ – ядерний фактор каппа-підсилювач легкого ланцюга активованих В-клітин, FFA – вільні жирні кислоти, HGP – вироблення глюкози печінкою, $NAFLD$ – неалкогольна жирова хвороба печінки, $NASH$ – неалкогольний стеатогепатит, $DMT2$ – ЦД2.

Fig. 2. The influence of the chronic inflammation on the function of adipose tissue [102].

Note: $TNF-\alpha$ – tumor necrosis factor- α , $IL-6$ – interleukin-6, CRP – C-reactive protein, $IR AT$ – insulin resistant adipose tissue, $REOS$ – reticulum endoplasmic oxidative stress, JNK – Janus kinase, $NF-\kappa B$ – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, FFA – free fatty acid, HGP – hepatic glucose production, $NAFLD$ – nonalcoholic fatty liver disease, $NASH$ – nonalcoholic steatohepatitis, $DMT2$ – diabetes mellitus type 2.

Огляди

МС і репродуктивна система жінки

МС стає все більш розповсюдженим серед жінок фертильного віку. Тому постає питання у взаємозв'язку розладів репродуктивної сфери з компонентами МС.

Для початку, становлення та підтримки нормального менструального циклу в організмі жінки має бути достатній вміст ЖТ. Водночас, надмірна вага та ожиріння в різні вікові періоди чинить негативний вплив на функціонування репродуктивної системи.

Патологічні зміни в співвідношенні статевих гормонів можуть призвести до окремих компонентів МС. Разом із тим, ІР є одним із факторів розвитку гінекологічної патології через прискорення статевого розвитку, вірилізацію і, як наслідок, дисфункцію яєчників, ендометрію, розвиток гестаційного ЦД.

Висновок

Вивчення взаємозв'язку між проявами МС, репродуктивною функцією і гінекологічною патологією жінок різного віку та з різною репродуктивною функцією; оцінка впливу МС та окремих його складових на фертильність, а також на віддалені наслідки на здоров'я потомства; визначення додаткових параметрів, пов'язаних із МС, комплексу обов'язкових методів діагностики МС та методів профілактики можливих ускладнень – є питаннями, актуальними і не до кінця вивченими.

Список використаної літератури

- O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev.* 2015 Jan;16(1):1-12. doi: 10.1111/obr.12229.
- Oda E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. *Acta Diabetol.* 2012 Apr;49(2):89-95. doi: 10.1007/s00592-011-0309-6.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct 20;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998 Jul;15(7):539-53. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006 May;23(5):469-80. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x. PMID: 16681555.
- Ross R, Neeland IJ, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Mar;16(3):177-189. doi: 10.1038/s41574-019-0310-7.
- Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012 Mar;13(3):275-86. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x.
- O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev.* 2015 Jan;16(1):1-12. doi: 10.1111/obr.12229.
- Smith CJ, Ryckman KK. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015 Jun 29;8:295-302. doi: 10.2147/DMSO.S61296.
- Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-2012. *Prev Chronic Dis.* 2017 Mar 16;14:E24. doi: 10.5888/pcd14.160287.
- Nolan PB, Carrick-Ranson G, Stinear JW, Reading SA, Dalleck LC. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. *Prev Med Rep.* 2017 Jul 19;7:211-5. doi: 10.1016/j.pmedr.2017.07.004.
- Aronne LJ, Segal KR. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications. *Obes Res.* 2002 Nov;10 Suppl 1:14S-21S. doi: 10.1038/oby.2002.184.
- Abou Ziki MD, Mani A. Metabolic syndrome: genetic insights into disease pathogenesis. *Curr Opin Lipidol.* 2016 Apr;27(2):162-71. doi: 10.1097/MOL.0000000000000276.
- Khan AM, Cheng S, Magnusson M, Larson MG, Newton-Cheh C, McCabe EL, et al. Cardiac natriuretic peptides, obesity, and insulin resistance: evidence from two community-based studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):3242-9. doi: 10.1210/jc.2011-1182.
- Singh R, De Aguiar RB, Naik S, Mani S, Ostadsharif K, Wencker D, et al. LRP6 enhances glucose metabolism by promoting TCF7L2-dependent insulin receptor expression and IGF receptor stabilization in humans. *Cell Metab.* 2013 Feb 5;17(2):197-209. doi: 10.1016/j.cmet.2013.01.009.
- van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell.* 2015 Mar 26;161(1):119-32. doi: 10.1016/j.cell.2015.03.008.
- Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature.* 2015 Feb 12;518(7538):197-206. doi: 10.1038/nature14177.
- Burrows R, Burgueño M, Leiva L, Ceballos X, Guillier I, Gattas V, et al. Perfil metabólico de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos con menor sensibilidad insulínica [Cardiovascular risk and metabolic profile in obese children and adolescents with low insulin sensitivity]. *Rev Med Chil.* 2005 Jul;133(7):795-804. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872005000700007.
- Abou Ziki MD, Mani A. Metabolic syndrome: genetic insights into disease pathogenesis. *Curr Opin Lipidol.* 2016 Apr;27(2):162-71. doi: 10.1097/MOL.0000000000000276.
- Keramati AR, Fathzadeh M, Go GW, Singh R, Choi M, Faramarzi S, et al. A form of the metabolic syndrome associated with mutations in DYRK1B. *N Engl J Med.* 2014 May 15;370(20):1909-19. doi: 10.1056/NEJMoa1301824.
- Tammen SA, Friso S, Choi SW. Epigenetics: the link between nature and nurture. *Mol Aspects Med.* 2013 Jul-Aug;34(4):753-64. doi: 10.1016/j.mam.2012.07.018.
- Doblado M, Moley KH. Glucose metabolism in pregnancy and embryogenesis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007 Dec;14(6):488-93. doi: 10.1097/MED.0b013e3282f1cb92.

23. Kaar JL, Crume T, Brinton JT, Bischoff KJ, McDuffie R, Dabelea D. Maternal obesity, gestational weight gain, and offspring adiposity: the exploring perinatal outcomes among children study. *J Pediatr*. 2014 Sep;165(3):509-15. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.05.050.
24. Lévy-Marchal C, Czernichow P. Small for gestational age and the metabolic syndrome: which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies? *Horm Res*. 2006;65 Suppl 3:123-30. doi: 10.1159/000091517.
25. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993 Jan;36(1):62-7. doi: 10.1007/BF00399095.
26. Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguelli-Hakkas D, Kagueldou F, Rey G, et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Feb;97(2):416-25. doi: 10.1210/jc.2011-1995.
27. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Gillman MW, Hennekens CH, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med*. 1999 Feb 16;130(4 Pt 1):278-84. doi: 10.7326/0003-4819-130-4_part_1-199902160-00005.
28. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992 Jul;35(7):595-601. doi: 10.1007/BF00400248.
29. Cardozo E, Pavone ME, Hirshfeld-Cytron JE. Metabolic syndrome and oocyte quality. *Trends Endocrinol Metab*. 2011 Mar;22(3):103-9. doi: 10.1016/j.tem.2010.12.002.
30. Smith CJ, Ryckman KK. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015 Jun 29;8:295-302. doi: 10.2147/DMSO.S61296.
31. Pekgor S, Duran C, Berberoglu U, Eryilmaz MA. The role of visceral adiposity index levels in predicting the presence of metabolic syndrome and insulin resistance in overweight and obese patients. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019 Jun;17(5):296-302. doi: 10.1089/met.2019.0005.
32. Grün F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*. 2006 Jun;147(6 Suppl):S50-5. doi: 10.1210/en.2005-1129.
33. Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, Machtinger R, Mantovani A, Mendez MA, et al. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reprod Toxicol*. 2017 Mar;68:3-33. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.10.001.
34. Karthikeyan R, Marimuthu G, Spence DW, Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Brown GM, et al. Should we listen to our clock to prevent type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Nov;106(2):182-90. doi: 10.1016/j.diabres.2014.07.029.
35. Lin YC, Hsieh IC, Chen PC. Utilizing the metabolic syndrome component count in workers' health surveillance: An example of day-time vs. day-night rotating shift workers. *Int J Occup Med Environ Health*. 2015;28(4):675-88. doi: 10.13075/ijomh.1896.00335.
36. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):414-20. doi: 10.2337/dc09-1124.
37. Cardinali DP, Vigo DE. Melatonin, mitochondria, and the metabolic syndrome. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Nov;74(21):3941-54. doi: 10.1007/s00018-017-2611-0.
38. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Kizuka F, Lee L, et al. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *J Ovarian Res*. 2012 Jan 26;5:5. doi: 10.1186/1757-2215-5-5.
39. Luboshitzky R, Qupti G, Ishay A, Shen-Orr Z, Futerman B, Linn S. Increased 6-sulfatoxymelatonin excretion in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2001 Sep;76(3):506-10. doi: 10.1016/s0015-0282(01)01930-6.
40. Jain P, Jain M, Haldar C, Singh TB, Jain S. Melatonin and its correlation with testosterone in polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2013 Oct;6(4):253-8. doi: 10.4103/0974-1208.126295.
41. Reiter RJ, Tamura H, Tan DX, Xu XY. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertil Steril*. 2014 Aug;102(2):321-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.014.
42. Matuszek MA, Anton A, Thillainathan S, Armstrong NJ. Increased insulin following an oral glucose load, genetic variation near the melatonin receptor MTNR1B, but no biochemical evidence of endothelial dysfunction in young asian men and women. *PLoS One*. 2015 Jul 21;10(7):e0133611. doi: 10.1371/journal.pone.0133611.
43. Wang L, Wang Y, Zhang X, Shi J, Wang M, Wei Z, et al. Common genetic variation in MTNR1B is associated with serum testosterone, glucose tolerance, and insulin secretion in polycystic ovary syndrome patients. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2486-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.01.059.
44. Moran LJ, March WA, Whitrow MJ, Giles LC, Davies MJ, Moore VM. Sleep disturbances in a community-based sample of women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2015 Feb;30(2):466-72. doi: 10.1093/humrep/deu318.
45. Kahal H, Kyrou I, Tahrani AA, Randeva HS. Obstructive sleep apnoea and polycystic ovary syndrome: A comprehensive review of clinical interactions and underlying pathophysiology. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Oct;87(4):313-9. doi: 10.1111/cen.13392.
46. Lim AJ, Huang Z, Chua SE, Kramer MS, Yong EL. Sleep duration, exercise, shift work and polycystic ovarian syndrome-related outcomes in a healthy population: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2016 Nov 21;11(11):e0167048. doi: 10.1371/journal.pone.0167048.
47. Tagliaferri V, Romualdi D, Scarinci E, Cicco S, Florio CD, Immediata V, et al. Melatonin treatment may be able to restore menstrual cyclicity in women with PCOS: a pilot study. *Reprod Sci*. 2018 Feb;25(2):269-75. doi: 10.1177/1933719117711262.
48. Mesri Alamdari N, Mahdavi R, Roshanravan N, Lotfi Yaghin N, Ostadrahimi AR, Faramarzi E. A double-blind, placebo-controlled trial related to the effects of melatonin on oxidative stress and inflammatory parameters of obese women. *Horm Metab Res*. 2015 Jun;47(7):504-8. doi: 10.1055/s-0034-1384587.
49. Gonciarz M, Gonciarz Z, Bielanski W, Mularczyk A, Konturek PC, Brzozowski T, et al. The effects of long-term melatonin treatment on plasma liver enzymes levels and plasma concentrations of lipids and melatonin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *J Physiol Pharmacol*. 2012 Feb;63(1):35-40.
50. Järhult J, Falck B, Ingemansson S, Nobin A. The functional importance of sympathetic nerves to the liver and endocrine pancreas. *Ann Surg*. 1979 Jan;189(1):96-100. doi: 10.1097/0000658-197901000-00018.
51. Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. *J Diabetes Res*. 2015;2015:341583. doi: 10.1155/2015/341583.
52. Straznicki NE, Eikelis N, Lambert EA, Esler MD. Mediators of sympathetic activation in metabolic syndrome obesity. *Curr Hypertens Rep*. 2008 Dec;10(6):440-7. doi: 10.1007/s11906-008-0083-1.
53. Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, Page M, Clarke P, Juneja M, et al. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. *Circulation*. 2002 Nov 19;106(21):2659-65. doi: 10.1161/01.cir.0000038364.26310.bd.
54. Lee ZS, Critchley JA, Tomlinson B, Young RP, Thomas GN, Cockram CS, et al. Urinary epinephrine and norepinephrine interrelations with obesity, insulin, and the metabolic syndrome in Hong Kong Chinese. *Metabolism*. 2001 Feb;50(2):135-43. doi: 10.1053/meta.2001.19502.
55. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferaa Y, et al. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 12;23(2):786. doi: 10.3390/ijms23020786.
56. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2005 May;28(5):1228-30. doi: 10.2337/diacare.28.5.1228.

Огляди

57. Vimalawaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001383. doi: 10.1371/journal.pmed.1001383.
58. Sato M, Hiragun A. Demonstration of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 receptor-like molecule in ST 13 and 3T3 L1 preadipocytes and its inhibitory effects on preadipocyte differentiation. *J Cell Physiol.* 1988 Jun;135(3):545-50. doi: 10.1002/jcp.1041350326.
59. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004 May;89-90(1-5):387-92. doi: 10.1016/j.jsmb.2004.03.004.
60. Gao Y, Wu X, Fu Q, Li Y, Yang T, Tang W. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D and insulin sensitivity and β -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2015;2015:636891. doi: 10.1155/2015/636891.
61. Sarrafzadegan N, Khosravi-Boroujeni H, Lotfizadeh M, Pourmogaddas A, Salehi-Abargouei A. Magnesium status and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2016 Apr;32(4):409-17. doi: 10.1016/j.nut.2015.09.014.
62. Bays H. Adiposopathy, "sick fat," Ockham's razor, and resolution of the obesity paradox. *Curr Atheroscler Rep.* 2014 May;16(5):409. doi: 10.1007/s11883-014-0409-1.
63. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. *Biol Sex Differ.* 2012 May 31;3(1):13. doi: 10.1186/2042-6410-3-13.
64. Lafontan M. Adipose tissue and adipocyte dysregulation. *Diabetes Metab.* 2014 Feb;40(1):16-28. doi: 10.1016/j.diabet.2013.08.002.
65. Goossens GH. The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. *Obes Facts.* 2017;10(3):207-15. doi: 10.1159/000471488.
66. Di Renzo L, Bertoli A, Bigioni M, Del Gobbo V, Premrov MG, Calabrese V, et al. Body composition and -174G/C interleukin-6 promoter gene polymorphism: association with progression of insulin resistance in normal weight obese syndrome. *Curr Pharm Des.* 2008;14(26):2699-706. doi: 10.2174/138161208786264061.
67. Fried SK, Lee MJ, Karastergiou K. Shaping fat distribution: New insights into the molecular determinants of depot- and sex-dependent adipose biology. *Obesity (Silver Spring).* 2015 Jul;23(7):1345-52. doi: 10.1002/oby.21133.
68. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000 Dec;21(6):697-738. doi: 10.1210/edrv.21.6.0415.
69. Montague CT, Prins JB, Sanders L, Digby JE, O'Rahilly S. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes.* 1997 Mar;46(3):342-7. doi: 10.2337/diab.46.3.342.
70. Van Harmelen V, Röhrlig K, Hauner H. Comparison of proliferation and differentiation capacity of human adipocyte precursor cells from the omental and subcutaneous adipose tissue depot of obese subjects. *Metabolism.* 2004 May;53(5):632-7. doi: 10.1016/j.metabol.2003.11.012.
71. Sopasakis VR, Sandqvist M, Gustafson B, Hammarstedt A, Schmelz M, Yang X, et al. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. *Obes Res.* 2004 Mar;12(3):454-60. doi: 10.1038/oby.2004.51.
72. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2569-75. doi: 10.1210/jc.2004-0165.
73. Poirier P. Adiposity and cardiovascular disease: are we using the right definition of obesity? *Eur Heart J.* 2007 Sep;28(17):2047-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehm321.
74. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998 Dec;22(12):1145-58. doi: 10.1038/sj.ijo.0800770.
75. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004 Sep;92(3):347-55. doi: 10.1079/bjn20041213.
76. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996 Feb 1;334(5):292-5. doi: 10.1056/NEJM199602013340503.
77. Berglund ED, Vianna CR, Donato J Jr, Kim MH, Chuang JC, Lee CE, et al. Direct leptin action on POMC neurons regulates glucose homeostasis and hepatic insulin sensitivity in mice. *J Clin Invest.* 2012 Mar;122(3):1000-9. doi: 10.1172/JCI59816.
78. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 May 18;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887.
79. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Apr 9;316(3):924-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.02.130.
80. Chow WS, Cheung BM, Tso AW, Xu A, Wat NM, Fong CH, et al. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension.* 2007 Jun;49(6):1455-61. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.086835.
81. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes.* 2002 Jul;51(7):2325-8. doi: 10.2337/diabetes.51.7.2325.
82. Helfer G, Wu QF. Chemerin: a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders. *J Endocrinol.* 2018 Aug;238(2):R79-R94. doi: 10.1530/JOE-18-0174.
83. Chu SH, Lee MK, Ahn KY, Im JA, Park MS, Lee DC, et al. Chemerin and adiponectin contribute reciprocally to metabolic syndrome. *PLoS One.* 2012;7(4):e34710. doi: 10.1371/journal.pone.0034710.
84. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology.* 2007 Oct;148(10):4687-94. doi: 10.1210/en.2007-0175.
85. Saiki A, Ohira M, Endo K, Koide N, Oyama T, Murano T, et al. Circulating angiotensin II is associated with body fat accumulation and insulin resistance in obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2009 May;58(5):708-13. doi: 10.1016/j.metabol.2009.01.013.
86. Lassègue B, Sorescu D, Szöcs K, Yin Q, Akers M, Zhang Y, et al. Novel gp91(phox) homologues in vascular smooth muscle cells: nox1 mediates angiotensin II-induced superoxide formation and redox-sensitive signaling pathways. *Circ Res.* 2001 May 11;88(9):888-94. doi: 10.1161/hh0901.090299.
87. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007 Jan;292(1):C82-97. doi: 10.1152/ajpcell.00287.2006.
88. Grundy SM, Adams-Huet B, Vega GL. Variable contributions of fat content and distribution to metabolic syndrome risk factors. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008 Dec;6(4):281-8. doi: 10.1089/met.2008.0026.
89. Snitker S. Use of body fatness cutoff points. *Mayo Clin Proc.* 2010 Nov;85(11):1057; author reply 1057-8. doi: 10.4065/mcp.2010.0583.
90. Basdevant A, Raison J, Guy-Grand B. Influence de la distribution de la masse grasse sur le risque vasculaire [Influence of the distribution of body fat on vascular risk]. *Presse Med.* 1987 Feb 7;16(4):167-70. French.
91. De Lorenzo A, Soldati L, Sarlo F, Calvani M, Di Lorenzo N, Di Renzo L. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 14;22(2):681-703. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.681.
92. Durward CM, Hartman TJ, Nickols-Richardson SM. All-cause mortality risk of metabolically healthy obese individuals in NHANES III. *J Obes.* 2012;2012:460321. doi: 10.1155/2012/460321.
93. Flint AJ, Hu FB, Glynn RJ, Caspard H, Manson JE, Willett WC, et al. Excess weight and the risk of incident coronary heart disease among men and women. *Obesity (Silver Spring).* 2010 Feb;18(2):377-83. doi: 10.1038/oby.2009.223.
94. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review

- and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013 Dec 3;159(11):758-69. doi: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008.
95. Fenichel P, Rougier C, Hieronimus S, Chevalier N. Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? *Ann Endocrinol (Paris).* 2017 Jul;78(3):176-85. doi: 10.1016/j.ando.2017.04.024.
 96. Su CL, Chen M, Zhang PN, Xu W, Lin JF. [Effects and mechanism of testosterone on the production of inflammatory cytokines and glucose uptake in co-culture of RAW264.7 macrophage and 3T3-L1 adipocytes]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2016 Sep 6;96(33):2665-70. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.33.014.
 97. Alexanderson C, Eriksson E, Stener-Victorin E, Lystig T, Gabriellsson B, Lönn M, et al. Postnatal testosterone exposure results in insulin resistance, enlarged mesenteric adipocytes, and an atherogenic lipid profile in adult female rats: comparisons with estradiol and dihydrotestosterone. *Endocrinology.* 2007 Nov;148(11):5369-76. doi: 10.1210/en.2007-0305.
 98. Zubiria MG, Vidal-Bravo J, Spinedi E, Giovambattista A. Relationship between impaired adipogenesis of retroperitoneal adipose tissue and hypertrophic obesity: role of endogenous glucocorticoid excess. *J Cell Mol Med.* 2014 Aug;18(8):1549-61. doi: 10.1111/jcmm.12308.
 99. Alzamendi A, Castrogiovanni D, Ortega HH, Gaillard RC, Giovambattista A, Spinedi E. Parametrial adipose tissue and metabolic dysfunctions induced by fructose-rich diet in normal and neonatal-androgenized adult female rats. *Obesity (Silver Spring).* 2010 Mar;18(3):441-8. doi: 10.1038/oby.2009.255.
 100. Dieudonne MN, Pecquery R, Boumediene A, Leneuve MC, Giudicelli Y. Androgen receptors in human preadipocytes and adipocytes: regional specificities and regulation by sex steroids. *Am J Physiol.* 1998 Jun;274(6):C1645-52. doi: 10.1152/ajpcell.1998.274.6.C1645.
 101. Macut D, Božić-Antić I, Bjekić-Macut J, Tziomalos K. Management of endocrine disease: polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol.* 2017 Sep;177(3):R145-58. doi: 10.1530/EJE-16-1063.
 102. Pagano ES, Spinedi E, Gagliardino JJ. White adipose tissue and circadian rhythm dysfunctions in obesity: pathogenesis and available therapies. *Neuroendocrinology.* 2017;104(4):347-63. doi: 10.1159/000453317.
 103. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, Ferreira T, Locke AE, Mägi R, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature.* 2015 Feb 12;518(7538):187-96. doi: 10.1038/nature14132.
 104. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan;91(1):48-53. doi: 10.1210/jc.2005-1329.
 105. Couto Alves A, Valcarcel B, Mäkinen VP, Morin-Papunen L, Sebert S, Kangas AJ, et al. Metabolic profiling of polycystic ovary syndrome reveals interactions with abdominal obesity. *Int J Obes (Lond).* 2017 Sep;41(9):1331-40. doi: 10.1038/ijo.2017.126.

Список скорочень

- АГ – артеріальна гіпертензія
 ЖТ – жирова тканина
 ІМТ – індекс маси тіла
 ІР – інсулінорезистентність
 МС – метаболічний синдром
 ОТ – об'єм талії
 СНС – симпатична нервова система
 СПКЯ – синдром полікістозу яєчників
 ССЗ – серцево-судинні захворювання
 ЦД – цукровий діабет
 ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

Clinical significance of components of metabolic syndrome in women of fertile age with different reproductive function disorders

M.V. Vlasenko¹, O.K. Krokhmalyuk², H.V. Khmelnyvska³, K.V. Krokhmalyuk³

¹National Pyrohov Memorial Medical University, Vinnytsia

²Communal Non-Commercial Enterprise, Vinnytsia City Clinical Hospital № 1

³Communal Non-Commercial Enterprise, Tulchyn Central District Hospital of Tulchyn City Council

Abstract. Introduction. Metabolic syndrome (MS) is a complex medical and social problem and is directly related to obesity, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, which have a negative impact on women's fertility. **The aim.** To analyze the relationship between the components of the MS with different disorders of the female reproductive function and the pathogenesis of their occurrence. **Material and methods.** The literature sources were reviewed, and the obtained data were analyzed. **Results.** The initial manifestations of metabolic disorders are associated with obesity or adiposopathy. Waist circumference is a better prognostic indicator than body mass index. The leading role in the progression of MS is played by lifestyle, chronic stress, lack of sleep, and hereditary factors. Insulin resistance is often observed in newborns with low weight for gestational age and is sharply increased in obesity. Low nighttime melatonin levels are associated with insulin resistance, especially in women with polycystic ovary syndrome. The feedback between the level of vitamin D and the degree of obesity is established, since vitamin D is able to suppress the adipogenesis process. Leptin is an important factor in binding obesity, MS and cardiovascular disease. Android obesity is strongly correlated with the development of metabolic and cardiovascular complications. Excessive androgens are an inductive factor in adipocyte hypertrophy and local inflammation. Polycystic ovary syndrome associated with visceral fat accumulation, and insulin resistance in women stimulates androgen secretion with ovaries. **Conclusions.** Pathological changes in the ratio of sex hormones can lead to individual components of MS. At the same time, insulin resistance is one of the factors in the development of gynecological pathology from the acceleration of sexual development, virilization and, as a result, dysfunction of the ovaries, endometrium, and the development of gestational diabetes. The relationship between the MS manifestations, reproductive function and gynecological pathology in women of all ages requires further study to determine additional MS parameters, mandatory methods of diagnosis and prevention.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, reproductive function.

Для цитування: Власенко МВ, Крохмалюк ОК, Хмельнівська ГВ, Крохмалюк КВ. Клінічна значущість компонентів метаболічного синдрому в жінок фертильного віку з різними порушеннями репродуктивної функції. *Ендокринологія.* 2023;28(4):393-408. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.393.

Огляди

Адреса для листування: Крохмалюк Ольга Костянтинівна, okkrokhmaliuk@gmail.com; Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця 21018, Україна.

Відомості про авторів: Власенко Марина Володимирівна, д-р мед. наук, проф., завідувачка кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ORCID: 0000-0003-3285-5727; Крохмалюк Ольга Костянтинівна, лікар-інтерн поліклінічного відділення КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1», ORCID: 0009-0003-1989-1886; Хмельнівська Галина Володимирівна, лікар акушер-гінеколог, завідувачка жіночої консультації КНП «Тульчинська центральна районна лікарня» Тульчинської міської ради, ORCID: 0009-0007-1172-9736; Крохмалюк Костянтин Віталійович, лікар акушер-гінеколог гінекологічного відділення КНП «Тульчинська центральна районна лікарня» Тульчинської міської ради, ORCID: 0009-0007-2160-7345.

Особистий внесок: Власенко М.В. – концепція та дизайн дослідження, аналіз даних літератури; Крохмалюк О.К. – підготовка й оформлення статті; Хмельнівська Г.В. – збір та аналіз даних літератури; Крохмалюк К.В. – збір та аналіз даних літератури.

Фінансування: стаття підготовлена за власні кошти авторів.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 13.11.2023 р.; перероблена 20.11.2023 р.; прийнята до друку 28.11.2023 р.; надрукована 30.12.2023 р.

For citation: Vlasenko MV, Krokhmalyuk OK, Khmelnivska HV, Krokhmalyuk KV. Clinical significance of components of metabolic syndrome in women of fertile age with different reproductive

function disorders. Endokrynologia. 2023;28(4): 393-408. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.393.

Address for correspondence: Krokhmalyuk Olha Kostyantynivna, okkrokhmaliuk@gmail.com; Vinnytsia National Pyrohov Memorial Medical University, 56 Pyrohova Str., Vinnytsia 21018, Ukraine.

Information about the authors: Vlasenko Maryna Volodymyrivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Endocrinology with a Post-Graduate Course of the Vinnytsia National Pyrohov Memorial Medical University, ORCID: 0000-0003-3285-5727; Krokhmalyuk Olha Kostyantynivna, an Intern at the Polyclinic Department of the Communal Non-Commercial Enterprise Vinnytsia City Clinical Hospital N1, ORCID: 0009-0003-1989-1886; Khmelnivska Halyna Volodymyrivna, Obstetrician-Gynecologist, Head of the Women's Consultation Center of the Communal Non-Commercial Enterprise Tulchyn Central District Hospital of Tulchyn City Council, ORCID: 0009-0007-1172-9736; Krokhmalyuk Kostyantyn Vitaliyovych, Obstetrician-Gynecologist of Gynecological Department of the Communal Non-Commercial Enterprise Tulchyn Central District Hospital of Tulchyn City Council, ORCID: 0009-0007-2160-7345.

Personal contribution: Vlasenko M.V. – research concept and design, literature data analysis; Krokhmalyuk O.K. – preparation and design of the article; Khmelnivska H.V. – collection and analysis of literature data; Krokhmalyuk K.V. – collection and analysis of literature data.

Funding: the article was prepared with the authors' own expense.

Declaration of ethics: the authors have declared no conflict of interests or financial obligations.

Article: received November 13, 2023; revised November 20, 2023; November 28, 2023; published December 30, 2023.