ВПЛИВ ОЖИРІННЯ НА РОЗВИТОК ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ В ЖІНОК РІЗНОГО ВІКУ

DOI: http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.42.28-30

О.О. ЄФІМЕНКО
к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України»
ORCID: 0000-0003-1228-0911

К.Д. ДЕЙНЮК
лікар-інтерн кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО ім. П.Л. Шупика
ORCID: 0000-0002-3021-4515

Контакти:
Єфіменко Ольга Олексіївна
ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди, 8
тел.: +38 (044) 483 80 87
e-mail: ipag.gyn@femina-health.org

ВСТУП ТА АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

За даними Національного канцер-реєстру України за 2016 р., питома вага злоякісних новоутворень тіла матки в структурі захворюваності жіночого населення займає друге місце (10,4%) після раку молочної залози (23,2%), за виключенням немеланомних захворювань шкіри [1]. Для порівняння – в 2012 р. цей показник складав 9,8%, після чого стабільно перебував на позначці 10,3–10,4%. Пізнє виявлення та недосконале прогнозування факторів розвитку аденокарциноми ендометрія щороку призводить до величезної кількості гістеректомій, забираючи в жінки можливість реалізувати репродуктивний потенціал.

Необхідно наголосити на тому, що видалення матки є психологічним випробуванням для жінки, а також часто є причиною непорозуміння з партнером чи партнеркою через диспареунію (66,15%), втрату лібідо (30,76%), аноргазмію (29,23%) [2]. У післяопераційний період 24% пацієнток страждають на депресивні розлади, і через рік після операції ця цифра зменшується незначно – лише до 21% [3].

У класифікації пухлин репродуктивних органів ВООЗ відзначається, що в жінок, які підлягають впливу «неприкритих» естрогенів (за різних причин), ризик розвитку карциноми ендометрія зростає у 3–4 рази, а при персистенції цього стану протягом 10 років – у 10 разів [4]. Прогресія простої гіперплазії ендометрія (ГЕ) у високодиференційовану карциному ендометрія відбувається у 1–3% жінок. У від 1/4 до 1/3 жінок із виявленою атиповою ГЕ за результатами біопсії буде діагностований рак ендометрія після негайної гістеректомії або протягом першого року консервативного ведення.

Аденокарцинома матки на основі гістологічних, клінічних та метаболічних ознак поділяється на два типи:

- Тип 1: ендометріоїдна – естрогенозалежна, розвивається на фоні ГЕ, має більш сприятливий прогноз;
- Тип 2: естрогенонезалежна, розвивається на фоні постменопаузальної атрофії ендометрія, має гірший клінічний прогноз та несприятливий перебіг.

ГЕ з атипією, або ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія (EIN) є основою для розвитку ендометріоїдної аденокарциноми. Вона переважно характеризується збільшенням співвідношення залоз до строми в порівнянні з нормальним ендометрієм стадії проліферації. Якщо діагноз EIN підтверджується гістологічно, вірогідність прогресії раку ендометрія збільшується в 45 разів протягом 1 року [5].

Фактори ризику розвитку ГЕ, як простої, так і атипової, наведено в таблиці.

Таблиця. Фактори ризику розвитку ГЕ [6]

Категорія факторів ризику	Фактор ризику
Не модифіковані	Вік > 35 Обтяжений сімейний анамнез Приналежність до європеоїдної раси
Пов'язані з менструальною функцією	Перебування в постменопаузі Раннє менархе Пізня менопауза Подовжений період перименопаузи Відсутність пологів
Супутні захворювання	Ожиріння Цукровий діабет Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) Функціональні пухлини (гранульозоклітинна пухлина яєчника) Синдром Лінча (спадковий неполіпозний рак товстого кишечника)
Ятрогенні	Тривала терапія Тамоксифеном Терапія «неприкритими» естрогенами
Інші	Паління Генетичні мутації

Загальновідомо, що за відсутності овуляції, наприклад, при СПКЯ та в менопаузальний період, естрогени, конвертовані 5-альфа редуктазою жирової тканини, стимулюють проліферацію та, як наслідок тривалої стимуляції, сприяють розвитку ГЕ [7].

Однак це не єдиний патогенетичний шлях розвитку ГЕ. Ожиріння, особливо за абдомінальним типом, є підґрунтям розвитку інсулінорезистентності (ІР), гіперглікемії, дисліпідемії та прозапального стану. Епідеміологічне дослідження 2017 року свідчить про підвищення ризику розвитку аденокарциноми в 1,54 рази на кожні 5 кг/м^2 індексу маси тіла (ІМТ) [8]. Завдяки цим даним можна зробити припущення щодо зв'язку ожиріння з прекурсором аденокарциноми – атиповою ГЕ.

ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Надмірне накопичення жирової тканини є не лише питанням естетики або моди та особливостей різних культур. Хвороби, пов'язані з ожирінням – основна причина захворюваності та смертності, яку можна було б попередити, модифікувавши цей несприятливий фактор. Доведено, що надмірна вага асоційована з 20% видів раку, такими як рак молочної залози, товстого кишечника, простати.

Жирова тканина, яка раніше вважалась пасивним депо метаболізму, на сьогоднішній день визнана активним ендокринним органом. Вона гетерогенна за гістологічною структурою – складається наполовину зі зрілих адипоцитів та наполовину з преадипоцитів, фібробластів, нервових та ендотеліальних клітин, а також макрофагів. Біла жирова тканина секретує широкий профіль біологічно активних речовин – адипоцитокінів, які відіграють роль медіаторів деяких асоційованих з ожирінням захворювань.

Біологічно активні речовини, що продукуються жировою тканиною [9]:

- Цитокіни: TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10.
- Трансформуючий фактор росту (TGF-b).
- Лептин, резистин, адипонектин.
- Хемоатрактивний протеїн моноцитів (MCP-1).
- Цитокін CXCL5.
- Гемостатичні протеїни: інгібітор активатора плазміногену (PAI-1).
- Протеїни, які регулюють артеріальний тиск: ангіотензиноген.
- Ангіогенні протеіни: судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF).

Важливою є наявність преадипоцитів (1 на 50 зрілих адипоцитів), які є стовбуровими клітинами. Коли преадипоцит в певних умовах ділиться, виникають нові жирові клітини, які будуть функціонувати доти, доки існує особа. Вони можуть зменшуватись в об'ємі, а не в чисельності.

Найбільша концентрація преадипоцитів у жировій тканині спостерігається в певні періоди життя, коли відбувається їхнє активне розмноження – друга половина вагітності, перший рік від народження, пубертат. Саме в ці періоди організм є особливо вразливим до ожиріння та розвитку лептинорезистентності та гіперлептинемії. Під час набирання ваги відбувається якісно інший процес – гіпертрофія жирової тканини. Адипоцити, накопичуючи ліпіди, можуть збільшуватись у 20 разів від свого первинного діаметру та в декілька сотень разів від первинного об'єму. Це є причиною швидкого набирання ваги при порушенні дієти: при схудненні кількість жирових клітин не зменшується, змінюється лише їх об'єм та вміст ліпідів.

Коли адипоцит досягає ліміту свого об'єму, відбувається гіпоксія та некроз, що запускає хронічне субклінічне запалення. Ці процеси є первинними ланками канцерогенезу, прогресування пухлини та метастазування.

Індукований гіпоксією фактор 1 альфа (HIF-1a) бере участь у стимуляції транскрипції генів, які відіграють роль в канцерогенезі, є чинником, що стимулює васкуляризацію пухлин, та асоційований з частотою метастазування шляхом:

1. Пригнічення синтезу адипонектину.
2. Індукції IP.
3. Продукції ангіогенних факторів.
4. Вивільнення прозапальних цитокінів.
5. Гіперпродукції вільних радикалів та пошкодження ДНК адипоцитів.

Таким чином гіпоксія адипоцитів при ожирінні виступає ключовою ланкою між первинним пошкодженням та активацією запалення.

В той час як більшість цитокінів жирової тканини є прозапальними, адипонектин має протизапальну, кардіопротекторну, протипухлинну та протидіабетичну дію. Адипонектин продукується зрілою, не гіпертрофованою жировою тканиною. Рівні адипонектину знижуються при ожирінні в ділянці живота в чоловіків, у постменопаузальних жінок, при високому артеріальному тиску, ішемічний хворобі серця та гіпертригліцеридемії при цукровому діабеті II типу.

Адипонектин пригнічує проліферацію адипоцитів, ендотелію та пухлин шляхом індукції апоптозу [6]. Що вищий рівень адипонектину в плазмі, то нижчим є ризик розвитку раку ендометрія, колоректального раку, раку молочної та підшлункової залоз, простати, тоді як за низьких концентрацій цей ризик підвищується.

Другим фактором розвитку ГЕ є гормон лептин, який відіграє роль регулятора маси тіла. Він сигналізує гіпоталамусу про зниження апетиту. Продукція цього гормону тісно пов'язана з об'ємом жиру (особливо вісцерального) в організмі, а також висококалорійною дієтою. З надходженням жирів в організм та набиранням ваги зростає рівень лептину, що спрямований на попередження гіпертрофії адипоцитів і захищає їх від загибелі через надмірне розтягнення. В умовах ожиріння виникає стан лептинової резистентності, тому фізіологічна дія цього гормону не здійснюється.

На даний момент лептин стоїть у центрі зв'язку ожиріння-рак, оскільки він продукується пропорційно до маси жиру в організмі і потенціює мітогенез, ріст та активність клітин.

Зрілі адипоцити продукують і адипонектин, і лептин, тоді як преадипоцити – тільки лептин, до того ж, у високих концентраціях. Відповідно збільшення пулу преадипоцитів у людей із ожирінням напряму пов'язаний з ростом секреції лептину, що стимулює диференціацію моноцитів у макрофаги, викликаючи стан хронічного запалення.

В останньому повідомленні Організації економічного співробітництва та розвитку від 2017 року йдеться про те, що надмірна вага, незважаючи на популяризацію здорового способу життя, зафіксована у 20,10% (6 005 282 осіб) населення України. Тому метою нашого дослідження стало вивчення зв'язку ожиріння (ІМТ > 30) та ризику розвитку ГЕ в жінок репродуктивного віку і в менопаузі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ретроспективно було проаналізовано історії хвороб 62 пацієнток з 2016 по 2018 рр. з діагнозами ГЕ без атипії та ГЕ з атипією за даними патогістологічного дослідження (ПГД). Зразки ендометрія були отримані шляхом гістероскопії. В залежності від репродуктивного статусу та ІМТ ми відокремили чотири групи пацієнток:

I. жінки репродуктивного віку з ІМТ < 30;
II. жінки репродуктивного віку з ІМТ > 30;
III. жінки в менопаузі з ІМТ < 30;
IV. жінки в менопаузі з ІМТ > 30.

У кожній із груп було розраховано відсоток ГЕ з атипією.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані, отримані в результаті дослідження, демонструють, що за даними ПГД, у жінок із ожирінням відсоток атипової ГЕ був достовірно вищим, ніж у жінок з нормальною масою

тіла (65,9% у жінок із ІМТ > 30 і 28,6% у жінок із ІМТ < 30 відповідно). В молодих жінок із надмірною вагою відсоток атипової ГЕ склав 57,9%, тоді як при ІМТ < 30 – 16,7% (рис. 1).

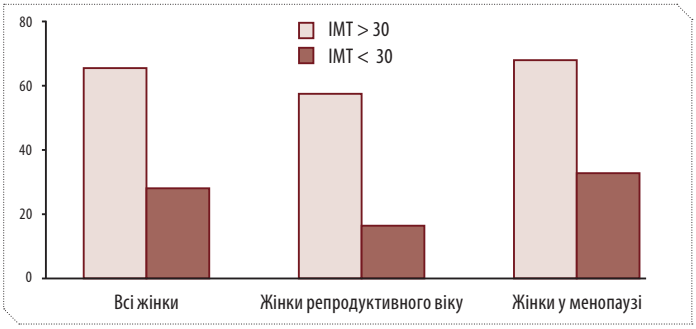


Рисунок 1. Частота виникнення ГЕ з атипією в жінок різного віку

У жінок менопаузального віку з ІМТ > 30 відсоток атипової ГЕ склав 68,2%, тоді як при ІМТ < 30 – 33,3% . В жінок менопаузального віку з ІМТ > 30 відсоток атипової ГЕ досягав 64,9%, а в молодих жінок із ІМТ > 30 – 48% (рис. 2).

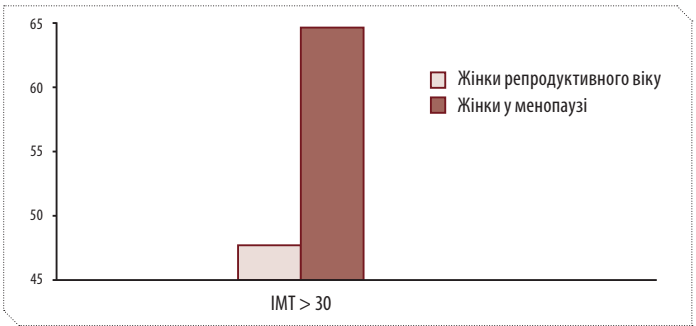


Рисунок 2. Частота виникнення ГЕ з атипією в жінок репродуктивного та менопаузального віку з ІМТ > 30

На наш погляд, виходячи з отриманих результатів, доцільним є дослідження перспективності лабораторного тестування на фактори жирової тканини (лептин та адипонектин) з метою предикції ризику розвитку проліферативних змін ендометрія в жінок із ІМТ > 30.

У дослідженні 2017 р. в жінок, які втратили 30,15 кг шляхом баріатричної хірургії, рівні С-пептиду, інсуліну, лептину, IL-1Rα та IL-6 значно знизились, тоді як рівні глобуліну, що зв'язує статеві гормони, IGFBP1 та адипонектину нормалізувались [10]. Це означає, що ризик виникнення атипової ГЕ та аденокарциноми можна знизити, використовуючи сучасні оперативні методики.

Важливо зазначити, що позитивний результат у корекції дисліпідемії та гіперінсулінемії демонструють і деякі сполуки, а саме D-хіро-інозитол, що належить до сімейства вітаміну В і є активною речовиною препарату Проталіс. D-хіро-інозітол сприяє транспорту глюкози всередину клітини і має високий профіль безпеки. В клініці ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України» ми маємо широкий досвід застосування препарату Проталіс для лікування жінок із СПКЯ та ІР, порушеннями менструального циклу та неплідністю, і вбачаємо перспективи застосування цього препарату при надлишковій вазі та, як наслідок, рецидивуючої ГЕ. Адже попередження розвитку ГЕ, особливо атипової, суттєво знизить частоту виникнення ендометріоїдної аденокарциноми.

ВИСНОВКИ

1. Виходячи з отриманих результатів, можна зробити висновок, що атипова ГЕ частіше виявляється в таких групах жінок:
- жінки будь-якого віку з надмірною масою тіла;
- жінки репродуктивного віку з ІМТ > 30;
- жінки в менопаузі з ІМТ > 30.

Жінки менопаузального віку з ожирінням більш вразливі до розвитку атипової ГЕ, ніж молоді жінки з ожирінням.

2. Таким чином, можна стверджувати, що ожиріння є фактором ризику розвитку атипових змін в ендометрії, що не залежить від віку та репродуктивного статусу. Однак цей ризик можна зменшити, використовуючи різноманітні доступні та безпечні методи зниження маси тіла.

3. Оскільки, за даними різних авторів, вірогідність виникнення аденокарциноми за таких умов збільшується в 45 разів протягом одного року, існує нагальна необхідність консультування жінок щодо здорового способу життя. В жінок із надмірною вагою слід приділяти увагу діагностиці метаболічного синдрому, ІР, СПКЯ, профілактиці й лікуванню ожиріння та супутніх йому захворювань.

DOI: http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.42.30-33

INFLUENCE OF OBESITY ON THE DEVELOPMENT OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN WOMEN OF VARIOUS AGE

O.O. YEFIMENKO
PhD, senior researcher at the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"
ORCID: 0000-0003-1228-0911

K.D. DEINIUK
intern of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, P.L. Shupik NMAPE
ORCID: 0000-0002-3021-4515

INTRODUCTION AND ANALYSIS OF THE LITERATURE DATA

According to the National Cancer Registry of Ukraine, the proportion of malignant neoplasms of the uterus body in the structure of the incidence of the female population ranked second (10.4%) in 2016 after breast cancer (23.2%), with the exception of non-melanoma skin diseases [1]. For example, in 2012 this indicator was 9.8%, after which it remains at a stable level of 10.3–10.4%. Late detection and imperfect prediction of the endometrial adenocarcinoma development factors lead annually to a huge number of hysterectomies depriving woman of the opportunity to realize her reproductive potential.

It should be noted that removal of the uterus is a psychological test for a woman and also often causes a misunderstanding with a partner through dyspareunia (66.15%), loss of libido (30.76%), anorgasmia (29.23%) [2]. 24% of patients suffer from depressive disorders in the postoperative period and this figure is reduced only slightly to 21% a year after the operation [3].

According to the 2014 edition Classification of Tumors of the Reproductive Bodies of the WHO, the risk of developing endometrial carcinoma increases by 3–4 times in women who are exposed to "undisguised" estrogens (for various reasons), and at a persistence of this condition 10 times over 10 years [4]. Progression of simple endometrial hyperplasia in a highly differentiated endometrial carcinoma occurs in 1–3% of women. From 1/4 to 1/3 of women with atypical hyperplasia detected by biopsy results, endometrial cancer will be diagnosed after an immediate hysterectomy or during the first year of conservative management.

The uterine adenocarcinoma is divided into two types on the basis of histological, clinical and metabolic features:

- Type 1: endometrioid – estrogen dependent, develops against the background of endometrial hyperplasia and has a more favorable prognosis;
- Type 2: estrogen independent, develops against the background of postmenopausal endometrium atrophy and has a worse clinical prognosis and an unfavorable course.

Endometrial hyperplasia with atypia, or endometrial intraepithelial neoplasia (EIN) is the basis for the development of endometrioid adenocarcinoma. It is mainly characterized by an increase in the glands relative to the stroma, compared with the normal endometrium of the proliferation stage. If the diagnosis is confirmed histologically, the probability of progression of endometrial cancer increases by 45 times within 1 year [5].

The risk factors for the development of endometrial hyperplasia, both simple and atypical, are presented in the Table.

Table. Risk factors for the development of endometrial hyperplasia [6]

Category	Risk factor
Non modifiable	>35 y.o. Family history Caucasian
Related to menstrual function	Postmenopause Early menarhe Late menopause Prolonged perimenopause Nulliparity
Comorbidities	Obesity Diabetes PCOS Functional ovary tumors Lynch syndrom
Yatrogenous	Prolonged Tamoxifen therapy "Undisguised" estrogen use
Other	Smoking Genetic mutations

It is well known that in the absence of ovulation, for example, in PCOS and in the menopausal period, estrogens convertible by 5-alpha reductase of adipose tissue stimulate proliferation and, as a result of prolonged stimulation, endometrial hyperplasia [7].

But this is not the only pathological way of the development of endometrial hyperplasia. Obesity, especially in the abdominal type, is the basis for the development of insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia and pro-inflammatory condition. The epidemiological study of 2017 indicates an increase in the risk of developing adenocarcinoma by 1.54 times for every 5 kg/m^2 of body mass index (BMI) [8].

Based on these data, it is possible to make an assumption about the relationship of obesity with the precursor of adenocarcinoma – atypical hyperplasia of the endometrium.

THE AIM OF THE STUDY

Excessive accumulation of adipose tissue is not only a matter of aesthetics or fashion and features of different cultures. Diseases associated with obesity are the main cause of morbidity and mortality which could be prevented by modifying this unfavorable factor. It has been proven that overweight is associated with 20% of cancers, such as breast, colon, prostate cancer.

Fatty tissue, which was previously considered a passive depot of metabolism, is now recognized as an active endocrine organ. It is heterogeneous in histological structure – it consists of half of mature adipocytes and half of preadipocytes, fibroblasts, nerve and endothelial cells and macrophages. White fatty tissue secrets a wide profile of biologically active substances, called adipocytokines, which play the role of mediators of some obesity-associated diseases.

Biologically active substances produced by adipose tissue [9]:

- Cytokines: TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10.
- Transforming Growth Factor (TGF-b).
- Leptin, resistin, adiponectin.
- Chemotactic protein monocytes (MCP-1).
- CXCL5.
- Hemostatic proteins: Plasminogen activator inhibitor (PAI-1).
- Protein that regulates arterial pressure: angiotensinogen.
- Angiogenic proteins: vascular endothelial growth factor (VEGF).

The presence of preadipocytes (1 in 50 mature adipocytes) that are stem cells is important. When the preadipocyte is divided under certain conditions, new fat cells arise that will function as long as a person exists. They may decrease in volume, but not in numbers.

The highest concentration of preadipocytes in adipose tissue is observed in certain periods of life, when their active reproduction occurs – the second half of pregnancy, the first year after birth, puberty. During these periods the body is particularly susceptible to obesity and the development of leptinoresistance and hyperleptinemia. While weight gain, there is a qualitatively different process – hypertrophy of adipose tissue. Adipocytes while accumulating lipids can increase by 20 times from their initial diameter and several hundreds of times from the original volume. This is the reason for a quick weight gain in case of a disturbance of diet – when losing weight, the number of fat cells does not decrease, only their volume and lipid content change.

When the adipocyte reaches its limit of volume, hypoxia and necrosis occur, which triggers chronic subclinical inflammation. These processes are the primary links of carcinogenesis, tumor progression and metastasis.

The hypoxia-induced factor 1 alpha (HIF-1a) is involved in the stimulation of the transcription of genes that play a role in carcinogenesis and is a factor that stimulates vascularization of tumors and is associated with the incidence of metastasis by:

1. Inhibition of the synthesis of adiponectin.
2. Induction of insulin resistance.

3. Products of angiogenic factors.
4. Releasing proinflammatory cytokines.
5. Hyperproduction of free radicals and damage to the DNA of adipocytes.

Thus, hypoxia of adipocytes in obesity is a key link between primary damage and activation of inflammation.

While most of the adipose tissue cytokines are pro-inflammatory, adiponectin has anti-inflammatory, cardioprotective, antitumor and antidiabetic effects. Adiponectin is produced by a mature, not hypertrophied fatty tissue. Adiponectin levels decrease with obesity in the abdomen in men, postmenopausal women, at high arterial pressure, coronary heart disease and hypertriglyceridemia in type II diabetes mellitus.

Adiponectin inhibits the proliferation of adipocytes, endothelium and tumors by inducing apoptosis [6]. The higher the plasma adiponectin level, the lower the risk of developing endometrial cancer, colorectal cancer, breast and pancreatic cancer, prostate, while at low concentrations this risk increases.

The second factor in the development of endometrial hyperplasia is the leptin hormone, which plays the role of a regulator of body weight. He signals the hypothalamus about a decrease in appetite. The production of this hormone is closely related to the amount of fat in the body (especially visceral), as well as a high-calorie diet. With the introduction of fats into the body and weight gain, the level of leptin increases, which is aimed at preventing hypertrophy of adipocytes, protecting them from death from excessive stretching. Under conditions of obesity, a state of leptin resistance develops, so the physiological effect of this hormone is not realized.

At the moment, leptin is in the center of obesity-cancer connection, since it is produced in proportion to the mass of body fat and potentiates mitogenesis, growth and cell activity.

Mature adipocytes produce both adiponectin and leptin, whereas pre-adipocytes produce only leptin, in addition, in high concentrations. Accordingly, the increase in preadipocyte pool in obese people is directly related to the increase in leptin secretion, which stimulates the differentiation of monocytes into macrophages, causing a state of chronic inflammation.

Since, according to the latest report of the Organization for Economic Cooperation and Development of 2017, overweight, despite the popularization of a healthy lifestyle, is inherent in 20.10% (6,005,282 obese) of the Ukrainian population, there is a need to investigate the relationship between obesity (BMI <30) and the risk the development of endometrial hyperplasia in women of reproductive age and in menopause.

MATERIALS AND METHODS OF THE STUDY

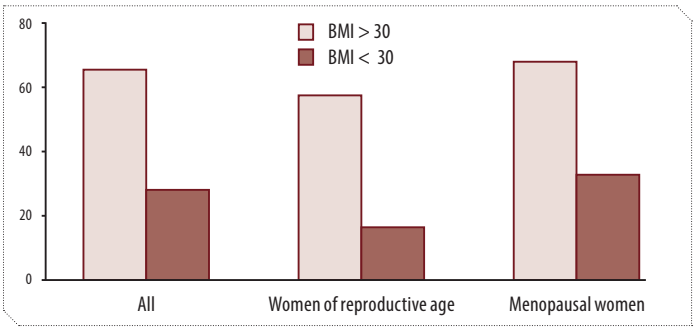
The medical history of 62 patients from 2016 to 2018 with diagnoses of endometrial hyperplasia without atypia and endometrial hyperplasia with atypia was recursively analyzed according to the pathohistological study. Endometrial specimens were obtained by hysteroscopy. Depending on the reproductive status and BMI, we identified four groups of patients:

I. women of reproductive age with BMI <30;
II. women of reproductive age with BMI >30;
III. menopausal women with BMI <30;
IV. menopausal women with BMI >30.

In each group the percentage of endometrial hyperplasia with atypia was calculated.

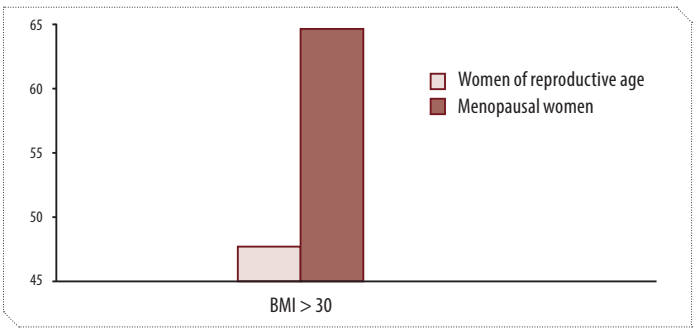
RESULTS OF THE STUDY AND DISCUSSION

The data obtained from the study show that according to histology results, in obese women, the percentage of atypical hyperplasia was significantly higher than in women with normal body mass (65.9% for women with BMI >30 and 28.6% for women with BMI <30 in accordance). In young obese women, the percentage of atypical hyperplasia was 57.9%, while BMI <30 – 16.7% (Picture 1).



Picture 1. The incidence of endometrial hyperplasia with atypia in women of all ages

In women of menopausal age with BMI >30 percent of atypical hyperplasia is 68.2%, while BMI <30 – 33.3%. In menopausal women with BMI >30 percent of atypical hyperplasia – 64.9%, while in young women with BMI >30 – 48% (Picture 2).



Picture 2. Frequency of endometrial hyperplasia with atypia in women of reproductive and menopausal age with BMI >30

In our view, based on the result obtained, it is advisable to study the prospects of laboratory testing for fat tissue factors (leptin and adiponectin) in order to predict the risk of endometrial proliferative changes in women with BMI >30.

In a study 2017, women who lost 30.15 kg via bariatric surgery levels of C-peptide, insulin, leptin, IL-1Rα and IL-6 decreased, while sex-binding globulin, IGFBP1 and adiponectin normalized [10]. This means that the risk of atypical hyperplasia of the endometrium and adenocarcinoma can be reduced by using modern surgical techniques.

It is important to note that the positive result in the correction of dyslipidemia and hyperinsulinemia is also demonstrated by some compounds, namely D-chyro-inositol, belonging to the vitamin B family, and is an active ingredient of the preparation Protalis. D-chyro-inositol promotes transport of glucose inside the cell and has a high safety profile. In our clinic, we have an extensive experience in the use of Protalis

for the treatment of women with PCOS and insulin resistance, menstrual irregularities and infertility, and we see perspectives for use with excess weight and, as a consequence, recurrent endometrial hyperplasia.

After all, the prevention of the development of hyperplasia of the endometrium, especially atypical, significantly reduces the incidence of endometrioid adenocarcinoma.

CONCLUSIONS

1. Based on the results obtained, we can conclude that atypical hyperplasia of the endometrium is more often found in the following groups of women:
- overweight women of any age;
- women of reproductive age with BMI >30;
- menopausal women with BMI >30.

Menopausal women with obesity are more vulnerable to the development of atypical hyperplasia than obese young women.

2. Thus, it can be argued that obesity is a risk factor for the development of atypical changes in the endometrium, which is independent of age and reproductive status, but can be modified by using a variety of available and safe methods for weight loss.

3. Since, according to various authors, the probability of occurrence of adenocarcinoma in such conditions is increased 45 times over 1 year, there is an urgent need for counseling women for a healthy lifestyle. In overweight women, attention should be paid to the diagnosis of metabolic syndrome, insulin resistance, PCOS, and the prevention and treatment of obesity and related obesity.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 18. Київ, 2017.
Bulletin of the National Cancer Register of Ukraine No. 18. Kyiv (2017). Available from: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_18/index.htm], last accessed Aug 22, 2018.

2. Jayati Nath, Gagandeep Kaur.
"A clinical study on post-hysterectomy sexual dysfunction." International Journal of Scientific Research 7.2 (2018): 33–4.

3. Theunissen, M., et al.
"Prevalence and predictors of depression and well-being after hysterectomy: An observational study." European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 217 (2017): 94–100.

4. Kurman, R.J., Carcangiu, M.L., Herrington, C.S., Young, R.H.
WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. IARC (2014): 307 p.

5. Lacey, J.V., Mutter, G.L., Nucci, M.R., et al.
"Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with endometrial intraepithelial neoplasia classification of endometrial biopsies." Cancer 113 (2008b): 2073–81.

6. Sanderson, P.A., Hilary, O.D., Critchley, A., et al.
"New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia." Human Reproduction Update 23.2 (2017): 232–54.

7. Shang, C.-G., Liu, Z.-H., Wang, X.-H., et al.
"Effect of High-fat Diet-induced Disorders on Rat with Endometrial Hyperplasia and Adiponectin System in Circulation and Uterus." Chinese Medical Journal 130.15 (2017): 1831–7.

8. Merritt, M.A., Gunter, M.J.
"Epidemiologic Evidence for the Obesity-Endometrial Cancer Relationship." In: Focus on Gynecologic Malignancies. Berger, N., Klopp, A., Lu, K. (eds). Springer International Publishing (2018).

9. Divella, R., De Luca, R., Abbate, I., et al.
"Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation." J Cancer 7/15 (2016): 2346–59.

10. Linkov, F., et al.
"Changes in inflammatory endometrial cancer risk biomarkers in individuals undergoing surgical weight loss." Gynecologic Oncology 147.1 (2017): 133–8.

.

ВПЛИВ ОЖИРІННЯ НА РОЗВИТОК ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ В ЖІНОК РІЗНОГО ВІКУ

О.О. Єфіменко, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України»
К.Д. Дейнюк, лікар-інтерн кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Останні наукові дослідження свідчать, що жирова тканина – не пасивне депо метаболізму, як вважалося раніше, а активний ендокринний орган. Патологічні процеси, що відбуваються в жировій тканині при її гіпертрофії під час набору ваги, вважають ланками канцерогенезу у більш ніж 20% видів злоякісних пухлин, у тому числі раку ендометрію та молочної залози.
Метою дослідження було вивчення впливу надмірної ваги (ІМТ > 30) на розвиток гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку і в менопаузі.
Ретроспективно було проаналізовано історії хвороб 62 пацієнток з 2016 по 2018 рр. з діагнозами гіперплазія ендометрія без атипії та гіперплазія ендометрія з атипією за даними патогістологічного дослідження після гістероскопії. В залежності від репродуктивного статусу та індексу маси тіла було відокремлено чотири групи пацієнток.
Отримані дані продемонстрували, що в жінок із ожирінням відсоток атипової гіперплазії (65,9%) був достовірно вищим, ніж у жінок з нормальною масою тіла (28,6%). У молодих жінок із надмірною вагою відсоток атипової гіперплазії склав 57,9%, в той час як при ІМТ < 30 – 16,7%. У жінок менопаузального віку з ІМТ > 30 відсоток атипової гіперплазії досягав 68,2%, в той час як при ІМТ < 30 – 33,3% . У жінок менопаузального віку з ІМТ > 30 відсоток атипової гіперплазії складав 64,9%, в той час як у молодих жінок з ІМТ > 30 – 48%.
Результати дослідження свідчать про те, що атипова гіперплазія ендометрія частіше виявляється за наявності надмірної маси тіла, а ризик її розвитку серед повних жінок менопаузального віку вищий порівняно з повними молодими жінками. Оскільки вірогідність прогресії раку ендометрія збільшується в 45 разів протягом 1 року, якщо діагноз гіперплазії ендометрія підтверджується гістологічно, корекція ваги є методом профілактики розвитку атипових змін в ендометрії у будь-якому віці.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, атипова гіперплазія ендометрія, ожиріння, адипоцитокіни, адипонектин, лептин.

INFLUENCE OF OBESITY ON THE DEVELOPMENT OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN WOMEN OF ALL AGES

O.O. Yefimenko, PhD, senior researcher at the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"
K.D. Deiniuk, intern of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, P.L. Shupik NMAPE

Recent scientific studies show that fat tissue is not a passive metabolism depot, as previously thought, but manifests itself as an active endocrine organ. Pathological processes occurring in adipose tissue with its hypertrophy during weight gain are considered links in carcinogenesis in more than 20% of malignant tumors, including endometrial and breast cancer.
The aim of the research was to study the effect of excess weight (BMI >30) on the development of endometrial hyperplasia in women of reproductive age and in menopause.
The medical histories of 62 patients from 2016 to 2018 with diagnoses of endometrial hyperplasia without atypia and endometrial hyperplasia with atypia were reviewed in a retrospective study according to pathological histology after hysteroscopy. Depending on the reproductive status and body mass index, four groups of patients were formed.
Obtained data showed that in women with obesity, the percentage of atypical hyperplasia (65.9%) was significantly higher than in women with normal body weight (28.6%). In young women with overweight, the percentage of atypical hyperplasia was 57.9%, while for BMI <30 – 16.7%. In women of menopausal age with a BMI >30 percent of atypical hyperplasia, 68.2%, while with a BMI <30 – 33.3%. In women of menopausal age with a BMI >30 percent of atypical hyperplasia is 64.9%, while in young women with a BMI >30 – 48%.
The results of the study show that atypical hyperplasia of the endometrium is more often detected in the presence of excessive body weight, and the risk of its development among obese women of menopausal age is comparatively higher than in obese young women. Since the probability of progression of endometrial cancer is increased 45 times within 1 year if the diagnosis of endometrial hyperplasia is confirmed histologically, weight correction is a method of preventing the development of atypical changes in the endometrium at any age.

Keywords: endometrial hyperplasia, endometrial hyperplasia with atypia, obesity, adipocytokins, adiponectin, leptin.

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН ВСЕХ ВОЗРАСТОВ

О.А. Ефименко, к. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»
К.Д. Дейнюк, врач-интерн кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Последние научные исследования демонстрируют, что жировая ткань не является пассивным депо метаболизма, как считалось ранее, а проявляет себя как активный эндокринный орган. Патологические процессы, происходящие в жировой ткани при ее гипертрофии во время набора веса, считают звеньями канцерогенеза в более чем 20% видов злокачественных опухолей, в том числе рака эндометрия и молочной железы.
Целью исследования было изучение влияния избыточного веса (ИМТ > 30) на развитие гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе.
Ретроспективно были проанализированы истории болезней 62 пациенток с 2016 по 2018 гг. с диагнозами гиперплазия эндометрия без атипии и гиперплазия эндометрия с атипией по данным патогистологического исследования после гистероскопии. В зависимости от репродуктивного статуса и индекса массы тела было выделено четыре группы пациенток.
Полученные данные показали, что у женщин с ожирением процент атипичной гиперплазии (65,9%) был достоверно выше, чем у женщин с нормальной массой тела (28,6%). У молодых женщин с избыточным весом процент атипичной гиперплазии составил 57,9%, в то время как при ИМТ < 30 – 16,7%. У женщин менопаузального возраста с ИМТ > 30 процент атипичной гиперплазии достигал 68,2%, в то время как при ИМТ < 30 – 33,3%. У женщин менопаузального возраста с ИМТ > 30 процент атипичной гиперплазии составил 64,9%, в то время как у молодых женщин с ИМТ > 30 – 48%.
Результаты исследования свидетельствуют о том, что атипичная гиперплазия эндометрия чаще выявляется при наличии избыточной массы тела, а риск ее развития среди полных женщин менопаузального возраста выше в сравнении с полными молодыми женщинами. Поскольку вероятность прогрессии рака эндометрия увеличивается в 45 раз в течение 1 года, если диагноз гиперплазии эндометрия подтверждается гистологически, коррекция веса является методом профилактики развития атипичных изменений в эндометрии в любом возрасте.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, атипичная гиперплазия эндометрия, ожирение, адипоцитокины, адипонектин, лептин.