

Derleme/Review

Çocuk–adölesan obezitesinin erişkin yaşta üreme işlevlerine etkisi***The effect of child-adolescent obesity on reproductive functions in adulthood***

Ayça Törel Ergür

Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

Öz

Günümüzde bir çığ gibi büyüyen çocuklukçağı obezitesi bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Yarattığı komorbiditeler tüm yaşamı ciddi şekilde etkileyerek sağlıklı adult kavramını zedelemektedir. Yapılan araştırmalar çocukluktan başlayarak adölesan döneme yansıyan obezitenin tüm sistemlere olduğu gibi üreme sağlığı üzerinde de olumsuz etkileri bulunduğunu göstermektedir. Erişkinde üreme fonksiyonlarına etkisi nedeniyle çocuklukçağı adipozitesi önem arz etmektedir. Bu da çocukluk çağında obez olan olguların tanı ve tedavi yönetimlerinin multidisipliner bir yaklaşımla ele alınması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu derlemede erken yaşta başlayan yağlanmanın gelecekteki üreme fonksiyonlarına olabilecek etkilerinin literatür ışığında tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: çocukluk çağı obezitesi, üreme fonksiyonları

Abstract

Nowadays, obesity, which is growing like an avalanche, is accepted as a disease. The comorbidities it creates seriously affect the whole life, damaging the concept of healthy adulthood. Research shows that obesity, which starts from childhood and affects adolescence, has negative effects on reproductive health as well as on all systems. Childhood adiposity is important because of its effect on healthy reproductive functions in adults. This reveals the necessity of handling the diagnosis and treatment management of cases with obesity in childhood with a multidisciplinary approach. In this review, it is aimed to discuss the possible effects of obesity beginning at an early age on future reproductive functions in the light of the literature.

Keywords: Childhood obesity, reproductive functions

Sorumlu Yazar*: Ayça Törel Ergür, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

E-posta: ayca.ergur@ufuk.edu.tr

Orcid: 0000-0002-7792-1727

Geliş Tarihi: 22.10.2024 Kabul Tarihi: 15.02.2025

Doi: 10.62351/gmhs.2025.0019

Giriş

Obezite, enerji alımı ve harcanması arasındaki dengesizlik sonucu sürekli enerji depolanmasına yol açan vücutta aşırı yağ birikimi durumudur. Yaşa ve cinsiyete göre Vücut Kitle İndeksinin (VKİ) 85-95. Persentil eğrisi olmasına fazla kilolu; 95. persentil üzerinde oluşu obezite olarak tanımlanmaktadır. Relatif VKİ = $\%120$ veya $VKİ > = 35\text{kg/m}^2$ ise morbid obez olarak kabul edilmektedir. Yapılan araştırmalarda ilk 3 yaşındaki vücut kitle indeksi (VKİ) 'nin adültteki yağlanma durumunda önemli prediktör değere sahip olduğunu göstermektedir (1). Erken yaşta gözlenen obezitede genetik, epigenetik etkilerin yanısıra maternal faktörler (annenin obez oluşu, gestasyonel diyabet, protein enerji malnütrisyonu), intrauterin olumsuz koşullar etkili olmaktadır. Maternal obezitenin nöral tüp defektleri, omfalosel, kalp defektleri, oftalmik anomaliler, özafagus defektleri, kardiyak anomaliler, ürogenital anomaliler, ekstremiteler defektleri gibi perinatal pek çok olumsuz sonuçları bulunmaktadır (1).

Postnatal dönemde ise intrauterin etkilerin yanısıra anne sütü alamama ve beslenme hataları (uygun dönemde başlanmayan ek gıda, besin çeşidi, beslenme sıklığı) erken dönem obezitenin gelişmesinde etkilidir. İnfant ve çocukluk döneminde ise obeziteyi tetikleyen en önemli etkiler uyku düzeni, ekranda uzun süre geçirilen zaman, ailenin yeme alışkanlıkları olarak kabul edilmektedir (1). Obezitenin üreme fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar bu etkileri primer olarak endokrin mekanizmalara bağlamaktadır. Sorumlu tutulan en önemli mekanizmalar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Obezitenin üreme fonksiyonlarına etki mekanizmaları

İnsülin direnci ve hiperinsülinizm
Hiperandrojenizm
Anovulasyon
Hipotalamus-Hipofiz-Gonad aks işlev bozuklukları
Cins steroid hormon düzeylerindeki değişiklikler
Lipid düzey değişiklikleri
Adipokinlerin düzeylerindeki değişiklikler
Steroidogenezi etkileyen diğer faktörler

İnsülin direnci ve hiperandrojenizm

Obezitede gelişen insülin direnci ve hiperinsülinemi hiperandrojenizmle sonuçlanmaktadır. Abdominal obeziteye bağlı serum insülin düzeylerindeki artış, hepatik seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) sentezinin baskılanmasına ve overlerde androjen üretiminde artışa yol açmakta ve

sonuçta fonksiyonel overyan hiperplazi (FOH) gelişmektedir. Artan androjenler menstruel siklusları inhibe etmekte ve anovulasyona yol açmaktadır. Ayrıca androjenlerdeki bu artış yağ dokusunda aromataz aracılığı ile östrojen düzeylerinde de yükselmeye neden olmaktadır (2,3). İnsülinin ana rolü gonadal steroidogenezi LH ile birlikte regüle etmektir. Adeta "gonadotropin fonksiyonu" göstererek over dokusunda androjen sentezinin artışına yol açmaktadır. İnsülinin reproduktif nöroendokrin aks üzerindeki etkilerini araştıran insan çalışmaları net olmasa da, hipofizdeki insülin reseptörlerinin selektif delesyonu olan farelerde GnRH nöronlarında LH hipersekresyonu ve artmış GnRH pulse frekansı görülmüştür (4-7). İnsülin sinyali yolağındaki anormallikler hipotalamus-hipofiz-gonadal aksını etkileyerek obezite ilişkili subfertiliteye katkıda bulunmaktadır (8).

Overlerde hücresel düzeyde bulunan aktive protein kinaz; oosit maturasyonunu, steroidogenezi, teka ve granuloza hücrelerinin proliferasyonunu ve yaşam süresini etkilemektedir (9,10). Bu sebeple, ovulatuvar disfonksiyonu olan obezlerde metforminin granuloza ve teka hücre fonksiyonunu direkt etkileyerek üremeye fayda sağlayabileceği hipotezi öne sürülmektedir. Doymuş serbest yağ asitlerinin, örneğin palmitik asit ve stearik asit, yüksek seviyeleri, granuloza hücrelerinin yaşam süresini artmış apoptozdan dolayı baskılar (DNA basamak oluşumu ve vasküler endotelial growth factor). Folikül sıvısında serbest yağ asit düzeylerinde yükselme saptanan kadınlarda kümülüs oosit komplekslerinin morfolojisinin kötüleştiği görülmüştür (8). Obezitede gözlenen hiperinsülinizmin yol açtığı androjen artışı ciddi anlamda menstruel siklusları bozmaktadır. Yapılan bir çalışmada kronik anovulasyonlu 41 hastanın %40'ında hiperinsülinizm ve insülin direnci saptanmıştır (11,12). Yine bir başka çalışmada ilginç olarak üst beden obezitesinin ovulasyonu etkilediği belirtilmiştir. Bu bozukluklar vücut yağ oranı ve androjen dağılımı ile pozitif ilişkilendirilmiştir (13). Üst bedende yağ oranı fazla olan 29 olguda, alt bedende yağ oranı fazla olan olgulara göre daha kısa ovulatuvar sikluslar gözlenmiş ve bu durumun nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Bir diğer araştırmada, anovulatuvar kadınlarda abdominal yağ dokusunun daha çok subkütan dağılımlı olduğu, dolayısıyla anovulasyonun subkütan yağ dokusu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (14). Diğer bir çalışmada ise abdominal yağ dağılımının artmış androjen ve LH seviyeleri ile ilişkili olduğu (15), bu durumun ovulasyon üzerine inhibitör etki gösterdiği saptanmıştır (16).

İnsülin direnci ve hiperinsülinizm overlerde işlev kaybı yaratmakla kalmayıp adült yaşamda infertiliteye de neden olabilmektedir. Ayrıca bu kişiler fertil bile olsalar gebelikte,

doğumda ve sonrasında pek çok olumsuz durumlar yaşayabilmektedirler. Bunlardan en önemlileri preeklampsi, LBW, LGA ve gestasyonel diyabetes mellitüstür (17-19). Özellikle obez gebelerde komplikasyon riski en yüksek olup VKİ' nin 30 kg/m²'nin üzerinde olan kadınlarda ciddi derecede arttığı gözlenmiştir. IVF gebeliklerde C/S riskinin artmış VKİ ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Obezite, gebelikte komplikasyon riskini arttırmaktadır ve bu komplikasyonlar sadece anneye ait olmayıp fetusu da etkilemektedir. Bunlardan en önemlisi doğumsal defektlerdir. Ayrıca son yıllarda yapılan araştırmalar obez annelerin çocuklarında çocukluk ve erişkin yaşamda obeziteye bağlı ciddi komplikasyonların gelişebildiğini göstermektedir. Vücut ağırlığı/Boy oranı %85'in altında ve %120'nin üzerinde olan hiç gebe kalmamış kadınlarda; ovulatuvar kökenli infertilite riskinin arttırdığı tespit edilmiştir (21). Bir çalışmada, kilosu ideal vücut ağırlığının %20' sinden daha az olan kadınlarda %2,6 anovulatuvar siklusu varken; VA' nın %74' ünü aşan fazla kilolu kadınlarda %8,4 anovulatuvar siklus saptanmıştır (22). Yapılan çalışmalarda obezitenin üreme fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkileri özellikle ovulatuvar kaynaklı endokrin mekanizmalara atfedilmektedir. Obez anovulatuvar kadınlarda kilo verdikten sonra ovulatuvar fonksiyon ve hamile kalma oranları belirgin derecede artmıştır. Fakat obezler arasındaki infertilite tamamen ovulatuvar disfonksiyon ile ilişkili olmayabilir. Yapılan bazı çalışmalarda ovulatuvar obez kadınlar arasında fekundabilitenin düşük olduğu gösterilmiştir. Obez kadınlar arasında görülen düşük fertilitate mekanizmaları tam olarak bilinmese de dikkatler artmış insülin seviyelerinin potansiyel yan etkilerine çekilmektedir (22).

Hipotalamus-Hipofiz-Gonad Aksı

Adipoz doku vücudun en büyük endokrin organı olup çeşitli işlevleri vardır: Bunlar arasında glukoz homeostazi, steroid üretimi, immunregülasyon, hematopoez ve üreme fonksiyonları sayılabilir. Ayrıca androjenlerin östrojene; östradiolün östrona ve DHEA' nın, androstenediol' e çevriminde de görev almaktadır (23). Bu nedenle; adipoz dokunun miktarı ve dağılımı üreme fonksiyonlarında önemli etkiler göstermektedir. Adipoz dokunun adipositlerde seks hormonu biriktirme kapasitesi ve onları metabolize edip, lokal enzimatik reaksiyonlar ile birbirine dönüştürebilmesi HPG (Hipofiz-Pituuter-Gonad) aksının fonksiyonel durumunu belirgin şekilde etkilemektedir. Artmış adipozit kütlesi östrojenler, androjenler ve dolaşan seks hormonlarının biyoyararlanımı arasındaki dengeyi değiştirerek HPG aksının disfonksiyonuna yol açabilir. Çoğu seks hormonu kandan ziyade yağ dokularında konsantre olmaktadır. Bu nedenle; obez bireylerdeki steroid

havuzu normal kilolu bireye göre daha yüksektir. Santral vücut yağı fazla olan kadınlarda LH, androstenedion, östron, insülin, trigliserid, VLDL, apolipoprotein b düzeylerinin yüksek; HDL düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Bu anormal düzeyler normal hipotalamus-hipofiz-over aksında önemli bozulmalara sebep olmakta ve infertiliteye yol açabilmektedir (23).

Adipokinler

Adipokinler yağ dokusundan salınan hücreden hücreye sinyal taşıyan proteinlerdir. Ana etki mekanizmaları santral olarak iştah ve enerji tüketimini düzenlerken periferde insülin duyarlılığı, oksidatif kapasite ve lipid alımını etkilemektedir. Adipositlerden ve adipoz dokudaki makrofajlardan salgılanan bu proteinler; düşük yoğunluklu enflamasyon, insülin direnci ve-veya duyarlılığı, aterosjenik ve-veya antiaterojenik etkilerden sorumludurlar. Obezitede adipokin düzey değişiklikleri oluşmakta ve bu durum pek çok metabolik etkiden sorumlu tutulmaktadır. Başlıca adipokinler Tablo2de gösterilmektedir.

Tablo 2. Başlıca adipokinler.

Leptin
Adiponektin
Rezistin
Omentin
Ghrelin
TNFalfa
IL6
Vaspin
Apelin
Retinol bağlayıcı protein
Serum amiloid A
Plazminojen aktivatör inhibitör-I
Çinko A2 glikoprotein
Anjiotensinojen
Visfatin
Chemerin
Pigment epitelyum kaynaklı faktör

Obezitenin üreme sistemi üzerindeki olumsuz etkisine atfedilen önemli mekanizmalardan birisi de adipokinlerdir. Obezlerde reproduktif performansta etki açısından en çok çalışılan adipokinler leptin, adiponektin ve rezistindir. Bu moleküller hipotalamus-hipofiz-gonad sinyal yolağında ovulasyonu inhibe etmede etkilidirler. Vücut kütlelerinde ve beyaz yağ dokusunda artış adiposit gruplarında rölatif hipoksiye yol açmaktadır. Bu da inflamatuvar cevaba neden olmakta sonuç olarak da adipokinler salınmaktadır.

Adiponektin

Adiponektin adiposit tamamlayıcı ilişkili 30 kD protein olarak da bilinmektedir (ACRP30), AdipoQ, adipoz en çok gen transkript 1APM1, jelatin bağlayıcı protein (28kD), yağ dokusunda en çok bulunan gen ürünleri olup, total plazma proteinlerinin %0,01 ini oluşturmaktadır. Özellikle visseral yağ dokusu yerine subkutan yağ dokusunda üretilmektedir (23). Adiponektin seviyesinin obezitede azalması sonucu insülin duyarlılığında azalma gelişmektedir. Obez kadınlarda düşük adiponektin konsantrasyonları folikülogenezisin engellenmesi, seks steroid sekresyonu modülasyonu ile ilişkili olup reproduktif bozukluklara yol açmaktadır. Adiponektinin fonksiyonları Tablo 3' de gösterilmiştir.

Tablo 3. Adiponektinin görevleri.

Yaşsız dokuda yağ asidi kullanımının artırılması
Yağ asidi oksidasyonunu yağ dokusunda arttırıp insülin sensitize edici ve antiinflamatuvar etki
Aterosklerozun inhibisyonu
Hepatik fibrozis ve karaciğerde glikoz üretimi

Kilolu ve obez kadınlarda hiperkolesterolemi, artmış non-esterifiye yağ asit konsantrasyonu, hiperglisemi ve insülin direnci ile karakterize metabolik sendrom gözlenmektedir. Tüm bunlar kronik düşük dereceli metabolik inflamatuvar bir zemin oluşturmakta ve erken menarş yaşı, polikistik over sendromu gelişimi ve subfertiliteyi etkileyen endokrin disfonksiyonlara yol açmaktadır (23). Obezitenin kadınlarda gebe kalıncaya kadar geçen süreyi uzattığı gösterilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda aşırı beslenmenin folikül sıvısında hipertrigliseridemiye neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum oksidatif stresi agra ve ederek lipidle indüklenen oosit toksisitesi, mitokondriyal disfonksiyon ve granülosa hücrelerinde apoptoz oluşturmakta ve sonuçta fekundabilite de azalma ile beraber infertilite gözlenmektedir. IVF yapılan obezler arasında obezitenin oosit kalite ve uterin reseptivitesini ters orantılı olarak etkilediği görülmüştür (23,24). Son olarak, obezite over rezervini olumsuz etkileyerek, LH' ta bir artışa sebep olup, corpus luteum disfonksiyonuna sebep olmaktadır. Bu yüzden kilolu ve obez kadınlarda kilo vermek fertilite sonucunu iyileştirmek için desteklenmelidir. Pitüiter, overler, uterus ve plasenta da adiptin reseptörler gösterilmiştir. Ayrıca adiponektin granülosa hücrelerinde de steroidogenezi uyarmakta ve embriyoların preimplantasyonunu ve uterin reseptiviteyi artırdığı görülmektedir (24).

Leptin

Leptin adipositlerden salgılanan yeni keşfedilmiş tek zincirli proteohormon olup 16kD kitleye sahiptir ve vücut ağırlığında anahtar rol oynamaktadır Leptin terimi, yunanca "Leptos"

kelimesinden köken alıp anlam olarak zayıf demektir. Buna göre leptinin amacı obeziteyi önlemektir. Bunu da hipotalamik seviyede beslenme inhibisyonu ve artmış enerji harcanması ile başarmaktadır (25,26). Leptin primer olarak santral sinir sisteminde özellikle hipotalamusta doyma merkezini etkileyerek iştahı baskılayıp enerji harcanmasını stimüle ederek rol oynamaktadır (27). Leptinin makrofaj aktivasyonu, TNF- α ve reaktif oksijen ürünleri oluşumu, nitrik oksit sentaz sentezi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (28). Obezite ve HPG arasındaki bağlantıda önemli olan bu molekül pubertenin başlangıcını regüle ederek reproduktif kapasiteyi düzenleyici etki göstermektedir. Bu etki sayesinde implantasyon ve gebeliği kolaylaştırıcı role sahiptir (28). Leptin, overlerdeki foliküller hücreler üzerindeki leptin reseptörleri aracılığı ile foliküler gelişimi ve oosit maturasyonu etkilenmektedir (26, 29). Leptin insülin etkisini antagonize ederek pankreatik beta hücrelerinden insülin üretimini azaltmakta ve glikoz metabolizmasını indirekt olarak etkilemektedir (30). Obezitede gözlenen hiperleptinemi, hem over fonksiyonlarını bozmakta hem de anovulasyonu indüklemektedir (31). Hiperleptinemi esasen leptin direncini gösteren bir delil olup aynen leptin eksikliği gibi bulgular vermektedir. Leptin eksikliği de direnci gibi obez kadınlarda infertilitenin bağımsız bir nedeni olabilmektedir. Leptinin yüksek konsantrasyonunun granülosa ve teka hücrelerinde disfonksiyonel steroidogenez ile ilişkili olduğu ve anormal foliküler gelişim ve oligoovulasyon ve anovulasyon ile ilişkili olduğu birçok araştırmada kanıtlanmıştır (32,33,34,35).

Rezistin

İnsan rezistinini 12,5 kDa olup 108 aminoasitli prepeptid olup salınımdan önce hidrofobik sinyal peptidi ayırılmaktadır (36). Rezistin insülin sensitivitesini sıçanlarda etkilediği gösterilmiştir ve visseral yağ dokusunda subkütan yağ dokusuna göre ciddi miktarda arttığı tespit edilmiştir. İnsanlarda insülin rezistansındaki fonksiyonu henüz anlayamamıştır. Ancak rezistin artan konsantrasyonlarının insülin rezistansına sebep olabileceğine inanılmaktadır (37). Bu nedenle obez kadınlarda hiperinsülinemi dolaşımdaki azalmış adiponektin seviyesi ve artmış leptin ve rezistin seviyesi ile ilgilidir (38,39). Gossman ve arkadaşları, adipokinlerin olası etkilerini, adiponektin rezistin ve leptinin insülin sensitivitesi üzerindeki ve ovulatuvar fonksiyondaki aktivitesini tanımlamıştır (Tablo 4) (40).

Tablo 4. Obez olgularda fertilite performansını etkileyen hormonların insülin duyarlılığına ve ovulasyona etkileri.

		İnsülin duyarlılığı	Ovulasyona etkisi
Adiponektin	Azalmış	Artmış	Ovulasyonu artırır
Leptin	Artmış	Artmış	Ovulasyonu azaltır
Rezistin	Artmış	Azalmış	Ovulasyonu azaltır

Obezitenin erkek üreme işlevlerine etkisi

Obezitenin erkek üreme fonksiyonları üzerinde yapılan çalışmalarda bir çok olumsuz etkisi bulunmuştur (41,42,43). Bu etkilerin en önemlileri Tablo 5' te gösterilmektedir. Oligoazospermi ve astenospermi insidansı VKİ ile arttığı gösterilmiştir (%5,3-%4,5 normal kilolu erkeklerde; %9,5-%8,9 kilolu erkeklerde ve %15,6-13,3 obez erkeklerde) (44).

Tablo 5. Obezitenin erkek üreme sistemine etki mekanizmaları.

Oligoazospermi
Sperm motilite bozukluğu
SpermDNA kırıkları ve sperm kalite bozukluğu
Spermatogenez bozukluğu
Aromatizasyon
HPG baskılanması
Skrotal ısı değişikliği
Erektile disfonksiyon
Uyku apne sendromu

Obezite, erkek fertilitasını endokrinolojik, termal ve genetik mekanizmalar ile etkilemektedir. Obez erkeklerde androjenler periferik yağ dokuda aromatizasyon ile östrojenlere (östradiol,östron) çevrilmekte ve bunun sonucunda serum total testosteron seviyeleri azalmaktadır (22). Düzeyleri artan östrojenlerin yol açtığı negatif feedbackleri ile GnRH ve gonadotropin konsantrasyonu baskılanmakta ayrıca testislerin üzerindeki LH reseptör sayısı azalmaktadır (45,46). Tüm bu mekanizmaların sonucunda testosteron düzeyleri düşmektedir. Bu durum hem erektil disfonksiyona hem de infertiliteye yol açmaktadır (46).

Obez erkeklerde normal kilolu erkeklere göre skrotum çevre dokuya daha yakın temasta olup bu durum artmış skrotal sıcaklığa sebep olmakta ve bu semen parametrelerini kötü yönde etkilemektedir (47). Tarihi skrotal hipotermi tedavilerinin pratik olmadığı gösterilmiştir (48). Obezite ile ilişkili spesifik genetik anormallikler infertiliteye sebep olabilir. Leptin kullanımı; leptin reseptör defekti olan hayvanlarda erkek fertilitesi üzerinde etki göstermemesine rağmen defektif leptin proteini olan sıçanlarda sperm üretimini arttırmış ve normal fertilitayı sağlamıştır. Yapılan çalışmalarda leptin reseptörlerinin sadece testiste değil spermde de bulunması leptinin direk olarak spermi de etkilediğini kanıtlamaktadır. Bu mekanizma HHG aksından bağımsız olması dikkat çekicidir. Leptin eksikliği spermatogenezde inhibisyon yaratmaktadır. Leptinin testislerde azalması lipid birikimine yol açarak testiküler disfonksiyona yol açmaktadır (49).

Obez erkeklerde VKİ arttıkça spermlerde DNA kırılmaları artmakta buda kötü kaliteli spermatogenezde yol açmaktadır (49). Bir başka çalışmada obez erkeklerde sperm jel elektroforezi yöntemi ile sperm proteinleri incelenmiş ve 12

spot proteininin obezite ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Buna göre obezite spermde bulunan proteinlerin kompozisyonunu değiştirmektedir (49). Obez erkeklerde gözlenen uyku apne sendromunda testosteron düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir yine gelişen tip2 diabetin erektil disfonksiyon yarattığı saptanmıştır (49).

İster erkek cinsiyet ister dişi cinsiyet olsun yaşam tarzı değişiklikleri diyetle modifikasyonları ve düzenli egzersizler obezitenin birinci basamak tedavisidir. Düzenli egzersizler kilo kaybı ve uzun dönem kilo yönetimi için gereklidir. Minimum haftanın 3 günü 30 dakika orta yoğunlukta egzersiz önerilmektedir. Düzenli egzersiz ve diyet özellikle IL6, TNFalfa ve benzer sitokinlerin düzeylerinde azalma yarattığı gösterilmiştir. Düzenli egzersiz oksidatif stresi azaltmakta ve insulin sensitivitesini arttırmaktadır. Palomba'nın yaptığı bir çalışmada düzenli egzersiz yapan obezlerin sedanter yaşayanlara göre ileride 3 kat daha fazla IVF oranı başarısı gösterdiği saptanmıştır (50). Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile, kilo kaybının menstrüel siklusları düzenlediği ve reproduktif sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. PKOS'lu obez anovuluar kadınların çoğunda %5-10 kilo kaybı sonucu ovuluar fonksiyonların geri döndüğü gösterilmiştir (51). Kilo kaybı sonucu obez kadınlarda insülin rezistansının düzeldiği ve PKOS' lulara androjen seviyelerinin azaldığı, SHBG konsantrasyonlarının arttığı görülmüştür.

Sonuç

Çocukluk çağından başlayarak süregelen obezite gerek hipotalamus hipofiz gonad aksı üzerindeki olumsuz etkileri ve gerekse adipoz dokunun bizzat kendisinin yarattığı endokrinolojik-moleküler kargaşa aracılığı ile ileriki yaşamda üreme fonksiyonlarında reversibl ve/ veya irreversibl sonuçlar yaratabilmektedir. Bu olumsuz sonuçların sadece adültün kendisine değil fertilitate sağlansa da çocuklarına da yansiyabileceği hatırdta tutulmalıdır. Sağlıklı nesillerin devamı için obeziteyle mücadele ve korunma elzemdir.

Kaynaklar

1. Hernández-Barrera L, Trejo-Valdivia B, Téllez-Rojo MM, Baccarelli A, Wright R, Cantoral A, Barquera S. Pre-Gestational Obesity and Gestational Weight Gain as Predictors of Childhood Obesity. Arch Med Res 2024; 55: 103006.
2. Ramírez-Vélez R, Correa-Rodríguez M, Calderón-González JC, Dávila-Grisales A, González-Ruiz K, Correa-Bautista JE, Izquierdo M. The association between insulin resistance and cytokines in adolescents with excess of adiposity. Curr Probl Cardiol 2025; 50: 102925.
3. Saleh FL, Starkman H, Furness A, Pfeifer SM, Kives S. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. Obstet Gynecol Clin North Am 2024; 51: 679-93.
4. Dunaif A, Graf M. Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion

- in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1989; 83: 23-9.
5. Lawson EA, Buchbinder BR, Daniels GH. Hypopituitarism associated with a giant aneurysm of the internal carotid artery. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4616.
 6. Poretsky L, Piper B. Insulin resistance, hypersecretion of LH, and a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 613-21.
 7. Tosi F, Negri C, Perrone F, Dorizzi R, Castello R, Bonora E, Moghetti P. Hyperinsulinemia amplifies GnRH agonist stimulated ovarian steroid secretion in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1712-9.
 8. Chandrasekaran S, Neal-Perry G. Long-term consequences of obesity on female fertility and the health of the offspring. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017; 29: 180-7.
 9. Bertoldo MJ, Faure M, Dupont J, Froment P. AMPK: a master energy regulator fat gonadal function. *Front Neurosci* 2015; 9: 235.
 10. Tosca L, Ramé C, Chabrolle C, Tesseraud S, Dupont J. Metformin decreases IGF1-induced cell proliferation and protein synthesis through AMP-activated protein kinase in cultured bovine granulosa cells. *Reproduction* 2010; 139: 409-18.
 11. Al-Jefout M, Alnawaiseh N, Al-Qtaitat A. Insulin Resistance and Obesity Among Infertile Women With Different Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes *Sci Rep* 2017; 7: 5339.
 12. Vital Reyes VS, Enriquez Miranda MC, Martinez Martinez E, Coronel MC, Hinojosa Cruz JC, Velasco S. Insulin-glucose ratio and body fat composition in patients with chronic anovulation and sterility. *Ginec Obstet Mex* 2002; 70: 71-5.
 13. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis *Human Reproduction Update* 2012; 18: 618-37.
 14. Koning AM, Kuchenbecker WK, Groen H, Hoek A, Land JA, Khan KS, Mol BW. Economic consequences of overweight and obesity in infertility: a framework for evaluating the costs and outcomes of fertility care. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 246-54.
 15. ESHRE Capri Workshop Group. Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 193-207.
 16. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 482-7.
 17. Falbo A, Rocca M, Russo T, D'Ettore A, Tolino A, Zullo F, Orio F, Palomba S. Changes in androgens and insulin sensitivity indexes throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): relationships with adverse outcomes. *J Ovarian Res* 2010; 3: 23.
 18. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2015; 21: 575-92.
 19. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: an educational bulletin. *Fertil Steril*. 2008; 90: S21-9.
 20. Dokras A, Baredziak L, Blaine J, Syrop C, VanVoorhis BJ, Sparks A. Obstetric outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 61-9.
 21. Green BB, Weiss NS, Dalling JR. Risk of ovulatory infertility in relation to body weight. *Fertil Steril* 1988; 50: 721-6.
 22. Bray GA. Obesity and reproduction. *Hum Reprod* 1997; 12 Suppl 1: 26-32.
 23. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril* 2004; 81: 384-92.
 24. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod* 2008; 23: 324-8.
 25. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998 22; 395: 763-70.
 26. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008; 90: 714-26.
 27. Webber J Energy balance in obesity. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 539-43.
 28. Oliveira FR, Lemos CNCD. Obesidade e reprodução Femina. 2010;3 8: 245-49.
 29. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril* 2002; 77: 433-44.
 30. Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 542-51.
 31. Lash MM, Armstrong A. Impact of obesity on women's health. *Fertil Steril* 2009; 91: 1712-6.
 32. Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Maymó J, Dueñas JL, Varone C, Sánchez-Margalet V. Role of leptin in female reproduction. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53: 15-28.
 33. Spicer LJ, Francisco CC. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology* 1997; 138: 3374-9.
 34. Merhi Z, Buyuk E, Berger DS, Zapantis A, Israel DD, Chua S Jr, Jindal S. Leptin suppresses anti-Mullerian hormone gene expression through the JAK2/STAT3 pathway in luteinized granulosa cells of women undergoing IVF. *Hum Reprod* 2013; 28: 1661-9.
 35. Sheffer-Babila S, Sun Y, Israel DD, Liu SM, Neal-Perry G, Chua SC Jr. Agouti-related peptide plays a critical role in leptin's effects on female puberty and reproduction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 305: 1512-20 .
 36. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50: 1511-25.

37. Bohler H Jr, Mokshagundam S, Winters SJ. Adipose tissue and reproduction in women. *Fertil Steril* 2010; 94: 795-825.
38. Gosman GG, Katcher HI, Legro RS. Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 585-601.
39. Gil-Campos M, Cañete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004; 23: 963-74.
40. Christiane R Giviziez, Eliane G M Sanchez, Mário S Approbato, Monica C S Maia, Eliamar Aparecida B Fleury, and Reinaldo S A Sasaki; Obesity and anovulatory infertility: A review *JBRA Assist Reprod* 2016; 20: 240-5.
41. Sallmén M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD. Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology* 2006; 17: 520-3.
42. Pasquali R Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril* 2006; 85: 1319-40.
43. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sørensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples *Hum Reprod* 2007; 22: 1634-7.
44. Hammoud AO, Meikle AW, Reis LO, Gibson M, Peterson CM, Carrell DT. Obesity and male infertility: a practical approach. *Semin Reprod Med* 2012; 30: 486-95.
45. Jarow JP, Kirkland J, Koritnik DR, Cefalu WT. Effect of obesity and fertility status on sex steroid levels in men. *Urology* 1993; 42: 171-4.
46. Baker HW. Reproductive effects of nontesticular illness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 831-50.
47. Jung A, Schill WB. [Male infertility. Current life style could be responsible for infertility]. *MMW Fortschr Med* 2000 14; 142: 31-3.
48. Mulcahy JJ. Scrotal hypothermia and the infertile man. *J Urol* 1984; 132: 469-70.
49. Erdemir F. The evaluation of the relationship between obesity and male infertility *JCAM* 2013; 4: 76-82.
50. Palomba S, Falbo A, Valli B, Morini D, Villani MT, Nicoli A, La Sala GB. Physical activity before IVF and ICSI cycles in infertile obese women: an observational cohort study. *Reprod Biomed Online* 2014; 29: 72-9.
51. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod* 2003; 18: 1928-32.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).