

# Utjecaj mikro i makronutrijenata na plodnost žene

---

Ledinščak, Lea

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:197589>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-21**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Lea Ledinščak**

**Utjecaj mikro i makronutrijenata na plodnost  
žene**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u Zavodu za humanu reprodukciju s Dnevnom bolnicom za medicinski pomognutu oplodnju Klinike za ženske bolesti i porode KB Merkur, pod vodstvom doc. dr. sc. Doroteje Pavan Jukić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

1,25(OH)D – 1,25-hidroksivitamin D (engl. *1,25-hydroxyvitamin D*)

25(OH)D – 25-hidroksivitamin D (engl. *25-hydroxyvitamin D*)

ADH – alkohol dehidrogenaza (engl. *alcohol dehydrogenase*)

AGE – produkt uznapredovale glikacije (engl. *advanced glycation end-product*)

AFC – broj antralnih folikula (engl. *antral follicle count*)

AI – adekvatni unos (engl. *Adequate Intake*)

ALDH – aldehid dehidrogenaza (engl. *aldehyde dehydrogenase*)

AMH – anti-Müllerov hormon (engl. *anti-Müllerian hormone*)

ASFR – stopa plodnosti specifična za dob (engl. *age-specific fertility rate*)

COC – kumulus-oocita kompleks (engl. *cumulus-oocyte complex*)

Cu – bakar

D2 – ergokalciferol (engl. *ergocalciferol*)

D3 – kolekalciferol (engl. *cholecalciferol*)

DFEs – prehrambeni ekvivalenti folata (engl. *Dietary Folate Equivalents*)

DHF – dihidrofolat (engl. *dihydrofolate*)

DHFR – dihidrofolat reduktaza (engl. *dihydrofolate reductase*)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (engl. *deoxyribonucleic acid*)

DRIs – referentni prehrambeni unosi (engl. *Dietary References Intakes*)

dTMP – deoksitimidilat (engl. *deoxythimidine monophosphate*)

dUMP – deoksiuridilat (engl. *deoxyuridine monophosphate*)

E<sub>1</sub> – estron (engl. *estrone*)

E<sub>2</sub> – estradiol (engl. *estradiol*)

EAR – procijenjeni prosječni zahtjevi (engl. *Estimated Average Requirement*)

EGF – epidermalni faktor rasta (engl. *epidermal growth factor*)

FNB – Odbor za hranu i prehranu (engl. *Food and Nutrition Board*)

FSH – folikulostimulirajući hormon (engl. *follicle-stimulating hormone*)

GI – glikemijski indeks (engl. *glycemic index*)

GL – glikemijsko opterećenje (engl. *glycemic load*)

GnRH – gonadotropin oslobađajući hormon (engl. *gonadotropin-releasing hormone*)

GPX – glutation peroksidaza (engl. *glutathione peroxidase*)

Hcy – homocistein (engl. *homocysteine*)

ICSI – intracitoplazmatska injekcija spermija (engl. *intracytoplasmic sperm injection*)

IDD – poremećaji uzrokovani deficitom joda (engl. *iodine deficiency disorders*)

IGF – inzulinu sličan čimbenik rasta (engl. *insulin-like growth factor*)

IU – međunarodna jedinica (engl. *international unit*)

IVF – izvantjelesna oplodnja (engl. *in vitro fertilisation*)

LH – luteinizirajući hormon (engl. *luteinizing hormone*)

MK – masne kiseline

MPO – medicinski pomognuta oplodnja

MTHFR – metilentetrahidrofolat reduktaza (engl. *methylenetetrahydrofolate reductase*)

MUFA – mononezasićene masne kiseline (engl. *monounsaturated fatty acids*)

P<sub>4</sub> – progesteron (engl. *progesterone*)

PCOS – sindrom policističnih jajnika (engl. *polycystic ovary syndrome*)

PLP – piridoksal 5' fosfat (engl. *pyridoxal 5' phosphate*)

PMP – piridoksamin 5' fosfat (engl. *pyridoxamine 5' phosphate*)

PUFA – polinezasićene masne kiseline (engl. *polyunsaturated fatty acids*)

RAE – ekvivalenti aktivnosti retinola (engl. *Retinol Activity Equivalents*)

RDA – preporučeni dodatak prehrani (engl. *Recommended Dietary Allowance*)

r-FSH – rekombinantni folikulostimulirajući hormon (engl. *recombinant follicle-stimulating hormone*)

RNA – ribonukleinska kiselina (engl. *ribonucleic acid*)

SAH – S-adenozilhomocistein (engl. *S-adenosyl homocysteine*)

SAM – S-adenozilmetionin (engl. *S-adenosyl methionine*)

SBP1 – protein koji veže selen (engl. *selenium binding protein 1*)

SFA – zasićene masne kiseline (engl. *saturated fatty acids*)

TFR – ukupna stopa plodnosti (engl. *total fertility rate*)

TGF – transformirajući faktor rasta (engl. *transforming growth factor*)

THF – tetrahidrofolat (engl. *tetrahydrofolate*)

TSH – tireoidni stimulirajući hormon (engl. *thyroid stimulating hormone*)

UL – dopuštena gornja granica unosa (engl. *Tolerable Upper Intake Level*)

VDR – receptori za vitamin D (engl. *vitamin D receptor*)

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. PLODNOST ŽENE</b> .....	<b>2</b>
2.1. Perikonceptijsko razdoblje .....	2
<b>3. MIKRONUTRIJENTI</b> .....	<b>4</b>
3.1. Vitamini.....	4
3.1.1. B kompleks .....	5
3.1.1.1. Folati.....	6
3.1.1.1.1. Metabolizam folata.....	6
3.1.1.1.2. Deficijencija folata.....	7
3.1.1.1.3. Utjecaj folata na plodnost žene .....	8
3.1.1.1.4. Utjecaj MTHFR polimorfizama na plodnost žene .....	9
3.1.1.2. Vitamin B12.....	10
3.1.1.2.1. Metabolizam vitamina B12.....	10
3.1.1.2.2. Utjecaj vitamina B12 na plodnost žene .....	11
3.1.1.3. Vitamin B6.....	11
3.1.1.3.1. Metabolizam vitamina B6 i utjecaj na plodnost žene .....	11
3.1.2. Vitamin C .....	12
3.1.2.1. Utjecaj vitamina C na plodnost žene.....	12
3.1.3. Vitamin A .....	14
3.1.3.1. Utjecaj vitamina A na plodnost žene.....	15
3.1.4. Vitamin D .....	16
3.1.4.1. Metabolizam vitamina D .....	17

3.1.4.2.	Utjecaj vitamina D na plodnost žene.....	17
3.2.	Minerali .....	21
3.2.1.	Željezo.....	21
3.2.1.1.	Utjecaj željeza na plodnost žene .....	21
3.2.2.	Bakar.....	22
3.2.2.1.	Utjecaj bakra na plodnost žene .....	23
3.2.3.	Cink.....	23
3.2.3.1.	Utjecaj cinka na plodnost žene .....	24
3.2.4.	Selen .....	25
3.2.4.1.	Utjecaj selena na plodnost žene .....	25
3.2.5.	Jod.....	26
3.2.5.1.	Utjecaj joda na plodnost žene .....	26
4.	MAKRONUTRIJENTI .....	29
4.1.	Ugljikohidrati .....	29
4.1.1.	Utjecaj ugljikohidrata na plodnost žene.....	30
4.2.	Lipidi .....	32
4.2.1.	Masti i ulja.....	32
4.2.1.1.	Utjecaj masnih kiselina na plodnost žene .....	33
4.3.	Proteini .....	35
4.3.1.	Utjecaj proteina na plodnost žene .....	35
5.	ZAKLJUČAK .....	38
6.	ZAHVALE .....	39
7.	LITERATURA .....	40
8.	ŽIVOTOPIS.....	49



## SAŽETAK

### Utjecaj mikro i makronutrijenata na plodnost žene

Lea Ledinščak

Plodnost je prirodna sposobnost stvaranja potomaka. Na nju utječu brojni čimbenici koji se dijele na primarne – povezane neposredno s organizmom i sekundarne – svi vanjski utjecaji što uključuje i utjecaj prehrane. Najvažniji utjecaj na plodnost žene prehrana ostvaruje u perikonceptijskom razdoblju kada se odvijaju ključni procesi poput folikulogeneze, oplodnje, blastogeneze, implantacije i rane gestacije. Utjecaj prehrane raščlanjen je na djelovanje mikro i makronutrijenata. Mikronutrijente čine vitamini i minerali. Oni djeluju kao kofaktori enzima uključenih u reproduktivne funkcije i antioksidansi. Vitamini neophodni za plodnost žene su folati, vitamini B6 i B12 koji djeluju putem 1-C metabolizma kojeg je dio i aminokiselina homocistein te vitamini A, C i D. Od minerala značajan učinak ostvaruju elementi u tragovima od kojih važniju ulogu imaju željezo, bakar, cink, selen i jod. Dnevni unos mikronutrijenata mora se kontinuirano održavati uravnoteženom prehranom, a često i pojačati dodacima uslijed povećanih potreba u perikonceptijskom razdoblju. Makronutrijente čine ugljikohidrati, lipidi i proteini. Makronutrijenti pružaju izvor energije za odvijanje perikonceptijskih procesa, omogućuju djelovanje mikronutrijenata, održavaju hormonalnu ravnotežu i opću homeostazu organizma. Njihova kvaliteta, kvantiteta i uravnoteženost u prehrani ključni su čimbenici kojima ostvaruju posredan učinak na plodnost putem metabolizma glukoze i inzulinske osjetljivosti te neposredan učinak na plodnost žene. Pozitivni učinci mikro i makronutrijenata uključuju poboljšanje razvoja folikula, sazrijevanja oocite i ovulatorne funkcije, očuvanje ovarijske rezerve, uspješnost oplodnje, blastogeneze i implantacije te rast i razvoj ploda što se u konačnici očituje povećanjem stopa trudnoće i živorođenja.

Ključne riječi: plodnost, mikronutrijenti, makronutrijenti, perikonceptijsko razdoblje

## **SUMMARY**

### **The impact of micro and macronutrients on female fertility**

**Lea Ledinsčak**

Fertility is the natural ability of producing an offspring. It is influenced by a number of factors that are divided into primary - directly related to the organism and secondary - all external influences, including diet. The most important impact of diet on women's fertility diet happens in the periconceptual period when key processes such as folliculogenesis, fertilization, blastogenesis, implantation and early gestation take place. The impact of diet is broken down on the action of micro and macronutrients. Micronutrients include vitamins and minerals. They act as cofactors of enzymes involved in reproductive functions and as antioxidants. Vitamins necessary for women's fertility are folate, vitamins B6 and B12 which act through 1-C metabolism, of which amino acid homocysteine is the part and vitamins A, C and D. Among the minerals, trace elements have a significant effect, out of which iron, copper, zinc, selenium and iodine have a more important role. The daily intake of micronutrients must be maintained continuously with a balanced diet, and often supplemented due to increased needs in the periconceptual period. Macronutrients are carbohydrates, lipids and proteins. Macronutrients provide a source of energy for the periconceptual processes, enable the action of micronutrients, maintain hormonal balance and general homeostasis of the organism. Their quality, quantity and balance in diet make key factors that exert an indirect effect on fertility through glucose metabolism and insulin sensitivity and direct effect on female fertility. The positive effects of micro and macronutrients include improved follicle development, oocyte maturation and ovulatory function, preservation of ovarian reserve, successful fertilization, blastogenesis and implantation, and fetal growth and development, which is ultimately reflected in the increased pregnancy and live birth rates.

Key words: fertility, micronutrients, macronutrients, periconceptual period

## 1. UVOD

Plodnost ili fertilitet je prirodna sposobnost začeca, tj. stvaranja potomaka. Ako se pojmu plodnosti doda rađanje zdravog djeteta, radi se o fekunditetu. Srodan je pojam i fekundabilnost koja označava vjerojatnost uspostave trudnoće u pojedinom ciklusu. Za kvantifikaciju plodnosti koriste se statističke mjere ukupne stope plodnosti (TFR – total fertility rate) i dobno-specifične stope plodnosti (ASFR – age-specific fertility rate). TFR definira se kao prosječan broj potencijalno rođene djece po ženi ukoliko je ona proživjela cijeli svoj reproduktivni vijek, u skladu s utvrđenom dobno-specifičnom stopom za određenu godinu. ASFR definira se kao broj potencijalno rođene djece po broju majki određene dobne skupine u referentnom intervalu. (1) Plodnost kao mjera fiziološkog, zdravog temelj je za definiciju neplodnosti kao kliničke dijagnoze. Definicija neplodnosti izdana od strane Svjetske zdravstvene organizacije glasi: „Bolest reproduktivnog sustava definirana nemogućnošću postizanja kliničke trudnoće nakon 12 ili više mjeseci redovitih nezaštićenih spolnih odnosa.“ (2) Za neplodnost se u hrvatskom jeziku koristi i pojam sterilitet dok anglosaksonski sinonim infertilitet označava nemogućnost rađanja za život sposobna djeteta što zapravo znači nedostatak fekunditeta. (3)

Uslijed značajnog povećanja učestalosti neplodnosti, interes novih istraživanja usmjeren je na utvrđivanje čimbenika koji utječu na plodnost žene. Primarni ili neposredni čimbenici vezani su izravno uz organizam i uključuju frekvenciju spolnih odnosa, metode kontracepcije, spontani i inducirani pobačaj, laktacijsku amenoreju te primarni i sekundarni sterilitet. Svi ostali čimbenici posljedica su djelovanja okoliša na organizam uključujući socijalne, ekonomske, kulturološke, endokrinološke i nutritivne faktore, stoga se oni ubrajaju se u sekundarne ili posredne čimbenike koji se zapravo manifestiraju svojim utjecajem na primarne. (4)

Jedno od ključnih područja za koje je utvrđena značajna uloga u reproduktivnom zdravlju jest prehrana majke u razdoblju prije začeca s naglaskom na perikonceptijsko razdoblje i u trudnoći, posebice u ranoj gestaciji. Na plodnost žene utječe širok spektar čimbenika vezanih uz prehranu od kojih su najvažniji tjelesna masa i tjelesna kompozicija, fizička aktivnost, prehrambene navike te sastav hrane promatran na energetske i nutritivnoj razini. (5) Nutritivnu vrijednost hrani daju nutrijenti – kemijske tvari koje su organizmu neophodne za energiju, rast i razvoj, normalno funkcioniranje organizma te održavanje zdravlja. (6) Nutrijenti mogu biti esencijalni i neesencijalni za organizam, ovisno o tome gu li se u organizmu sposobnosti autonomne sinteze. Prema svojoj zastupljenosti u hrani dijele se na mikronutrijente prisutne u veoma malim količinama i na makronutrijente koji sačinjavaju većinu kompozicije hrane. Osim

toga, mikro i makronutrijenti značajno se razlikuju i u svojim kemijskim svojstvima koja uvjetuju njihovu ulogu u biološkim procesima. (7)

## **2. PLODNOST ŽENE**

Plodnost žene fiziološka je cjelina za čiju potpunu funkcionalnost moraju biti uredno ispunjene sve njene sastavnice. Prvi biološki proces u nizu je gametogeneza – sazrijevanje jajnih stanica od kojih po jedna bude oslobođena iz jajnika procesom ovulacije koji se normalno odvija svakog mjeseca pod utjecajem spolnih hormona. Jajna stanica potom mora ući u jajovod gdje se događa oplodnja ili fertilizacija, tj. začeće ploda. Oplodena jajna stanica iz jajovoda putem do maternice prolazi proces blastogeneze, a dolaskom u materničnu šupljinu učvršćuje se za pripremljeni endometrij procesom implantacije. Gestacija ploda započeta oplodnjom uspješno je okončana živorođenjem djeteta. (8) Ako je cijeli niz do začeća ostvaren u zadanom vremenskom intervalu, koji u 80% slučajeva traje oko 6 mjeseci, tj. 6 urednih ciklusa, radi se o potpunoj plodnosti. Ukoliko se trudnoća uspije uspostaviti, ali tek nakon duljeg vremenskog razdoblja od prosjeka, prisutno je stanje umanjene plodnosti ili subfertiliteta. (9)

### **2.1. Perikonceptijsko razdoblje**

Ključno zbivanje u ostvarenju trudnoće jest začeće (lat. conceptio) koji cjelokupan proces zanošenja dijeli na pre-i postkonceptijsku fazu koje zajedno čine perikonceptijsko razdoblje. Prekonceptijska faza biološki se definira kao period od 14 tjedana prije začeća jer je to vrijeme najaktivnijeg folikularnog razvoja u jajnicima. Ovo je ujedno i period najveće osjetljivosti na djelovanje okolišnih čimbenika, stoga i najvećih mogućnosti djelovanja na plodnost. Po začeću slijedi postkonceptijska faza u trajanju od 10 tjedana definirana zatvaranjem sekundarnog nepca ploda kao završetkom. Perikonceptijsko razdoblje u ljudi je, dakle, period od 5 do 6 mjeseci u kojem se odvijaju sljedeći biološki procesi: prekonceptija, začeće kao temeljni događaj, blastogeneza, implantacija, placentacija, embriogeneza i organogeneza koji zajedno čine reproduktivnu sekvencu. (9,10) Perikonceptija počinje folikulogenezom – procesom dozrijevanja jajne stanice unutar folikula koji prolaze različite stadije od primordijalnog, preko primarnog, preantralnog, antralnog do preovulacijskog folikula koji ulazi u ovulaciju. Ukoliko je po ovulaciji došlo do začeća, oplodena se jajna stanica počinje dijeliti prolazeći stadije morule, blastule i blastociste koja se implantira u pripremljeni endometrij maternice. Uz

implantaciju odvija se i stvaranje žutog tijela – luteinizacija koju slijedi početak razvoja posteljice – placentacija te daljnji razvoj zametka, tj. embrija pa se ovo razdoblje naziva embriogeneza. U embriju se postupno u sklopu organogeneze do 10. tjedna razvijaju gotovo svi organi čime završava postkoncepcija, tj. cijelo perikonceptijsko razdoblje. Od tad do porođaja plod se naziva fetusom, a razdoblje fetalna faza razvoja. (3)

Svi događaji u perikonceptijskom razdoblju, posebice folikulogeneza, zahtijevaju potpunu hormonalnu ravnotežu od hipotalamično-hipofizne osi do jajnika. Hipotalamično-hipofizna os uključuje gonadotropin oslobađajući hormon (GnRH) pod čijim se djelovanjem skokovito oslobađaju oba gonadotropna hormona; folikulostimulirajući hormon (FSH) i luteinizirajući hormon (LH). Oni djeluju na granulosa i teka stanice u jajniku u kojima potiču sintezu 3 vrste steroidnih hormona: estrogena u koje se ubrajaju estradiol ( $E_2$ ) i estron ( $E_1$ ), progesterona ( $P_4$ ) i androgena u koje se ubrajaju androstendion i testosteron. Spolni hormoni zatim ostvaruju svoj učinak u cijelom ženskom reproduktivnom sustavu, ali i na drugim mjestima u tijelu. Osim steroidnih hormona, u jajniku djeluju još i peptidni hormoni koji djeluju autokrino i parakrino tvoreći intraovarijski modulacijski sustav. Najvažniji od njih su inzulinu slični faktori rasta (IGF), epidermalni faktor rasta (EGF), transformirajući faktor rasta (TGF), anti-Müllerov hormon (AMH) i drugi. (3)

Hormoni stvaraju okoliš za odvijanje reproduktivnih procesa, stoga bilo kakvi vanjski utjecaji lako mogu promijeniti tijek reprodukcije u pozitivnom ili negativnom smjeru. Djelovanjem na reproduktivnu okolinu, svoj utjecaj na plodnost ostvaruju mikro i makronutrijenti.

### **3. MIKRONUTRIJENTI**

Mikronutrijenti su kemijski elementi ili spojevi prisutni u hrani koji su neophodni za fiziološki rast i razvoj organizma u veoma malim količinama. Osnovna podjela mikronutrijenata je na vitamine (esencijalni organski mikronutrijenti) i minerale (esencijalni anorganski mikronutrijenti). Mikronutrijenti imaju ulogu koenzima u metabolizmu, strukturnu ulogu u sintezi proteina, a djeluju i kao kontrolni čimbenici transkripcije te antioksidansi. Dnevne potrebe za mikronutrijentima individualne su i ovise o promjenjivim čimbenicima poput okoliša i životnih navika te o nepromjenjivim čimbenicima poput dobi, spola i genetskih čimbenika. (7)

Povećana potreba za uravnoteženim unosom mikronutrijenata posebice je izražena u trudnoći, tj. počinje već i ranije u perikoncepcijskom razdoblju. Njihovo djelovanje u tom se periodu povezuje s poboljšanjem plodnosti, determinacijom razvoja i zdravlja ploda nakon uspješnog začeća te konačno ishodom trudnoće. (7,11) Potvrda su tome poteškoće sa zanošenjem kod žena čije su mjerene razine mikronutrijenata manje od preporučenih, a one čine prilično velik udio od ukupne populacije žena reproduktivne dobi. Pojedine studije bavile su se istraživanjem učinka suplementacije koja uključuje gotovo sve mikronutrijente na plodnost žene. Rezultati su pokazali malen, ali značajan pozitivan učinak suplementacije kako kod zdravih, tako i kod žena s otežanim zanošenjem. Suplementacija svoj pozitivan učinak ostvaruje uspostavljanjem hormonalnog balansa, jačanjem antioksidativnog obrambenog sustava i unaprjeđenjem reproduktivnog miljea što se klinički očituje regularnijim ciklusima, poboljšanjem oocita i kvalitete embrija, smanjenjem vremena potrebnog za začeće i povećanjem vjerojatnosti za uspostavu trudnoće. (12–14)

Ove su spoznaje otvorile vrata nizu istraživanja učinaka pojedinačnih mikronutrijenata koji su sastavni dio suplementacija s ciljem razvoja personaliziranog pristupa ženi za poboljšanje njene plodnosti pomoću suplemenata mikronutrijenata.

#### **3.1. Vitamini**

Vitamini su mikronutrijenti organskog porijekla, a klasificiraju se u dvije kategorije prema njihovoj topljivosti: topljivi u vodi i topljivi u mastima. U vitamine topljive u vodi ubrajaju se vitamini B kompleksa i vitamin C. Njihove zalihe u tijelu male su i brzo se mogu potrošiti što vodi prema razvoju deficijencije. Topljivi u mastima su vitamin A, D, E i K. Oni se mogu pohranjivati u masnom tkivu što omogućuje stvaranje zaliha i otežava pojavu deficijencije. U

organizmu vitamini djeluju kao koenzimi, tj. kofaktori enzima (B kompleks i C), antioksidansi (C i E), a neki imaju i hormonalnu aktivnost (A i D). (7)

Budući da je svaki vitamin jedinstven i nezamjenjiv po svojim funkcijama, bitno je osigurati unos koji će održavati razine vitamina potrebne za homeostazu organizma. Food and Nutrition Board (FNB) koji je dio američke Nacionalne akademije znanosti, inženjerstva i medicine odredio je 1998. iznose preporučenog dnevnog unosa pojedinog vitamina koji se izražavaju putem adekvatnog unosa (AI), procijenjenih prosječnih zahtjeva (EAR), dopuštene gornje granice unosa (UL) i preporučenog dodatka prehrani (RDA) koji je ujedno i najčešće korištena mjera. Njihove vrijednosti zajedno čine referentne prehrambene unose (DRIs) koji se redovito modificiraju u skladu s novim otkrićima o djelovanju vitamina. (15)

### **3.1.1. B kompleks**

B kompleks čini skup 8 vitamina topljivih u vodi: tiamin (vitamin B1), riboflavin (vitamin B2), niacin (vitamin B3), pantotenska kiselina (vitamin B5), piridoksin (vitamin B6), biotin (vitamin B7), folati (vitamin B9) i kobalamin (vitamin B12). Prirodno su u određenoj mjeri prisutni u raznolikoj hrani biljnog i životinjskog porijekla, tako da uravnotežena prehrana u većini slučajeva osigurava količinu potrebnu za normalno funkcioniranje organizma. Dodatno se mogu suplementirati u raznim kombinacijama; s drugim vitaminima i mineralima, kao samostalan B kompleks ili suplementiranjem pojedinačnih vitamina iz kompleksa. U organizmu vrše funkcije kofaktora enzima u nizu metaboličkih reakcija poput konverzije energije, sinteze kompleksnih spojeva i stvaranja novih stanica čime održavaju normalno funkcioniranje svih stanica i tkiva, uključujući reproduktivni sustav. (16)

Njihov je utjecaj na plodnost uočen pri ispitivanju utjecaja konzumacije multivitaminskog suplementa barem 3 puta tjedno koje je pokazalo smanjenje rizika od ovulatorne neplodnosti. Ovaj se učinak u velikoj mjeri pripisuje djelovanju folne kiseline koja je otprije poznata kao jedan od najvažnijih mikronutrijenata vezanih uz plodnost, zbog čega je njezino djelovanje i najviše istraženo. Značajniju ulogu pokazali su i vitamini B6 i B12 što je potaknulo istraživanje njihova djelovanja. Usprkos tome što mehanizmi djelovanja preostalih vitamina B kompleksa na plodnost žene još nisu utvrđeni, ne smije se zanemariti ni njihova uloga. (17)

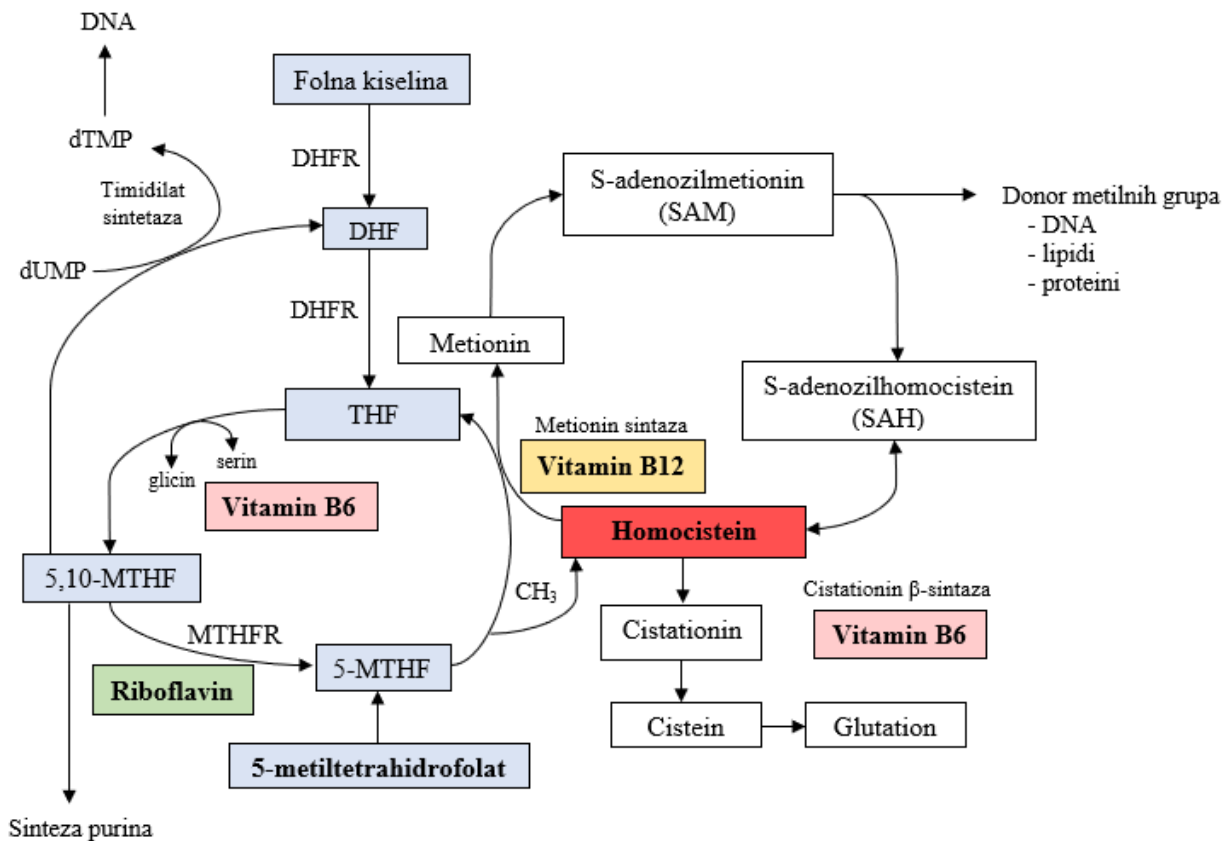
### **3.1.1.1. Folati**

Folati su prirodna forma vitamina B9 koji su u prehrani prisutni u raznolikoj hrani biljnog (mahunarke, citrusi, zeleno lisnato povrće, žitarice) i životinjskog porijekla (meso, mlijeko i mliječni proizvodi). Tjelesne rezerve folata iznose 5-10 mg zbog čega deficijencija može nastati već u roku 2-3 tjedna. Folati se mogu nadomještati i putem sintetske forme B9 – folne kiseline, putem dijetetskih suplemenata ili hrane obogaćene folnom kiselinom koji su izvor najstabilnije forme folata. (18) Dnevni unos folata u europskoj je populaciji najčešće insuficijentan bez suplementacije, posebice u potrebitijih skupina kao što su žene u perikonceptijskom razdoblju i trudnoći. Preporučeni dnevni unos (RDA) izražava se putem prehrambenih ekvivalenata folata (DFEs) pri čemu je 1 µg DFE ekvivalent 1 µg folata iz hrane, 0.6 µg folne kiseline iz obogaćene hrane ili suplemenata uzetih hranom ili 0.5 µg folne kiseline iz suplemenata uzete na prazan želudac. Prema preporukama FNB-a, RDA za sve žene u reproduktivnoj dobi iznosi 400 µg DFE dnevno uz suplementaciju 400 µg folne kiseline, tj. 600 µg u periodu trudnoće. (19)

#### **3.1.1.1.1. Metabolizam folata**

Tijekom apsorpcije u crijevima, folati i folna kiselina u enterocitima se reduciraju pomoću enzima dihidrofolat reduktaze (DHFR) u dihidrofolat (DHF), tj. tetrahidrofolat (THF) koji se konvertira u 5,10-metilentetrahidrofolat (5,10-metilen-THF), a iz njega nastaje metabolički aktivna forma folata 5-metiltetrahidrofolat (5-metil-THF). Temeljna je funkcija folata u organizmu aktivacija i prijenos jednogljanih skupina, tzv. 1-C metabolizam, čime djeluju kao koenzimi ili kosupstrati u metilacijskim procesima i biosintezi DNA i RNA te metabolizma aminokiselina, tj. sinteze proteina. Dodirnu točku metilacijskog ciklusa i ciklusa DNA čini 5,10-metilen-THF. Njegova metilna skupina može biti iskorištena za pretvorbu deoksiuridilata (dUMP) u deoksitimidilat (dTMP) ili za sintezu purina, oba procesa neophodna za sintezu DNA, ili se pomoću enzima metilentetrahidrofolat reduktaze (MTHFR) uz riboflavin kao kofaktor enzima pretvara u 5-metilTHF čime ulazi u metilacijski ciklus kao 1-C donor. Jedna od najvažnijih reakcija u metilacijskom ciklusu jest konverzija aminokiseline homocisteina u esencijalnu aminokiselinu metionin prijenosom metilne skupine pri čemu nastaje S-adenozilmetionin (SAM) koji djeluje kao univerzalni donor metilne skupine u metilaciji lipida, proteina i DNA što, između ostalog, uključuje i veoma važne epigenetske modifikacije gena i održavanje strukture kromosoma. (20,21)





**Slika 1.** 1-C metabolizam: uloga folata, folne kiseline, riboflavina, vitamina B6 i B12 (prema referencama 22 i 23)

### 3.1.1.1.2. Deficijencija folata

Potreba za folatima najviše se očituje u stanju njihove deficijencije koja nastaje zbog slabijeg unosa hranom ili zbog malapsorpcije. Funkcionalna deficijencija uzrokovana je nedostatkom drugih mikronutrijenata neophodnih za metabolizam folata kao što su vitamini B2, B6 i B12 te minerali željezo i cink ili je prisutna kod nositelja neke od mutacija gena koji kodiraju proteine uključene u apsorpciju i metabolizam folata, a od kojih su najčešći polimorfizmi u ekspresiji gena koji kodiraju MTHFR. Deficijencija folata u ciklusu DNA očituje se narušenom sintezom i ugradnjom timidilata i purina, usporavanjem replikacije i popravka DNA, smanjenjem proliferativnog kapaciteta stanice te povećanjem apoptoze i nekroze. U metilacijskom ciklusu deficit uzrokuje smanjenu dostupnost SAM-a što vodi defektnoj metilaciji DNA i proteina koja rezultira promjenama u genskoj ekspresiji i

kromosomskoj stabilnosti. Kao neizostavan dio strukturnih i epigenetskih procesa, folati su neophodni u periodima izražene proliferacije i rasta stanica kao što su folikulogeneza, oplodnja, implantacija, embriogeneza i cjelokupan proces trudnoće. (20,22,23)

### **3.1.1.1.3. Utjecaj folata na plodnost žene**

Utjecaj folata na plodnost žene ostvaruje se neposredno i posredno putem aminokiseline homocisteina (Hcy), upalnog biomarkera koji se povezuje s oksidativnim stresom i oštećenjem proteina. Folati i homocistein normalno su prisutni u folikularnoj tekućini koja čini mikrookoliš za dozrijevanje oocite. Folikularna se tekućina sastoji od lokalno izlučenih produkata folikularnih stanica i eksudata seruma krvi, stoga vrijednosti folata u folikulima koreliraju s koncentracijom u krvi. To otvara mogućnost vanjskog utjecaja na mikrookoliš oocite suplementacijom folnom kiselinom. Naime, dokazano je značajno povećanje koncentracije folata i smanjenje koncentracije Hcy u folikularnoj tekućini u konzumenata preporučene suplementacije folne kiseline za razliku od kontrola koje unose samo uobičajene dnevne doze folata. (20) Regularna suplementacija smanjuje rizik sporadične anovulacije i proporcionalno dnevnom unosu smanjuje incidenciju oligoovulatorne neplodnosti uslijed hormonalnih promjena. (22)

U prilog potrebi za suplementacijom govori i utvrđena pozitivna korelacija između povišene koncentracije Hcy u folikularnoj tekućini i dijametra folikula, parametra predispozicije oocite za uspješnu ovulaciju i oplodnju. Naime, dominantni folikuli koji prelaze određenu veličinu ( $\geq 19\text{mm}$ ) imaju veći rizik da oslobode prezrelu oocitu koja nije kompetentna za oplodnju. (24) Takav folikul može propasti i prije nego do ovulacije dođe rezultirajući anovulatornim ciklusom (33% veći rizik uz povišen Hcy) što se očituje porastom koncentracije FSH. Ukoliko do ovulacije ipak dođe, prisutan je rizik od neuspješne luteinizacije s posljedično mnogo nižim vrijednostima progesterona u lutealnoj fazi ciklusa u odnosu na normalne vrijednosti. Mogući razlozi za povišenu koncentraciju Hcy u velikim folikulima uključuju pojačano nastajanje Hcy zbog pojačane proliferacije i diferencijacije granulosa stanica ili promjenu u izmjeni tvari između folikula i slojeva stanica koje ga okružuju tijekom sazrijevanja. Kako bi se spriječilo prekomjerno nakupljanje Hcy u velikim folikulima, bitno je osigurati dostatne izvore za njihove povećane potrebe radi održavanja povoljnog omjera folata i Hcy koji umanjuje rizik od anovulatornog ciklusa za 10%. (25)

Potencijalna su objašnjenja štetnog učinka Hcy inhibicija metilacijskih procesa ovisnih o SAM-u i de novo sinteze dTMP-a, deplecija 5,10-metilen-THF-a, poremećaj koagulacijske

ravnoteže i sinteza nefunkcionalnih proteina. Hcy potiče i oslobađanje slobodnih radikala kisika koji, iako potrebni za dozrijevanje oocite i oplodnju, u prekomjernoj količini uzrokuju smanjenje diobe stanica nakon oplodnje uz otežan nastanak blastociste i fragmentaciju embrija. (26)

#### **3.1.1.1.4. Utjecaj MTHFR polimorfizama na plodnost žene**

Najviše je istražena mutacija MTHFR 677C>T koja kodira termolabilnu varijantu dimernog enzima skloniju disocijaciji na monomere i gubitku kofaktora što je čini manje aktivnom u usporedbi s divljim tipom (MTHFR 677CC). Mutacija može biti izražena na samo jednom alelu kada se radi o heterozigotu (MTHFR 677C/T) sa smanjenom aktivnošću enzima za oko 35% ili na oba alela kada se radi o homozigotu (MTHFR 677TT) sa značajno smanjenom aktivnošću i do 70%. Utjecaj MTHFR mutacija u najvećoj je mjeri proučavan kod pacijentica s očuvanom normalnom ovarijskom funkcijom u postupcima medicinski pomognute oplodnje (IVF i ICSI). Parametri koji se kod njih mjere, a pokazatelji su ovarijske rezerve, jesu dob, koncentracija E<sub>2</sub> u serumu, koncentracija AMH u serumu i broj sakupljenih oocita. Istraživanje ovarijskog odgovora na r-FSH pokazalo je da pacijentice s prisutnim jednim ili oba T alela, posebice one starije od 35 godina, pokazuju slabiji odgovor jajnika na hiperstimulaciju r-FSH što je vidljivo i po povećanju broja receptora za FSH na granulosa stanicama. Također je zabilježena niža koncentracija E<sub>2</sub> u serumu i broj oocita dostupnih za skupljanje što pretkazuje smanjenu ovarijsku rezervu. Još jedna pretpostavka mehanizama gubitka ovarijske rezerve jest i propadanje primordijalnih folikula zbog apoptoze inducirane hiperhomocisteinemijom. (27)

U istraživanju kohorte neplodnih pacijentica utvrđen je utjecaj MTHFR 677T genotipa na koncentraciju anti-Müllerova hormon. AMH se luči iz granulosa stanica inicijalno regrutiranih folikula od kojih samo neki na kraju uđu u ciklus sazrijevanja. U MTHFR 677TT pacijentica uočena je povišena koncentracija AMH u serumu, ali bez očekivanog porasta broja skupljenih oocita. Ovaj paradoks proizlazi iz negativne povratne sprege regulirane putem AMH. Naime, porast koncentracije AMH u serumu nastaje zbog pojačanog lučenja na početku ciklusa uslijed pojačane regrutacije primarnih (preantralnih) i sekundarnih (malih antralnih) folikula. On potom ostvaruje svoj inhibitorni učinak na aktivnost FSH intra- i interfolikularno što smanjuje broj tercijarnih folikula za dozrijevanje kao i mogućnost selekcije više od jednog folikula za ovulaciju. U skladu s činjenicom da je u nositeljica MTHFR 677T mutacije dozrijevanje folikula oslabljeno, pojačana inicijalna regrutacija djeluje kao kompenzatorni mehanizam koji osigurava barem približno normalan broj oocita na kraju ciklusa sazrijevanja usprkos smanjenom odgovoru na FSH. (28)

Korelacija slabije folikulogeneze i MTHFR 677T genotipa vidljiva je i u incidenciji bikorionskih blizanačkih trudnoća. Incidencija spontano začetih bikorionskih blizanaca značajno je smanjena u majki s jednim T alelom, a još više u homozigotnih majki te je u skladu s globalnom distribucijom 677T genotipa. Budući da 677T genotip predisponira povećanje potreba za folatima koje su u multiplim gestacijama ionako povećane, ovakva negativna korelacija vjerojatno djeluje kao zaštitni čimbenik prekomjerne deficijencije. (29)

Još jedna mutacija čiji je utjecaj proučavan kod IVF pacijentica je MTHFR 1298 A>C. Iako je utvrđeno da rekombinantna varijanta posjeduje jednaku aktivnost kao divlji tip, kod nositeljica MTHFR 1298C alela zabilježena je povišena bazalna koncentracija FSH indikativna smanjenoj ovarijskoj rezervi i oslabljenom odgovoru na hiperstimulaciju, rezultirajući manjim uspjehom u postizanju trudnoće s uspješnim ishodom. (20)

Budući da MTHFR genotip pacijentica koje ulaze u postupak MPO nije poznat, a negativni učinak rekombinantnih varijacija može biti suprimiran osiguranjem pokrića zahtjeva za folatima, preporučljivo je radi poboljšanja ukupne plodnosti uvesti pojačanu suplementaciju folnom kiselinom u iznosu od 800 µg dnevno. Na taj način povećava se stopa oplodnje, smanjuje rizik neuspjeha ciklusa prije transfera embrija i unaprjeđuje preživljenje embrija uz povećanje stope implantacije nakon transfera što sve zajedno povećava vjerojatnost uspješnog rođenja živog djeteta. (20,22)

### **3.1.1.2. Vitamin B12**

Pod vitaminom B12 podrazumijeva se skupina interkonvertibilnih spojeva topljivih u vodi koji sadrže atom kobalta zbog čega je B12 poznat i pod nazivom kobalamin. Prirodne forme vitamina B12 prisutne su u hrani životinjskog porijekla; mesu, ribi, jajima i mliječnim proizvodima. Zalihe B12 u organizmu smještene su većinski u jetri i veoma su male (2-5 mg) zbog čega se deficijencija brzo očituje. Sintetske forme, od kojih su najčešće hidroskobalamin i cijanokobalamin, mogu se unositi putem obogaćene hrane ili dijetetskih suplemenata. Preporučeni dnevni unos (RDA) prema FNB-u za žene reproduktivne dobi iznosi 2.4 µg, s povećanjem u periodu trudnoće na 2.6 µg, a u periodu laktacije na 2.8 µg. (18,30)

#### **3.1.1.2.1. Metabolizam vitamina B12**

Kobalamin svoju ulogu u metabolizmu vrši putem biološki aktivnih formi metilkobalamina i 5-deoksiadenozilkobalamina. Oni djeluju kao kofaktori enzima u reakcijama konverzije

aminokiselina, izomerizaciji metilmalonil-CoA i, najvažnije, u pretvorbi homocisteina u metionin pomoću metionin sintaze ovisne o folatima. (31)

Učinak vitamina B12 temelji se prvenstveno na interakciji s folatima u 1-C metabolizmu. (Slika 1.) Neposredan učinak vidljiv je u stanjima deficijencije kada folati ostaju zarobljeni u formi 5-metilTHF što rezultira nedostatkom metionina s posljedičnim poremećajem u sintezi proteina neophodnih za rast i razvoj stanica, kao i poremećaj epigenetske regulacije gena relevantnih za plodnost uslijed manjka metilnih donora. Posredan se učinak očituje povećanjem koncentracije Hcy koji potom izaziva negativne posljedice na plodnost žene opisane ranije. (25)

### **3.1.1.2.2. Utjecaj vitamina B12 na plodnost žene**

Utjecaj kobalamina na plodnost istraživao je primarno izazivanjem njegove deficijencije na životinjskim modelima. Rezultati su pokazali smanjenje plodnosti u vidu smanjenog stvaranja gameta i promjene potomaka poput porođajne težine. (31,32) Istraživanje utjecaja kobalamina na žensku plodnost provedeno je u sklopu postupaka MPO. Kod žena s višom koncentracijom vitamina B12 u serumu utvrđena je veća vjerojatnost uspješne implantacije (1.31 puta), veća vjerojatnost kliničke trudnoće (1.43 puta) i više stope živorođenosti nakon MPO (2.04 puta) u odnosu na žene s niskom koncentracijom B12. (23)

### **3.1.1.3. Vitamin B6**

Vitamin B6, često nazivan i piridoksin, označava skupinu 6 interkonvertibilnih spojeva: piridoksin, piridoksal, piridoksamin i njihovi 5'-fosfatni esteri. Prirodni piridoksin prisutan je u raznolikoj hrani životinjskog i biljnog porijekla u formi smanjene biorasploživosti, a sintetski se piridoksin može nadomještati samostalno ili češće putem cjelovitog B kompleksa ili drugih multivitaminskih formulacija. Zalihe piridoksina u organizmu male su (oko 150 mg) zbog čega je neophodan kontinuiran unos. Preporučeni dnevni unos (RDA) prema FNB-u za žene reproduktivne dobi iznosi 1.3 mg, s povećanjem u periodu trudnoće na 1.9 mg, a u periodu laktacije na 2.0 mg. (18,33)

#### **3.1.1.3.1. Metabolizam vitamina B6 i utjecaj na plodnost žene**

Uneseni piridoksin u organizmu se mora konvertirati u metabolički aktivne forme piridoksal 5' fosfat (PLP) i piridoksamin 5' fosfat (PMP) koje djeluju kao koenzimi u više od 100 reakcija uključujući metabolizam proteina, ugljikohidrata i lipida te 1-C metabolizam (Slika 1.) koji čini srž utjecaja vitamina B6 na plodnost. (33) Metabolizam vitamina B6 ovisan je o riboflavinu,

vitaminu B2, koji je neophodan za nastanak PLP-a u tkivima, tako da se i ovaj vitamin dovodi u indirektnu povezanost s plodnošću. (34) Vitamin B6 djeluje kao kofaktor enzima u pretvorbi homocisteina u cistein, stoga njegova deficijencija doprinosi porastu koncentracije Hcy s pripadajućim negativnim posljedicama. Istraživanja o samostalnom učinku vitamina B6 nisu provedena, već je promatran njegov učinak na sazrijevanje oocita i preimplantacijski razvoj embrija zajedno s folatima i vitaminom B12. Pritom su utvrđene više stope uspješnog začeća i manje stope ranog prekida trudnoće kod žena s višim serumskim koncentracijama vitamina B6 uz B12 i folate. (35) Osim toga, neophodan je i za implantaciju jer njegov deficit djeluje kao neovisni rizični čimbenik za trombozu što smanjuje uspjeh implantacije. (11)

### **3.1.2. Vitamin C**

Vitamin C ili askorbinska kiselina spoj je topljiv u vodi prirodno prisutan najviše u voću i povrću, a umjetno dostupan putem obogaćene hrane ili u obliku dijetetskih suplemenata. U tijelu se nalazi u svojoj ioniziranoj formi askorbatu, a njegov sadržaj varira od 300 mg do 2 g, s mnogo većom koncentracijom unutar stanica tkiva gdje vrši svoje metaboličke funkcije. Vitamin C u najvećoj se mjeri apsorbira kod umjerenog unosa (30-180 mg dnevno) dok povećanje dnevnih doza (>1 g dnevno) uzrokuje smanjenje udjela apsorbiranog vitamina C gledajući ukupnu količinu dostupnog vitamina C, ali i dvostruko veći porast apsolutne koncentracije vitamina C u plazmi. Preporučeni dnevni unos (RDA) prema FNB-u mnogo je veći od osnovne količine potrebne za zaštitu od deficijencije, za žene reproduktivne dobi iznosi 75 mg, s povećanjem na 85 mg u periodu trudnoće, tj. na 120 mg u periodu laktacije. (36)

#### **3.1.2.1. Utjecaj vitamina C na plodnost žene**

Vitamin C svoj učinak na plodnost ostvaruje kao kofaktor i antioksidans putem 3 osnovne metaboličke funkcije: biosinteza kolagena, sekrecija hormona i antioksidativno djelovanje. Rezultat njegova djelovanja očituje se remodelacijom gonadalnih tkiva, promocijom steroidogeneze i zaštitnim učinkom na gamete. Jajnik je jedno od mjesta pojačanog nakupljanja i obrtaja askorbinske kiseline s izraženim promjenama koncentracije tijekom ciklusa. Najveće promjene u retenciji i ekskreciji askorbinske kiseline događaju se u središnjem dijelu ciklusa te se povezuju sa sekrecijom LH i promjenom tjelesne temperature. Promjene su bifazične naravi; u kasnoj folikularnoj fazi ekskrecija askorbinske kiseline se povećava da bi se smanjila

neposredno prije ovulacije i ponovno povećala odmah nakon porasta tjelesne temperature izazvanog ovulacijom. Pretpostavka je da perioovulacijska retencija askorbata služi za pospješenje lutealne steroidogeneze jer je dokazano da askorbat stimulira sekreciju progesterona i oksitocina osiguravajući time uspješnu luteinizaciju. (37)

Velike potrebe za vitaminom C u jajniku postoje zbog povećane remodelacije tkiva tijekom svih stadija folikulogeneze, stoga granuloza stanice pod utjecajem FSH pojačano akumuliraju askorbat neophodan kao kofaktor za sintezu i stabilizaciju kolagena. Kolagen je, u svojim različitim inačicama, potreban za rast folikula, regeneraciju folikula nakon ovulacije i razvoj luteinskog tijela. Najvažnija je uloga kolagena tipa IV u izgradnji bazalne membrane koja odvaja sloj teka od sloja granuloza stanica koji zajedno čine vanjski obruč folikula. In vitro mjerenjima na životinjskim modelima utvrđeno je da se veličina folikula tijekom razvoja poveća dvostruko što izaziva četverostruki porast površine folikula u koju je uključena i bazalna membrana. Stoga, znatno se povećava i produkcija komponenata potrebnih za formaciju i stabilizaciju bazalne membrane uslijed njezine ekspanzije tijekom razvoja folikula. Iako nije zabilježen utjecaj askorbata na stopu rasta ili morfologiju folikula, u skupinama koje su primale suplementaciju vitaminom C, zabilježen je značajan porast u udjelu folikula koji su uspjeli zadržati integritet bazalne membrane što je uvjet za očuvanje ispravne sferične morfologije. (37,38)

Uz bazalnu membranu, konstantno se djelovanjem metaloproteinaza pregrađuje i ekstracelularni matriks čiju kolagensku komponentu čine kolagen tip I i III. Pregrađivanje ovarijalne strome ima funkciju osiguranja sigurne podloge za folikule, a pregrađivanje placentarne strome osiguranje plodnih ovoja. Deficijencija vitamina C uzrokuje prekid kontinuirane aktivnosti enzima što izaziva degradaciju kolagena, a krajnji je rezultat vidljiv u povećanju udjela folikula s nestabilnom strukturom, sklonih preranoj rupturi i povećanje stope rupture placentarnih membrana. (38)

Remodelacijski procesi, uz još brojne druge, čine jedan od uzroka oksidativnog stresa koji narušava normalno odvijanje folikulogeneze. Kulture preantralnih folikula u odsustvu seruma u mediju, dakle bez svih supstanci neophodnih za rast i razvoj, rezultirale su apoptozom već unutar 24 sata. Dodatak askorbinske kiseline u medij značajno je smanjio stupanj apoptoze folikula što se pripisuje njezinom antioksidativnom djelovanju u prevenciji stanične smrti. (38)

Iako je polje istraživanja mehanizama djelovanja vitamina C još uvelike otvoreno, dosadašnji nalazi potvrda su važne regulatorne uloge askorbinske kiseline u folikularnom

razvoju. Njezina koncentracija u folikularnoj tekućini djeluje kao limitirajući čimbenik što je u korelaciji s time da je koncentracija askorbata u folikularnoj tekućini uobičajeno značajno viša u usporedbi sa serumom. Koncentracija u folikularnoj tekućini održava se aktivnim transportom askorbata suprotno koncentracijskom gradijentu. Međutim, taj transport nije neograničen, već ovisi o dostupnosti askorbata u serumu koja je izravno povezana s unosom vitamina C putem različitih izvora. (37) Klinička studija pacijentica u postupku MPO pokazala je značajno veću koncentraciju askorbinske kiseline u folikularnoj tekućini u skupini žena koje su tijekom hormonalne hiperstimulacije primale i suplementaciju vitaminom C od 500 mg dnevno u odnosu na kontrolnu skupinu bez suplementacije. U istraživanoj je skupini zabilježena i povećana stopa uspostave kliničke trudnoće, doduše u značajnoj mjeri samo kod žena koje su nepušačice. (39)

Stoga je, radi osiguranja aspekata plodnosti koji su u pozitivnoj korelaciji s vitaminom C, važan kontinuitet u njegovom preporučenom dnevnom unosu u perikonceptijskom razdoblju, bilo prirodno putem hrane ili sintetski putem suplementacije.

### **3.1.3. Vitamin A**

Vitamin A čini grupa spojeva topljivih u mastima pod imenom retinoidi. U ljudskoj prehrani vitamin A prisutan je u 2 oblika: preformirani vitamin A (retinol i retinil esteri) i provitamin A (karotenoidi). Preformirani vitamin A prisutan je u hrani životinjskog porijekla (mliječni proizvodi, riba, meso, jetra) najčešće u formi retinola, tj. njegovih estera. Provitaminom A nazivaju se karotenoidi, spojevi biljnog porijekla koji imaju mogućnost konverzije u vitamin A. Najčešći i najvažniji karotenoid je beta karoten. On se pretvara u vitamin A nakon apsorpcije u svom cjelovitom obliku ili se već u enterocitima dijeli na 2 molekule vitamina A koje se potom apsorbiraju. Drugi manje efikasni karotenoidi su alfa karoten i beta kriptoksantin. Preporučeni dnevni unos (RDA) prema FNB-u izražava se putem RAE (retinol activity equivalents) zbog razlika u bioaktivnosti karotenoida i retinola u koji se i sami karotenoidi pretvaraju. 1 µg RAE ekvivalent je 1 µg retinola, 2 µg suplementiranog beta karotena, 12 µg beta karotena iz hrane ili 24 µg alfa karotena ili beta kriptoksantina iz hrane. Za žene reproduktivne dobi RDA iznosi 700 µg RAE, s povećanjem u periodu trudnoće na 750-770 µg RAE, a u periodu laktacije na 1,200-1,300 µg RAE. Iako neophodan u perikonceptijskom razdoblju, vitamin A pokazuje značajnu teratogenost u prevelikim dozama, stoga dnevni unos



preformiranog vitamina A ne bi smio prelaziti 3,000 µg. Teratogeni učinak nije zabilježen za karotenoide pa njihov dnevni unos nije ograničen. Dostupnost vitamina A u tijelu određuje se putem serumske koncentracije retinola koja normalno iznosi oko 80 µg /dL dok koncentracija niža od 20 µg/dL ukazuje na deficijenciju vitamina A. Tjelesne zalihe vitamina A nalaze se u jetri većinom u formi retinilnih estera. (18,40)

Sve forme vitamina A po apsorpciji se konvertiraju u metabolički aktivne forme koje se razlikuju u funkcijama koje vrše. Prvo nastaje retinol koji oksidacijom pomoću enzima alkohol dehidrogenaze (ADH) prelazi u retinal, a iz njega pomoću acetaldehid dehidrogenaze (ALDH) nastaje retinoična kiselina. (40)

### **3.1.3.1. Utjecaj vitamina A na plodnost žene**

Važnost vitamina A za plodnost žene vidljiva je iz utjecaja deficijencije vitamina A na ishod reprodukcije. On uvelike ovisi o periodu u kojem je deficijencija bila prisutna, kao i o težini deficita. Iako rijetki, zabilježeni su slučajevi u kojih je deficijencija vitamina A etablirana kao glavni uzrok sekundarne neplodnosti, uspješno uklonjen nadomještanjem vitamina A nakon čega je brzo uslijedila uspostava trudnoće. (41)

Mehanizmi djelovanja vitamina A na plodnost istraživani su na životinjskim modelima. Utvrđeno je da je učinak vitamina A na plodnost posredovan njegovom morfogenetski aktivnom formom retinoičnom kiselinom. Ona se sintetizira pod utjecajem FSH iz retinola u teka i granulosa stanicama jajnika zahvaljujući prisutnosti ADH i ALDH. Svoj učinak ostvaruje vezanjem za nuklearne receptore čime sudjeluje u ekspresiji gena zaduženih za sintezu proteina neophodnih za rast i diferencijaciju stanica. Retinoična kiselina esencijalna je za folikulogenezu uključujući sve stadije preovulatornog razvoja folikula kao i potpuno sazrijevanje oocite. Ona utječe na proliferaciju i diferencijaciju granulosa stanica olakšavanjem funkcija posredovanih FSH-om kao što su indukcija LH receptora, odgovor na korionski gonadotropin i maturacija oocite. Ženke glodavaca na ishrani bez retinola u trajanju od nekoliko tjedana prije parenja imale su ovulacije s nepravilnim i produženim razmacima, s oocitama u konačnim kumulus-oocita kompleksima (COC) nekompetentnima za oplodnju i blastogenezu. Kod ženki kojima je prije parenja osigurana ograničena količina provitamina A deficijencija je bila manje izražena omogućivši odvijanje oplodnje i implantacije, ali je svejedno bila povećana učestalost umiranja embrija u srednjem dijelu gestacije. Ova istraživanja upućuju na neizostavnu ulogu retinola u normalnoj oplodnji, implantaciji i ranoj embriogenezi s povećanjem potreba za unosom po uspostavi trudnoće radi održavanja normalnog

embrionalnog razvoja i sprečavanja rane resorpcije embrija. (42,43) Još jedna komponenta reprodukcije za čiji je normalan razvoj i održavanje funkcije neophodan vitamin A je posteljica. Deficijencija vitamina A izaziva mikroskopski vidljive promjene stanica i preraspodjelu uobičajenih zona posteljice što izaziva proširenu nekrozu i vodi prema insuficijenciji posteljice koja djeluje kao jedan od uzroka resorpcije embrija. (43)

Uzimajući u obzir sva saznanja, nedvojbeno je uloga vitamina A u perikonceptijskom razdoblju, posebice neposredno prije začeća i na samom početku trudnoće. Budući da čini jednu od ključnih stavki uspješne reprodukcije, počevši od začeća do rođenja vijabilne novorođenčadi, bitno je održavati stabilnu koncentraciju retinola u serumu. U razvijenim zemljama većina žena reproduktivne dobi dnevno unosi potrebnu količinu vitamina A putem hrane, stoga je suplementacija nužna eventualno kod povećanih potreba u periodu laktacije. U slabije razvijenim zemljama unos je često na donjoj granici zbog čega se javlja potreba za dodatnih 100 µg RAE u periodu trudnoće, tj. 300 µg u periodu laktacije. Na taj je način sa sigurnošću odstranjen rizik za neuspjeh reprodukcije još i prije implantacije, rizik fetalne resorpcije nakon implantacije kao i rizik od malformacija u ranom razvoju s krajnjim rezultatom u vidu potpunog poboljšanja plodnosti. (43,44)

### **3.1.4. Vitamin D**

Vitamin D čini porodica kemijski srodnih spojeva topljivih u mastima čije aktivne forme posjeduju hormonalnu aktivnost. Najvažnija je forma za ljudski organizam, zbog svoje velike bioraspoloživosti, vitamin D3 ili kolekalciferol koji se endogeno sintetizira iz kolesterola u koži izloženoj sunčevim zrakama, a prisutan je i u hrani životinjskog porijekla (jaja, jetra, riba). Ergokalciferol ili vitamin D2 sintetiziraju određene gljive, a koristi se za suplementaciju zasebnim pripravcima ili obogaćivanjem hrane. Prema grubim procjenama 80% vitamina D osigurano je endogenom sintezom dok se 20% unese oralnim putem. (18) Preporučeni dnevni unos (RDA) prema FNB-u iz 1998. određen je za uvjete minimalne izloženosti sunčevim zrakama kako bi potrebe bile zajamčene u svim okolnostima. Za žene reproduktivne dobi RDA u svim periodima, uključujući trudnoću i laktaciju, iznosi 15 µg vitamina D što odgovara 600 IU. Neke europske države preporučuju veći unos koji iznosi 20 µg, tj. 800 IU dnevno, a novije studije usmjerene na utvrđivanje pozitivnog učinka suplementacije vitaminom D u perikonceptijskom razdoblju i trudnoći preporučuju dnevne doze u rasponu od 800 do čak

2000 IU u tim periodima radi postizanja optimalne dostupnosti vitamina D za osiguranje plodnosti. (45)

#### **3.1.4.1. Metabolizam vitamina D**

Sintetizirani vitamin D (kolekalciferol) kao i uneseni (ergokalciferol) imaju jednak metabolički put; skladište se u jetri u obliku 25-hidroksivitamina D (25(OH)D) ili kalcidiola čija koncentracija u serumu služi kao biomarker statusa vitamina D u organizmu. Status vitamina D može biti suficijentan (25(OH)D > 30 ng/mL), insuficijentan (25(OH)D 20-29 ng/mL) ili deficijentan (25(OH)D < 20 ng/mL), a prema njemu se određuju prehrabene potrebe za vitaminom D. Kalcidiol se na zahtjeve organizma u bubregu pomoću enzima 1- $\alpha$ -hidroksilaze pretvara u metabolički aktivnu formu 1,25-hidroksivitamin D (1,25(OH)D) ili kalцитriol koji ima najveći afinitet za receptore za vitamin D (VDR) smještene u jezgrama raznih stanica. VDR posreduju aktivnost vitamina D kao steroidnog hormona na ekspresiju nekoliko stotina različitih gena, a prisutni su ubikvitarno u organizmu uključujući reproduktivna tkiva. (46)

Ženski reproduktivni sustav pokazuje ekspresiju VDR-a u jajnicima što upućuje na ulogu vitamina D u steroidogenezi spolnih hormona i folikulogenezi, u placenti i endometriju gdje je, uz izražaj receptora, dokazana i mogućnost ekstrarenalne sinteze kalцитriola zbog prisutnosti enzima 1- $\alpha$ -hidroksilaze te u hipofizi. (46)

#### **3.1.4.2. Utjecaj vitamina D na plodnost žene**

Utjecaj vitamina D na plodnost vidljiv je već iz prirodnih primjera poput uočene sezonske varijabilnosti stopa trudnoće u zemljama s manjom izloženosti Suncu. Naime, najveće su stope zabilježene u ljetnim mjesecima kada je razina 25(OH)D u serumu najviša. Nadalje, njegov je utjecaj razmatran analizom statusa vitamina D kod pacijentica u postupcima MPO. Sistematizacijom studija o korelaciji vitamina D i ishoda MPO utvrđeni su nekonzistentni rezultati. Pojedina istraživanja bilježe povećanje broja pozitivnih testova na trudnoću (1.34 puta), povećanje stope dokazanih kliničkih trudnoća (1.46 puta) i povećanje broja živorođene djece (1.33 puta) kod žena s dobrom opskrbom vitaminom D u odnosu na one s insuficijentnim ili deficijentnim statusom. Također, uočen je povećan rizik za rani spontani gubitak trudnoće kod žena s koncentracijom 25(OH)D < 20 ng/mL u odnosu na one s višom razinom 25(OH)D. U skladu s time, kod žena s prethodnim gubitkom trudnoće zabilježen je veći uspjeh uspostave kliničke trudnoće i živorođenosti uz održavanje prekonceptijske serumske koncentracije 25(OH)D >30 ng/mL. Prekonceptijski status vitamina D u usporedbi s

onim zabilježenim s 8 tjedana trudnoće djeluje kao zaštitni čimbenik smanjujući rizik od gubitka trudnoće. (45) Suprotno tome, pojedina istraživanja bilježe slabiju kvalitetu embrija i manji uspjeh u ostvarenju kliničke trudnoće kod žena s koncentracijom 25(OH)D u folikularnoj tekućini većom od 30 ng/mL u usporedbi s onima koje imaju insuficijentan ili deficijentan status vitamina D. Neka istraživanja nisu uspjela dokazati značajnu povezanost vitamina D i uspjeha postupaka MPO. (46)

Jedan od temeljnih aspekata ženske plodnosti čija je povezanost s vitaminom D i dalje predmetom brojnih istraživanja funkcija je jajnika što uključuje folikulogenezu i utvrđivanje ovarijske rezerve te patološke entitete poput sindroma policističnih jajnika (PCOS) i endometrioze koji su jedni od glavnih uzroka neplodnosti.

Vitamin D podupire folikulogenezu supresijom gena koji kodira AMH receptore, stoga je represivni učinak AMH na diferencijaciju granuloza stanica u kasnijem stadiju folikularne faze potisnut što omogućuje sazrijevanje folikula i ovulaciju. Zreliji folikuli pokazuju i manju ekspresiju FSH receptora što se također dovodi u vezu s djelovanjem vitamina D, doduše, zasad još nepoznatim mehanizmom. Uz folikulogenezu, vitamin D svoj pozitivni učinak na jajnike ostvaruje i očuvanjem ovarijske rezerve što je vidljivo u pozitivnoj korelaciji između serumske koncentracije 25(OH)D i AMH kao vodećeg biomarkera ovarijske rezerve. (47)

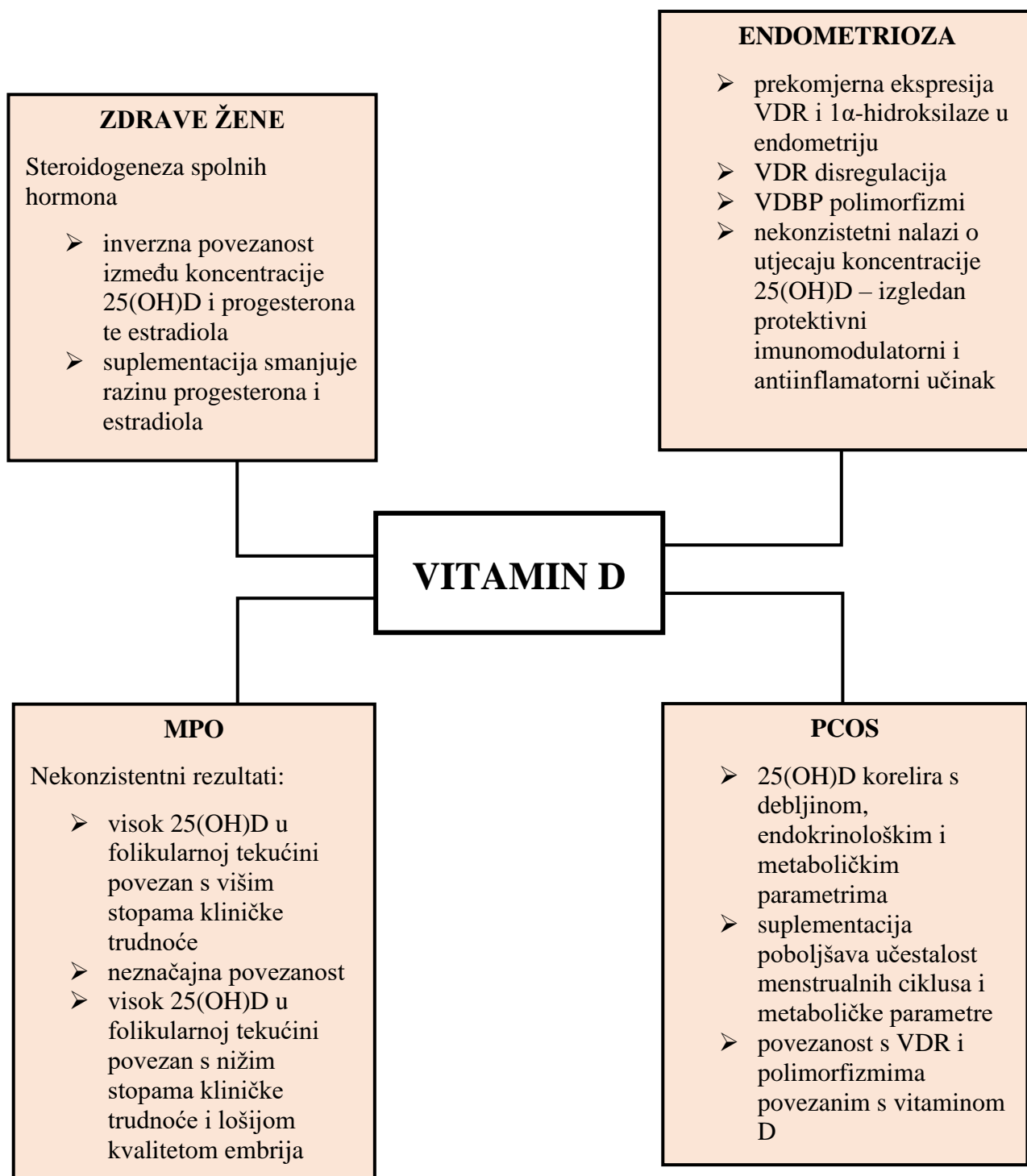
Razumijevanje učinka vitamina D kod žena čija je plodnost smanjena kao posljedica prisutnosti PCOS i endometrioze, zasad je ograničeno istraživanjima na malim skupinama s nedovoljnim ispitivanjem različitih učinaka i njihovog međudjelovanja.

U usporedbi s generalnom populacijom, kod žena s PCOS, posebice onih s prekomjernom tjelesnom masom, uočena je viša prevalencija deficijencije vitamina D što doprinosi simptomatologiji endokrinoloških i metaboličkih komorbiditeta pridruženih ovom sindromu. Polaznu točku istraživanja čini regulatorna i protuupalna uloga vitamina D u patogenezi ovulatorne disfunkcije, hiperandrogenizma i inzulinske rezistencije za koju je ujedno utvrđena najjača povezanost s djelovanjem kalcitriola. Rezultati pokazuju značajna odstupanja, stoga još nije moguće donijeti jedinstven i siguran zaključak o blagotvornim učincima vitamina D na poboljšanje metaboličkih i reproduktivnih parametara žena s PCOS. (48)

Vitamin D uključen je u patogenezu endometrioze svojim autokrinim i parakrinim djelovanjem. U istraživanjima različitih kohorti zabilježeni su kontradiktorni nalazi koncentracije 25(OH)D u serumu kod žena s endometriozom. Iako postoje nalazi povišene serumske koncentracije 25(OH)D u žena s endometriozom, novija istraživanja bilježe povećanu

stopu hipovitaminoze vitamina D, posebice kod pacijentica s težim oblicima endometrioze. Također, utvrđen je 24% niži rizik za nastanak endometrioze u zdravih žena s višom koncentracijom 25(OH)D. Takav rezultat pripisuje se protektivnom učinku vitamina D zbog njegovog imunomodulacijskog djelovanja na upalu i proliferaciju endometriotičkih stanica. (48,49)

Nekonzistentnost rezultata svih istraživanja o povezanosti vitamina D s ženskom plodnošću zahtijeva nastavak istraživanja, s naglaskom na in vivo istraživanja. Cilj je, na tragu sve češćih rezultata koji pokazuju pozitivnu korelaciju, utvrditi točne uzročno-posljedične veze koje bi omogućile određivanje potreba za suplementacijom vitaminom D u terapijske svrhe usmjerene na poboljšanje plodnosti žena, posebice onih koje boluju od PCOS i endometrioze.



**Slika 2.** Povezanost vitamina D s aspektima plodnosti žene (prema referenci 46)

## **3.2. Minerali**

Minerali su mikronutrijenti anorganskog porijekla, a klasificiraju se ovisno o količini prisutnoj u tijelu i prehranbenim potrebama na makromineralne (više od 5 g) i mikromineralne ili elemente u tragovima (manje od 5 g). Minerali funkcioniraju kao kofaktori enzima, komponente koštanog sustava ili sastavnice organskih spojeva. U makromineralne ubrajaju se kalcij, fosfor, magnezij, sumpor, natrij, kalij i klor. Oni su rasprostranjeni po cijelom tijelu u svom ionskom obliku i sudjeluju u održavanju homeostaze organizma. Mikrominerali ili elementi u tragovima nejednoliko su raspoređeni u organizmu, imaju uzak, ali specifičan spektar djelovanja što im daje neizostavnu ulogu. U mikromineralne ubrajaju se željezo, cink, bakar, krom, selen, jod, fluor, kobalt, mangan i molibden. (7) Poglavitom svojom ulogom koenzima, pojedini mikrominerali ostvaruju utjecaj na plodnost što ih čini neophodnima u perikoncepcijskom razdoblju.

### **3.2.1. Željezo**

Željezo je esencijalni element u tragovima prirodno prisutno u raznolikoj hrani u 2 forme: hem i nehem željezo. Umjetno je dostupno u obogaćenoj hrani ili putem dijetetskih suplemenata. Ukupna količina željeza kod žena prosječno iznosi 2.3 g. Dvije trećine željeza cirkulira u krvi i mišićima u sklopu hemoglobina i mioglobina, a trećina je pohranjena u jetri i koštanoj srži u obliku feritina. Željezo je jak oksidans s potencijalom za izazivanje značajnih oštećenja u tijelu zbog čega se prenosi vezano za transferin i okruženo antioksidansima. Status željeza određuje se najčešće pomoću koncentracije hemoglobina i feritina u serumu. Žene reproduktivne dobi sklone su deficitu željeza zbog menstrualnog gubitka krvi, stoga vrlo često trebaju suplementaciju željezom. Preporučeni dnevni unos (RDA) prema FNB-u za žene reproduktivne dobi iznosi 18 mg, s pojačanjem u periodu trudnoće na 27 mg i smanjenjem u periodu laktacije na 9 mg. (18,50)

#### **3.2.1.1. Utjecaj željeza na plodnost žene**

Uz svoju najvažniju ulogu – prijenos kisika u organizmu, željezo je nužno za rast, stanični metabolizam, neurološki razvoj i sintezu hormona, funkcije posebice izražene u perikoncepcijskom razdoblju. Potvrda tome jest i konsenzus o pozitivnom utjecaju unosa željeza, bilo putem povećanog unosa hranom ili putem suplementacije, na plodnost žene. Iskoristivost željeza u jajniku moguća je zbog ekspresije receptora za transferin na granulosa stanicama i oociti. Nedavno je utvrđeno da granulosa stanice mogu i autonomno sintetizirati

transferin koji se nakon vezivanja željeza prenosi u oocitu gdje sudjeluje u njenom dozrijevanju. Akumulacija željeza pojačana je i u žutom tijelu, posebice u njegovoj zreloj formi. Kod žena koje su koristile suplementaciju, utvrđena je inverzna korelacija željeza s ovulatornom neplodnošću. Dodatna analiza pokazala je da kod unosa veću važnost ima nehem željezo. Naime, žene koje su unosile ovaj oblik željeza putem suplemenata imale su značajno smanjen rizik od ovulatorne neplodnosti dok za hem željezo nije zabilježena nikakva povezanost. (51) Učinak deficijencije željeza na plodnost istraživana je i na životinjskim modelima. Pritom je zabilježen poremećaj ciklusa uz smanjenu stopu začeca uz deficit željeza u odnosu na kontrole s normalnim statusom željeza što također potvrđuje nužnost unosa željeza. (52)

Drugu stranu istraživanja učinka željeza čini ispitivanje toksičnog utjecaja prevelike količine željeza na plodnost pri čemu je utvrđena pozitivna korelacija. Prekomjerno željezo smanjuje proizvodnju LH i FSH što narušava sazrijevanje oocite i smanjuje ovarijasku rezervu. To je posebice vidljivo kod pacijentica s bolestima poput talasemije i hemokromatoze koje remete status željeza, tj. uzrokuju njegovo nakupljanje, a to dovodi do sub- i infertiliteta. Osim toga, povišena serumska koncentracija željeza povezana je s povećanim rizikom za spontani pobačaj, zastoje fetalnog rasta i prijevremeni porođaj. Patofiziološko objašnjenje ističe povećan oksidativni stres kojem doprinosi i narušavanje ravnoteže bakra koji je u interakciji sa željezom, a također je neophodan za funkcionalnu reprodukciju. (52,53)

U skladu s dosadašnjim nalazima, željezo kod žena u perikonceptijskom razdoblju treba pažljivo titrirati. Zbog toga je poželjno primjenjivati personalizirani pristup u laboratorijskoj procjeni statusa željeza na kojem se, zatim, temelje odluke o terapijskom djelovanju s ciljem poboljšanja plodnosti

### **3.2.2. Bakar**

Bakar je esencijalni element u tragovima prirodno prisutan u raznolikoj hrani, a umjetno dostupan putem dijetetskih suplemenata. Njegova ukupna količina u tijelu iznosi 50-120 mg od čega je veći dio raspoređen u mišićima i koštanoj sustavu. U organizmu bakar djeluje kao kofaktor za nekoliko enzima poznatih pod imenom kuproenzimi, od kojih je najzastupljeniji ceruloplazmin. Oni imaju važnu ulogu u energetske metabolizmu, metabolizmu željeza, stvaranju vezivnog tkiva i antioksidativnoj zaštiti. Ceruloplazmin je nositelj 95% bakra u serumu s normalnom koncentracijom 180-400 mg/L dok slobodni bakar ima koncentraciju 60-160 µg/dL. Preporučeni dnevni unos (RDA) prema FNB-u za žene reproduktivne dobi iznosi



900 µg, s povećanjem na 1300 µg u periodima trudnoće i laktacije. Uobičajena prehrana ženi pruža količinu od otprilike 1100 µg dnevno, stoga je u periodima povećanih potreba često potrebna suplementacija. (18,54)

### **3.2.2.1. Utjecaj bakra na plodnost žene**

Utjecaj bakra na plodnost žene zasad je tek skromno istražen uz kontradiktorne rezultate što onemogućuje donošenje jedinstvenih zaključaka. Jedan od mehanizama čini interakcija metabolizma bakra sa spolnim hormonima. E<sub>2</sub> povećava ekspresiju transportera bakra čime utječe na njegovu koncentraciju, tj. dostupnost u serumu. Bakar se veže i za gonadotropin-oslobađajući hormon formirajući GnRH-Cu kompleks koji snažnije inducira LH. Studije na životinjskim modelima pokazale su da deficijencija bakra djeluje negativno na plodnost smanjenjem kvalitete oocite i stope oplodnje, kao i razine progesterona, posebice u lutealnoj fazi ciklusa te povećanjem stope pobačaja. Suplementacija bakra značajno je smanjila oštećenja DNA u dozrijevajućim oocitama i povećala broj stanica u blastocisti s poboljšanjem reproduktivne funkcije za oko 90%. (53) Također, bakar u međudjelovanju sa željezom sprječava nastanak kongenitalnih malformacija srca i podržava razvoj središnjeg živčanog sustava u ranoj embrionalnoj fazi. (11) S druge strane, u nekim je studijama utvrđena povezanost visokog bakra s neuspješnom implantacijom i patološkom trudnoćom. Žene s niskom koncentracijom bakra u serumu bile su zaštićene od rizika komplikacija trudnoće u odnosu na one s visokom koncentracijom. (55)

Zbog nekonzistentnih nalaza, daljnja istraživanja učinka bakra na plodnost žene, bilo u vidu učinka deficijencije ili toksičnosti uslijed suficita, neophodna su za utvrđivanje točnijih potreba za bakrom u perikonceptijskom razdoblju.

### **3.2.3. Cink**

Cink je esencijalni element u tragovima prirodno prisutan u raznolikoj hrani koja je ujedno i glavni faktor koji određuje njegovu tjelesne koncentracije. Sintetski je unos moguć putem hrane obogaćene cinkom ili dijetetskih suplemenata, a često je prisutan i u raznim bezreceptnim lijekovima. Njegova ukupna količina u tijelu obično iznosi 1.5-2.5 g, ali ne postoji zaliha zbog čega je za održavanje ravnoteže cinka neophodno održavati kontinuiran unos. Preporučeni dnevni unos (RDA) prema FNB-u za žene reproduktivne dobi iznosi 8 mg, s povećanjem na 11 mg u periodu trudnoće, tj. na 12 mg u periodu laktacije. (18,56)

Uobičajeno je rasprostranjen u svim stanicama tijela kao integralni dio preko 300 različitih metaloenzima za čiju je katalitičku aktivnost nužan, a svoju ulogu ostvaruje i kao sastavnica strukturnih proteina i staničnih membrana što ga čini najzastupljenijim mikromineralom. Neophodan je za sintezu DNA i RNA, kao i za sve ostale dijelove staničnog ciklusa uključujući proliferaciju, diferencijaciju i apoptozu. Cink sudjeluje u zaštiti stanica svojim antioksidativnim djelovanjem te u ekspresiji gena vezanjem na određene aminokiseline pri čemu nastaju tzv. cinkovi prsti. Svojim funkcijama sudjeluje u imunološkom odgovoru, rastu i razvoju, neurološkim funkcijama i reprodukciji. (52)

### **3.2.3.1. Utjecaj cinka na plodnost žene**

Cink se u stanicama jajnika najviše nakuplja uz stijenke krvnih žila te u granuloza i teka stanicama. Zdravi folikuli u usporedbi s propalim pokazuju prosječno 3 puta veće količine cinka. Njegova se koncentracija mijenja tijekom menstrualnog ciklusa. U mejotskom sazrijevanju, između skoka LH i ovulacije, bilježi se porast ukupnog cinka u jajniku od 50% koji potom pada i niži je u drugom dijelu ciklusa. U neoplođenoj oociti on se polarno distribuira formirajući granule ispod zone pellucide za koje se pretpostavlja da služe njenom učvršćivanju što je neophodno za sprečavanje polispermije. (55)

Deficijencija cinka narušava plodnost žene problemima poput poremećene sinteze ili sekrecije FSH i LH, abnormalne folikulogeneze, povećane učestalosti pobačaja i gestacijskih problema raznih vrsta. U novijim istraživanjima na životinjskim modelima utvrđeno je da već marginalni deficit cinka povećava kromosomske aberacije u metafazi II oocite, uzrokujući neuspjeh u maturaciji i udvostručenje broja degeneriranih oocita. Potpuno izostavljanje cinka iz prehrane izazvalo je usporavanje rasta folikula u jajnicima uz različite stupnjeve atrezije i posljedični izostanak preovulatornih folikula, fragmentaciju zone pellucide i vitelinske membrane te redukciju žutog tijela. Rezultat je ovih događanja prekid oogeneze i ovulacije s nižom stopom trudnoće u konačnici. Ukoliko dođe do začeća, učinak prekonceptijske deficijencije očituje se smanjenim razvojem placente i embrija. (52,55,57)

Osim samostalnog učinka, cink svoj utjecaj na plodnost ostvaruje i međudjelovanjem s drugim s, primjerice, makronutrijentima, što doprinosi važnosti regulacije njegova statusa u organizmu prehranom ili suplementima, posebice u perikonceptijskom razdoblju.

### 3.2.4. Selen

Selen je esencijalni element u tragovima, prisutan pretežno u morskoj hrani, mesu i jajima. Postoji u 2 forme: anorganskoj (selenat i selenit) i organskoj (selenometionin i selenocistein), a osim uobičajenom prehranom, može se unositi i obogaćenom hranom ili putem dijetetskih suplemenata. Ukupna količina selena u ljudskom tijelu je oko 15 mg, a prisutan je u gotovo svim tkivima, posebice u jetri i bubrezima. Njegov se status utvrđuje mjerenjem koncentracije selena u plazmi ili serumu koje odražavaju njegov prehrambeni unos, a normalno iznosi oko 8 µg/dL. Preporučeni dnevni unos (RDA) prema FNB-u za žene reproduktivne dobi iznosi 55 µg, s povećanjem u periodu trudnoće na 60 µg, tj. na 70 µg u periodu laktacije. (18,58)

Komponenta je nekoliko enzimskih sustava u koje se ugrađuje u obliku selenocisteina tvoreći selenoproteine od kojih su najvažniji glutation peroksidaza (GPX) i selenoprotein P. Oni imaju važnu ulogu u obrani organizma od oksidativnog stresa, sintezi tiroidnih hormona i sintezi DNA. Putem tih mehanizama selen ostvaruje svoj utjecaj na plodnost i reprodukciju.

#### 3.2.4.1. Utjecaj selena na plodnost žene

Uloga selena u perikonceptijskim događajima s naglaskom na folikulogenezu, oplodnju i implantaciju nije detaljno ispitivana, ali je u pojedinim istraživanjima zabilježen potencijalan pozitivan utjecaj na rast i sazrijevanje folikula. Selen se pojačano nakuplja u granulosa stanicama zdravih velikih folikula zbog izraženije ekspresije GPX<sub>1</sub> za razliku od zdravih malih ili atretičnih folikula. GPX<sub>1</sub> svojim antioksidativnim djelovanjem štiti dominantni folikul od slobodnih radikala nastalih u procesima maturacije. Ekspresija GPX<sub>1</sub> promatrana je i u stanicama COC-a u sklopu postupaka MPO. Pritom je uočena značajno veća ekspresija u stanicama kompleksa koji su rezultirali trudnoćom u usporedbi s onima kod kojih je trudnoća izostala. Općenito gledajući, kod pacijentica u postupcima MPO uočena je niža koncentracija selena u serumu, a samim time i u folikularnoj tekućini, u usporedbi s kontrolnim skupinama. Značajno niža koncentracija nađena je kod žena kod kojih je kao uzrok neplodnosti definiran PCOS što upućuje na sudjelovanje selena u patogenezi sindroma. Daljnjim istraživanjima kod žena s neobjašnjivom neplodnošću i prijevremenim zatajenjem jajnika, nađena je značajno povišena serumska koncentracija antitijela na protein koji veže selen (SBP1) koje nastaje kao dio autoimune reakcije jajnika. (52) Niska koncentracija selena u perikonceptijskom periodu povezana je sa značajno dužim periodom potrebnim za uspostavu trudnoće uz povećanje rizika za subfertilitet od 46%, tj. za infertilitet od 60%. Uz nisku koncentraciju selena u trudnoći vezane su i razne komplikacije trudnoće. (55)

U duhu ovakvih nalaza koji upućuju na značajnu ulogu selenoproteina u plodnosti žene, postoji jak povod za daljnja istraživanja koja će preciznije odrediti mehanizme njegova djelovanja. To bi omogućilo specifičnije preporuke za dnevni unos selena kojim se može ostvariti terapijski učinak na neplodnost.

### **3.2.5. Jod**

Jod je esencijalni element u tragovima prirodno prisutan u zemlji i vodi iz kojih prelazi u žive organizme, a unošenjem putem hrane posredno dopire u ljudsko tijelo. Najviše je zastupljen u algama i ribi, a manje u jajima, mliječnim proizvodima i biljnoj hrani. Umjetno se dodaje nekim solima ili je dostupan kao dijetetski suplement, a na njegov metabolizam utječu i neki lijekovi. Deficijencija joda jedan je od najčešćih nutritivnih deficita u svijetu, a ujedno i najčešći uzrok sprječive mentalne retardacije. Količina joda u tijelu potrebna za normalno funkcioniranje iznosi 15-20 mg od čega se gotovo 80% nalazi u štitnjači. Preporučeni dnevni unos (RDA) prema FNB-u za žene reproduktivne dobi iznosi 150 µg s povećanjem na 220-250 µg u periodu trudnoće, tj. na 290 µg u periodu laktacije. Za određivanje statusa joda koristi se srednja koncentracija joda u urinu koja normalno iznosi >100 µg/L, a kod trudnica >150 µg/L. Višak joda u tijelu izaziva toksične učinke zbog čega njegova količina mora biti ograničena što podrazumijeva urinarnu koncentraciju <300 µg/L u uobičajenim uvjetima, tj. < 500 µg/L u trudnoći. (18,59)

#### **3.2.5.1. Utjecaj joda na plodnost žene**

Većina izvora joda pretvara se u reduciranu formu jodida koja ulazi u stanice tkiva u kojima vrši svoju funkciju. Osnovna uloga joda ostvaruje se u štitnjači gdje djeluje kao kofaktor enzimske akcije tiroidne peroksidaze i jodacije tiroglobulina, osnovnim koracima u sintezi i sekreciji tiroidnih hormona. Održavanjem uredne funkcije štitnjače, jod posredno djeluje na plodnost žene. TSH zbog svoje strukturne sličnosti djeluje na FSH receptore stimulirajući folikulogenezu čime održava normalan ovulatorni ciklus. Deficijencija joda uzrokuje latentni ili manifestni hipotiroidizam koji kod trudnica sudjeluju u povećanju rizika za spontani pobačaj, prijevremeni porođaj ili nepovoljan perinatalni ishod. Eutiroidizam je također i jedna od temeljnih predispozicija za normalan neurokognitivni razvoj fetusa.

Novijim je istraživanjima utvrđeno da se jod, osim u štitnjači, nakuplja i u jajnicima i endometriju čime ostvaruje svoj neposredan učinak na plodnost čija je nužnost vidljiva u stanju

deficita joda. Istraživanja uzroka neplodnosti žena pokazala su smanjenje plodnosti za 46% kod žena s niskim urinarnim koncentracijama joda uz produženje vremena potrebnog za začeće s 28% više neuspjeha unutar 12 mjeseci u deficitantnoj grupi u usporedbi s kontrolom. (60) Istraživana je i korelacija gubitka trudnoće i težine deficijencije joda, ali bez potpuno sigurne potvrde. (61)

Susljedno nalazima, smanjena plodnost i poremećen fetalni razvoj uvršteni su u spektar manifestacija deficijencije joda poznat pod nazivom 'iodine deficiency disorders' (IDD). Mehanizmi neposrednog učinka joda u maternici i jajnicima kojima determinira plodnost žene nisu potpuno razjašnjeni. (62)

Prve sumnje o njegovu djelovanju u maternici pobudila su izvješća o povećanju stope plodnosti koje je uslijedilo nakon izvođenja histerosalpingografije koristeći kontrastno sredstvo s jedinstveno visokom koncentracijom i dugim vremenom poluraspada joda (Lipiodol). Pretpostavljeni mehanizmi poboljšanja stope plodnosti multifaktorijalni su, uključujući ispiranje debrisa i uklanjanje opstrukcija u jajovodu te efekt imunobiološkog ispiranja peritonealne šupljine i maternice s pripremom endometrija za uspješnu implantaciju. Ovo je zapažanje dalo povod za istraživanje mehanizama djelovanja na maternicu na životinjskim modelima. Instilacija Lipiodola kod glodavaca uzrokovala je imunološku alteraciju endometrija koja pogoduje uspješnoj implantaciji i održavanju embrija. S druge strane, prevelika količina sredstva u maternici rezultirala je edemom i krvarenjem koji su izazvali vakuolizaciju i nekrozu endometrija uz propadanje krvnih žila onemogućujući implantaciju. (62)

Jajnici su tkivo koje slijedi štitnjaču po akumulaciji joda zahvaljujući visokoj ekspresiji transportera za jod. Točan razlog velikih potreba za jodom u jajnicima nije poznat, ali je uočeno da granulosa stanice malih, početnih folikula, kao i onih u razvoju, zahtijevaju više joda za svoje sekretorne funkcije. Jod prvo preuzimaju granulosa stanice velikih antralnih folikula otkuda on prelazi u folikularnu tekućinu koja opskrbljuje manje folikule. Izazvana deficijencija na životinjskim modelima uzrokovala je anovulatorne cikluse uz značajno poboljšanje po uvođenju joda u prehranu. No, i u ovom je slučaju dokazano da nivo joda mora biti optimalan jer u suprotnom dolazi do toksičnosti ovisne o dozi joda koja uzrokuje hipertiroksinemiju i hiperestrogenemiju s posljedičnom disfunkcijom jajnika, tj. negativnim učinkom na plodnost. (62,63)

Dosadašnja istraživanja utjecaja joda na plodnost pokazuju njegovu neizostavnu ulogu u plodnosti žene, ali i važnost održavanja koncentracije koja je optimalna za očuvanje ovarijske

rezerve, začéce, uredan tijekom trudnoće i razvoj djeteta. Stoga je potrebno osigurati dostatan, ali ne i prekomjeren unos joda hranom, paziti na unos lijekova koji utječu na njegov metabolizam te u slučaju deficita nadoknaditi manjak suplementima joda.

## **4. MAKRONUTRIJENTI**

Makronutrijenti su složene kemijske supstance iz hrane koje svojom razgradnjom organizmu osiguravaju izvor energije i omogućuju rast, razvoj te vršenje tjelesnih funkcija. Makronutrijenti se dijele u 3 osnovne kategorije: ugljikohidrati, lipidi i proteini. Organizmu su potrebni u većim količinama koje se izražavaju kao raspon unosa pri čemu odstupanje od normalnog raspona u oba smjera, tj. nepravilan unos nutrijenata uzrokuje štetne posljedice u vidu disfunkcionalnosti i susljednog razvoja bolesti. Preporuke unosa makronutrijenata za odrasle osobe uključuju raspon ugljikohidrata 45-65%, masti 20-35% i proteina 10-35% ukupne dnevne energije koja za odraslu osobu normalno iznosi oko 2000 kcal. (7,64) Raspodjela makronutrijenata u prehrani kao i njihovo porijeklo te na kraju ukupna količina unosa djeluju kao čimbenici koji utječu na plodnost žene, posebice u perikonceptijskom razdoblju.

### **4.1. Ugljikohidrati**

Ugljikohidrati su kemijski spojevi koji služe kao najvažniji izvor energije za metabolizam što ih čini ključnom komponentom prehrane. Prema kemijskoj građi dijele se na monosaharide ili jednostavne šećere koji su građeni od jedne osnovne gradivne jedinice, oligosaharide građene od 2 do 10 jedinica među kojima su najvažniji disaharidi i polisaharide građene od više od 10 monosaharidnih jedinica koje se najčešće povezuju u lančanu strukturu. U nutritivnom aspektu, ugljikohidrati se dijele na jednostavne i složene. Jednostavni ugljikohidrati ili šećeri dijele se na intrinzične koji su prirodno prisutni u staničnim strukturama hrane i na ekstrinzične koji su dodani hrani izvana tijekom obrade. Složeni ugljikohidrati dijele se na škrob koji tvori rezervu energije u izvorima hrane i potpuno se probavlja u ljudskom organizmu te na prehrambena vlakna poput celuloze koja ima gradivnu ulogu u strukturi biljaka, a kod ljudi ne služe kao izvor energije, već vrše druge korisne probavne funkcije poput poboljšanja peristaltike crijeva. Ugljikohidrati su u najvećoj mjeri zastupljeni u hrani biljnog porijekla što uključuje voće, povrće, mahunarke i žitarice te u mliječnim proizvodima. Jedan gram ugljikohidrata osigurava 4 kcal. Metabolizam ugljikohidrata odvija se rastavljanjem na gradivne jedinice od kojih je najčešća glukoza, a ona je ujedno i najvažniji izvor energije za stanice, posebice za mozak, crvene krvne stanice i srž nadbubrežne žlijezde kojima je glukoza esencijalna. Zbog toga organizam posjeduje sposobnost endogene sinteze oko 130 g glukoze putem glukoneogeneze. Preporučeni dnevni unos temelji se na količini ugljikohidrata koji osiguravaju izvor glukoze dovoljan za normalno funkcioniranje mozga bez potrebe za vlastitom sintezom, a za odrasle

osobe on iznosi 130 g ugljikohidrata dnevno. Preporuke za dnevni unos prehrambenih vlakana za žene reproduktivne dobi iznosi 25 g. (7,65)

Brzina probavljanja ugljikohidrata i podizanja razine glukoze u krvi izražava se glikemijskim indeksom (GI). Umnožak GI i količine unesenih ugljikohidrata daje glikemijsko opterećenje (GL). GI, GL, stupanj rafiniranosti ugljikohidrata i količina prehrambenih vlakana služe kao parametri za procjenu kvalitete ugljikohidrata koja, uz kvantitetu, izravno utječe na plodnost žene. Kvaliteta i kvantiteta ugljikohidrata djeluju i na druge metaboličke aspekte kojima ostvaruju posredan utjecaj na plodnost. (66)

#### **4.1.1. Utjecaj ugljikohidrata na plodnost žene**

Prva istraživanja bila su usmjerena na proučavanje inzulinske osjetljivosti i homeostaze glukoze kao preduvjeta normalne ovulatorne funkcije kako kod zdravih žena, tako i kod žena s PCOS kao uzrokom neplodnosti. Povezanost je, zatim, utvrđena i za unos ugljikohidrata zbog njihova djelovanja na metabolizam glukoze. Povećan ukupni unos ugljikohidrata, kao i unos ugljikohidrata visokog glikemijskog indeksa, kod zdravih žena povećavaju postprandijalni odgovor inzulina i razinu bazalnog inzulina uz povećanje rezistencije i posljedični porast koncentracije glukoze u krvi te povećanje slobodnog IGF-1 i androgena. Time se stvara endokrini okoliš sličan onome kod žena s PCOS koji dovodi do anovulatorne neplodnosti. Kod žena s PCOS dodatno je potvrđen učestaliji povećan unos hrane visokog glikemijskog indeksa u usporedbi sa zdravim kontrolama, a isto je tako zabilježeno značajno poboljšanje ovulatorne funkcije po uvođenju ishrane s niskim glikemijskim indeksom. (67)

Bitno otkriće, za razliku od prijašnjih nalaza, čini spoznaja o izravnom utjecaju unosa ugljikohidrata na plodnost zdravih žena neovisno o drugim metaboličkim parametrima. Kvaliteta i kvantiteta ugljikohidrata promatrane putem ukupne količine unesenih ugljikohidrata i GL-a uzrokovali su povećanje stope anovulacije, a u nulipara je isti poremećaj bio uzrokovan unosom ugljikohidrata nepovoljnog gi što vodi zaključku o pozitivnoj korelaciji s porastom rizika za anovulatornu neplodnost. Pretpostavljeni je mehanizam ovakvog djelovanja uskraćivanje uobičajenog unosa korisnih masnoća i njihovog blagotvornog učinka na ovulatornu funkciju nauštrb povećanog unosa ugljikohidrata. (67)

Utjecaj kvalitete i kvantitete ugljikohidrata na plodnost promatran je i putem vremena potrebnog za uspostavu trudnoće u ovisnosti o glikemijskom opterećenju, unosu dodanih šećera, unosu vlakana te omjeru ugljikohidrata i vlakana. Žene u kategoriji s najvišim GL-om imale su 14% manje izgleda za trudnoću od žena u kategoriji s najnižim GL-om. Slična je



povezanost uočena i za unos dodanih šećera gdje je smanjenje bilo 17%. S druge strane, unos vlakana djeluje kao pozitivni faktor koji ubrzava postizanje trudnoće. Žene koje su dnevno unosile više od 25 g vlakana imale su 13% veće izgleda za trudnoću u usporedbi sa ženama čiji je dnevni unos bio manji od 16 g. Unos vlakana povezuje se sa smanjenjem koncentracije estrogena, vjerojatno zbog toga što vlakna smanjuju aktivnost fekalne  $\beta$ -glukuronidaze, enzima uključenog u reapsorpciju estrogena. Smanjen nivo estrogena pogoduje postizanju trudnoće kako kod zdravih žena, tako i kod žena s neplodnošću u postupcima MPO. (66,68)

Sličan učinak na uspostavu trudnoće zabilježen je i specifično za unos ugljikohidrata putem cjelovitih žitarica. Istraživanje kohorte žena u postupcima MPO pokazalo je da je konzumacija cjelovitih žitarica tijekom godine prije tretmana povezana s povećanom debljinom endometrija na dan embrionalnog transfera, a samim time i većom vjerojatnošću za implantaciju i živorođenje. Žene s najvećim unosom cjelovitih žitarica imale su 53% ciklusa koji su završili živorođenjem djeteta u usporedbi s 35% kod žena s najnižim unosom cjelovitih žitarica. Cjelovite žitarice sadrže brojne tvari uključene u biološke mehanizme na temelju kojih je pretpostavljen pozitivan utjecaj na plodnost žene. Bogate su vitaminima, mikromineralima, nenutritivnim tvarima kao što su lignan i drugi fitoestrogeni te antinutrijentima poput fitinske kiseline. Njihov se učinak temelji na sinergističkom antioksidativnom djelovanju kojim uklanjaju negativan utjecaj slobodnih radikala na oplodnju, implantaciju i embrionalni razvoj. Drugi mehanizam djelovanja posredovan je lignanima koji se u pojačanoj količini nalaze u opnama cjelovitih žitarica. Lignani su fitoestrogeni s mogućnošću vezanja za estrogenske receptore čime antagoniziraju aktivnost estrogena i izravno povećavaju debljinu i receptivnost endometrija. Mehanizam djelovanja kao i kod ostalih ugljikohidrata čini i njihov pozitivan utjecaj na regulaciju glukoze i inzulina zahvaljujući povoljnom GI. Smanjeno izlučivanje inzulina pogoduje ravnoteži androgena i globulina koji vežu spolne hormone čime se ostvaruje izravan i neizravan utjecaj na receptivnost endometrija. Osim toga, inzulin blokira i sintezu proteina koji veže IGF-1, endometralnog stromalnog produkta koji služi kao biomarker decidualizacije endometralnih stanica koja je neophodna za proliferaciju i razvoj endometrija za implantaciju. (66,69)

Od budućih istraživanja utjecaja ugljikohidrata na plodnost očekuje se potvrda mehanizama djelovanja pretpostavljenih dosad i otkriju još nepoznato kako bi se mogao bolje i ciljano modulirati unos ugljikohidrata u perikoncepcijskom razdoblju. Olakotnu okolnost čini poznata povezanost poremećenog unosa ugljikohidrata s brojnim kroničnim bolestima, stoga se i za osiguranje plodnosti polazi barem od osnovnih postavki uravnoteženog unosa ugljikohidrata.

## 4.2. Lipidi

Lipidi su skupina kemijskih spojeva čije je temeljno svojstvo netopljivost u vodi. U njih se, s obzirom na kemijsku građu, ubrajaju 4 podskupine spojeva: masti i ulja (trigliceridi), fosfolipidi, voskovi i steroidi. Nutritivnu vrijednost posjeduju masti i ulja, fosfolipidi poput lecitina i kolesterol koji se ubraja u sterole, podskupinu steroida. (70)

### 4.2.1. Masti i ulja

Masti i ulja esteri su alkohola glicerola i masnih kiselina. Uz ugljikohidrate, organizmu služe kao važan izvor energije, a osim toga omogućuju apsorpciju i djelovanje vitamina topljivih u mastima (A, D, E i K) te osiguravaju esencijalne masne kiseline neophodne za sintezu raznih supstrata (steroidni hormoni, prostaglandini). Osnovna je podjela masti i ulja, tj. masnih kiselina (MK) od kojih su građeni, s obzirom na prisutnost dvostrukih veza u molekuli, na zasićene (SFA) i nezasićene masne kiseline koje se dodatno dijele na mononezasićene (MUFA) i polinezasićene masne kiseline (PUFA). Većinu hrane čini mješavina zasićenih i nezasićenih MK, ali se prema onima koje prevladavaju proizvod svrstava u zasićenu ili nezasićenu kategoriju. Zasićene MK najprisutnije su u hrani životinjskog porijekla poput mesa s većim udjelom masti i njegovih prerađevina te mliječnih proizvoda, a zastupljene su i u nekim biljnim uljima (kokosovo, palmino). MK biljnog porijekla najčešće su, ipak, nezasićene, bilo da se radi o MUFA u maslinovom ulju ili PUFA u ulju suncokreta, soje i sezama. U PUFA se ubrajaju i omega-3 te omega-6 masne kiseline koje se smatraju esencijalnim jer ih tijelo ne može sintetizirati u dovoljnoj mjeri, a neophodne su za normalno funkcioniranje. One su prirodno u najvećoj mjeri prisutne u ribi, tj. ribljem ulju, nešto manje u hrani biljnog porijekla i mlijeku, a mogu biti i umjetno dodane u sklopu obogaćivanja hrane ili dostupne kao dijetetski suplementi. Najvažnije omega-3 MK su alfa-linoleinska (ALA), eikozapentaenska (EPA) i dokozaheksaenska (DHA) kiselina. Najvažnije omega-6 MK su linolna (LA) i gama-linoleinska (GLA). Nezasićene MK ostvaruju različit učinak ovisno o tome kakva im je konfiguracija s obzirom na dvostruku vezu. Kod trans MK lanac je ravan, a kod cis dolazi do savijanja lanca nakon dvostruke veze. Jedan gram masnoća osigurava 9 kcal. Preporučeni dnevni unos masti i ulja iznosi 70 g od čega bi najviše trebalo biti nezasićenih MK, posebice MUFA, ali bez prisutnosti trans MK dok količina zasićenih MK ne bi trebala prelaziti 20 g. (71)

#### 4.2.1.1. Utjecaj masnih kiselina na plodnost žene

Svojim funkcijama, s naglaskom na sudjelovanje u sintezi spolnih hormona i prostaglandina čija je ravnoteža neophodna za održavanje povoljnog reproduktivnog okoliša, masne kiseline ostvaruju utjecaj na plodnost žene što je interes sve većeg broja istraživanja. Promatrajući ukupan unos masnoća kod zdravih žena, s naglaskom na unos PUFA, utvrđena je povezanost s povećanjem koncentracije testosterona, ali s nedovoljno velikom magnitudom za izazivanje ovulatornih poremećaja. Raščlanjivanjem učinka pojedinih vrsta MK, uočeno je da ne djeluju na jednak način. Naime, omega-3 PUFA podižu koncentraciju E<sub>2</sub> smanjujući rizik od anovulacije, a specifično DHA povećava i koncentraciju lutealnog progesterona. Povećan unos omega-3 PUFA kod žena normalne tjelesne mase smanjuje koncentraciju FSH u serumu čime doprinosi očuvanju ovarijske rezerve. Pozitivna korelacija utvrđena je i za smanjenje rizika za endometriozu uz omega-3 PUFA. (66,72)

Životinjski modeli omogućili su donošenje snažnih dokaza o važnosti omega-3 MK za smanjenje incidencije ovarijskih cista, poboljšanje kvalitete oocite i ovulacije te održavanje trudnoće, tj. plodnosti u cjelini. Slično je dokazano i kod žena u sklopu postupaka MPO. Testiranjem statusa omega-3 PUFA u serumu uočena je veća koncentracija EPA u trudnih žena u usporedbi s onima koje nisu bile trudne. Svako povećanje koncentracije dugolančanih omega-3 PUFA u serumu za 1% izazvalo je povećanje vjerojatnosti kliničke trudnoće i živorođenja za 8%. Povećan unos omega-3 PUFA u prekonceptijskom razdoblju rezultirao je i boljom kvalitetom embrija na kraju ciklusa iako omega-3 PUFA oslabljuju odgovor na ovarijsku stimulaciju. (66)

Mehanizmi u podlozi pozitivnih učinaka PUFA na plodnost žene temelje se na održavanju ravnoteže eikozanoida - vazoaktivnih i upalnih medijatora. Značajnu ulogu ima omjer prostaciklina i tromboksana kojim se regulira protok krvi u maternici, posebice endometriju što poboljšava njegovu receptivnost i time pogoduje implantaciji, a isti blagotvorni učinak ostvaruje se i kod žena s endometriozom. Ravnoteža eikozanoida, posebice onih s izraženom pro-, odnosno antiinflamatornom aktivnošću veoma je važna kod žena s PCOS jer svako odstupanje vodi pogoršanju simptoma, a samim time i narušavanju plodnosti. (73)

Nesukladno nalazima o pozitivnom učinku PUFA, u jednoj je kohorti uočena povezanost povećane serumske koncentracije ALA sa smanjenjem vjerojatnosti za trudnoću, no daljnjim je istraživanjem utvrđeno da je zapravo važan uravnotežen omjer LA, omega-6 MK, i ALA

koji, kada je povoljan, povećava stope trudnoće i implantacije. U drugim istraživanjima nije nađena ova povezanost, stoga se zasad još ne može smatrati sasvim sigurnom. (66)

Samostalan utjecaj omega-6 PUFA također je slabo istražen, a postojeći rezultati pokazuju značajnu nekonzistentnost. U skladu s nalazima o omjeru LA i ALA, studija žena s prekomjernom tjelesnom masom u postupcima MPO pokazala je da povećan prekonceptijski unos LA poboljšava stope trudnoće. Međutim, proučavanjem koncentracije LA u folikularnoj tekućini, tj. serumu, ustanovljena je negativna korelacija sa zrelošću i ukupnim brojem oocita, ali bez posljedica na implantaciju, trudnoću i živorođenje. (66)

Promatrajući različitost djelovanja nezasićenih MK ovisno o konfiguraciji, uz povećanu konzumaciju trans MK umjesto ugljikohidrata ili korisnih nezasićenih MK, povećali su se rizik za ovulatornu neplodnost i učestalost endometrioze. Kao krajnji rezultat negativnog učinka zabilježeno je smanjenje stope uspješnih trudnoća u sklopu MPO. (74) Jedan od mehanizama kojim trans MK ostvaruju svoj negativni učinak interakcija je s kolesterolom, ubikvitarnim steroidom u organizmu koji služi kao preteča za sintezu spolnih hormona. Trans MK podižu razine LDL-a, tzv. „lošeg“ kolesterola i smanjuju razine „dobrog“ HDL kolesterola. Kod žena koje pokušavaju zanijeti ukupni kolesterol, kao i poremećaj ravnoteže LDL-a i HDL-a pokazuju povezanost s produljenjem vremena potrebnog za postizanje trudnoće i smanjenjem vjerojatnosti uspostave trudnoće u pojedinom ciklusu. Sam kolesterol uključen je u patofiziologiju brojnih patoloških procesa čime može posredno utjecati na plodnost, stoga žene u perikonceptijskom razdoblju moraju posebno paziti da dnevni unos ne prelazi uobičajenu granicu od 300 mg kolesterola. (75)

Dosadašnje spoznaje o utjecaju MK na plodnost žene dovoljne su za zaključak o povećanju unosa omega-3 PUFA i smanjenju unosa trans MK u perikonceptijskom razdoblju s ciljem poboljšanja plodnosti. Utjecaj omega-6 PUFA, MUFA, SFA i kolesterola još je nedovoljno razjašnjen te ostavlja mnogo prostora za nastavak istraživanja.

### **4.3. Proteini**

Proteini su kemijski spojevi čije su osnovne gradivne jedinice aminokiseline. Aminokiseline se dijele na esencijalne – one koje organizam ne može sam sintetizirati, već moraju biti unesene hranom i neesencijalne – one koje organizam može sam sintetizirati. Proteini se prirodno nalaze se u hrani životinjskog i biljnog porijekla, a ovisno o izvoru razlikuju se u sastavu aminokiselina što predodređuje nutritivnu kvalitetu proteina. Proteini životinjskog porijekla uključuju proteine iz crvenog mesa, mesa peradi, ribe, morskih plodova, jaja i mliječnih proizvoda. Ova hrana osigurava veliku količinu proteina jer oni sačinjavaju i do 70% suhe tvari, a osim toga i njihov je sastav veoma povoljan zbog zastupljenosti aminokiselina uravnotežene s tjelesnim potrebama. Biljni izvori proteina sadrže značajno manje količine proteina, svega oko 10% suhe tvari, a sastav je često deficijentan esencijalnim aminokiselinama što smanjuje njihovu nutritivnu vrijednost. Također, proteini životinjskog porijekla lakše se i bolje probavljaju od proteina biljnog porijekla. Ipak, za idealnu ishranu ljudima su potrebni i biljni i životinjski proteini u povoljnom omjeru i primjerenim količinama. Jedan gram proteina osigurava 4 kcal. Preporučeni dnevni unos proteina za odrasle osobe iznosi 0.8 g/kg tjelesne mase, a u periodu trudnoće i laktacije zbog povećanih potreba uslijed rasta i razvoja povećava se na 1.1 g/kg. (76) Jedinstvene preporuke za unos kod žena u perikonceptijskom razdoblju zasad ne postoje, a s obzirom da je utjecaj proteina na plodnost još uvelike neistraženo područje, potrebno je provesti istraživanja koja bi omogućila određivanje potreba za proteinima s ciljem ostvarivanja trudnoće.

#### **4.3.1. Utjecaj proteina na plodnost žene**

Prva spoznaja o povezanosti proteina s plodnošću žene bio je posredan učinak putem djelovanja proteina na inzulinsku osjetljivost i homeostazu glukoze što su važne determinante ovulatorne funkcije i plodnosti, posebice kod žena s PCOS. Istraživanja ovog djelovanja temeljila su se na modifikaciji količine proteina u dijeti s ciljem mršavljenja za žene s PCOS. Jedinstven zaključak o utjecaju proteina na reproduktivnu funkciju je izostao, a od determinanti povezanih s plodnošću uočeno je poboljšanje menstrualnog ciklusa i smanjenje cirkulirajućih androgena. (77)

Daljnje su se studije usmjerile na utvrđivanje utjecaja proteina na plodnost zdravih žena i uspješnosti ishoda postupaka MPO kod neplodnih žena uzimajući u obzir porijeklo proteina kao determinirajući čimbenik. Za konzumaciju proteina životinjskog porijekla, s naglaskom na crveno meso i perad, utvrđena je povezanost s povećanim rizikom za ovulatornu neplodnost

dok su proteini biljnog porijekla pokazali suprotan učinak s povećanjem stopa ovulacije. Mehanizmi kojima se tumače ovakvi nalazi su postprandijalni odgovor inzulina i nivo cirkulirajućeg IGF-1 u krvi. Postprandijalni odgovor inzulina izraženiji je nakon konzumacije proteina iz mesa u usporedbi s proteinima iz jaja ili povrća, kako kod dijabetičara, tako i kod zdravih ljudi, što rezultira modifikacijom odgovora na glukozu. Slobodni IGF-1 u krvi povećava se direktno povećanim unosom iz hrane ili stimulacijom endogene sinteze. IGF-1 regulira steroidogenezu i apoptozu granulosa stanica tijekom folikulogeneze što mu daje esencijalnu ulogu u reprodukciji na koju djeluje na svim razinama, od hipotalamusa do gonada. Jedan je od čimbenika uključenih u nastanak PCOS. Razina slobodnog IGF-1 u pozitivnoj je korelaciji s unosom proteina životinjskog porijekla (meso, mliječni proizvodi) dok je u studijama na muškarcima isto utvrđeno i za biljne proteine što učvršćuje pretpostavku o povezanosti proteina i anovulacije u sklopu PCOS. (77)

Evaluacija utjecaja proteina na ovarijsku rezervu nije utvrdila povezanost za ukupni unos proteina, ali odvojenim promatranjem proteina iz različitih izvora, korelacija je utvrđena za povećan unos proteina iz mliječnih proizvoda. Parametar kojim je mjerena ovarijska rezerva – broj antralnih folikula (AFC) bio je 14% niži kod žena s najvećim unosom proteina iz mliječnih proizvoda (>5% energetske unosa) u usporedbi s onima čiji je unos bio najmanji. (78)

Negativan utjecaj povećane konzumacije proteina životinjskog porijekla zabilježen je i kod stopa trudnoće, implantacije i embrionalnog razvoja. Pretpostavljeni mehanizam je štetno djelovanje razgradnih produkata metabolizma aminokiselina (AGEs) na razini tkiva i stanica. (79)

Međutim, novija su istraživanja otkrila da se negativan utjecaj ne može generalizirati na sve proteine životinjskog porijekla. Naime, povećana konzumacija ribe u perikonceptijskom razdoblju, što uključuje unos ribljih proteina i masti, povezana je s povećanjem vjerojatnosti uspješne formacije blastociste što doprinosi skraćanju vremena potrebnog za ostvarenje trudnoće i većoj vjerojatnosti uspješnosti postupaka MPO koji rezultiraju živorođenjem djeteta. Ovaj nalaz u skladu je sa sve češćim isticanjem važnosti ribe za poboljšanje plodnosti uslijed njezinog veoma povoljnog sastava proteina i masnoća. Slično tome, čak je i za obrađeno crveno meso utvrđeno da povećava reproduktivni uspjeh ako se njegov unos modulira kao kategorička varijabla. (80)

Dosadašnja istraživanja nisu pružila dovoljno čvrstih dokaza o utjecaju proteina na plodnost žene koji bi omogućili razvoj terapijskog pristupa. Problem provođenja istraživanja leži u

činjenici da je teško promatrati izoliran utjecaj proteina iz neke hrane, a dodatni faktor zabune čine okolišni kontaminanti u hrani poput pesticida, steroidnih hormona, faktora rasta i drugih hormonalno disruptivnih kemikalija koji po apsorpciji utječu na reproduktivne funkcije i uvjetuju sam ishod reprodukcije. (66) Zbog toga je u budućnosti potrebno razviti strategiju istraživanja koja će omogućiti objašnjenje mehanizama djelovanja proteina na plodnost zasebno od drugih tvari s ciljem korištenja u terapijskom pristupu za poboljšanje plodnosti žene.

## 5. ZAKLJUČAK

Očuvanje i poboljšanje plodnosti žene rastuće je medicinsko područje u kojem dolazi do preklapanja ginekologije, epidemiologije i nutricionizma. Prehrana je čimbenik ljudskog zdravlja kojemu se tek u kasnijem stadiju razvoja medicine krenula pridavati značajnija uloga. Primarna povezanost prehrane s raznim procesima koji utječu na plodnost otvorila je pitanje izravne povezanosti prehrane s plodnošću. Polazište prvih istraživanja bila je prehrana na makroskopskoj razini s postupnim raščlanjivanjem koje je omogućilo istraživanje utjecaja mikro i makronutrijenata na plodnost žene. Mikronutrijenti, iako potrebni u veoma malim količinama, imaju neizostavnu ulogu u perikonceptijskim procesima što omogućuje veliki potencijal izvanjskog djelovanja na plodnost. Zasad je sigurno potvrđeno da žene koje žele zanijeti moraju održavati razine mikronutrijenata u zadanim rasponima što se osigurava preporučenim dnevnim unosom putem prehrane ili suplementacije. Od budućih se istraživanja očekuju konkretne smjernice za definiranje terapije mikronutrijentima. Makronutrijenti najveći dio utjecaja na plodnost žene ostvaruju održavanjem homeostaze, tj. cjelovitog zdravlja. Pritom su važni porijeklo, kvaliteta, kvantiteta i omjeri unesenih makronutrijenata. Perikonceptijsko razdoblje u određenoj mjeri mijenja uobičajene potrebe organizma, stoga je veoma važno održavati cjelovitu i uravnoteženu prehranu s izvorom mikro i makronutrijenata koji će osigurati plodnost žene.



## **6. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Doroteji Pavan Jukić na pristupačnosti, srdačnosti, ohrabivanju i savjetima koje mi je udijelila pri izradi diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima i bratu koji su mi pružali bezuvjetnu podršku i ljubav tijekom cijelog života te omogućili da se ostvarim u željenom smjeru.

Zahvaljujem ostatku obitelji, kumovima i Nadici na potpori i lijepim riječima.

Zahvaljujem cimerici i prijateljima na razumijevanju i nezaboravnim uspomnama na studentske dane.

## 7. LITERATURA

1. Kirch W, editor. Total Fertility Rate (TFR)Total fertility rate (TFR). In: Encyclopedia of Public Health. Dordrecht: Springer Netherlands; 2008. p. 1401. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4020-5614-7\\_3532](https://doi.org/10.1007/978-1-4020-5614-7_3532)
2. Adamson GD, Mouzon J De, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization ( WHO ) revised glossary of ART. *Fertil Steril*. 2009;92(5):1520–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.009>
3. Šimunić V. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
4. Creanga AA, Tsui AO. FertilityFertility. In: Kirch W, editor. Encyclopedia of Public Health. Dordrecht: Springer Netherlands; 2008. p. 449–53. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4020-5614-7\\_1151](https://doi.org/10.1007/978-1-4020-5614-7_1151)
5. Fontana R, Torre S Della. The Deep Correlation between Energy Metabolism and Reproduction : A View on the Effects of Nutrition for Women Fertility. 2016;
6. Definitions of Health Terms: Nutrition: MedlinePlus. [cited 2021 Apr 22]. Available from: <https://medlineplus.gov/definitions/nutritiondefinitions.html>
7. Bender DV, Krstev S. Makronutrijenti i mikronutrijenti u prehrani čovjeka. *Medicus*. 2008;17(1):19–25.
8. Sataloff RT, Johns MM, Kost KM. *Williams Gynecology*.
9. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod*. 2005 May 1;20(5):1144–7. Available from: <https://doi.org/10.1093/humrep/deh870>
10. Steegers-theunissen PM, Twigt J, Pestinger V, Sinclair KD. The periconceptional period , reproduction and long-term health of offspring : the importance of one-carbon metabolism. 2013;19(6):640–55.
11. Cetin I, Berti C, Calabrese S. Role of micronutrients in the periconceptional period. 2010;16(1):80–95.

12. Czeizel AE. The effect of preconceptional multivitamin supplementation on fertility Sperm aneuploidy View project Foundation for the Community Control of Hereditary Diseases. Article in International Journal for Vitamin and Nutrition Research. 1996 [cited 2021 Jun 14]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/14502863>
13. Westphal LM, Polan ML, Trant AS, Mooney SB. A Nutritional Supplement for Improving Fertility in Women: A Pilot Study. *J Reprod Med Obstet Gynecol.* 2004;49(4):289–93.
14. Schaefer E, Nock D. The Impact of Preconceptional Multiple-Micronutrient Supplementation on Female Fertility. *Clin Med Insights Women’s Heal.* 2019 Jan [cited 2021 Jun 14];12:1179562X1984386. Available from: </pmc/articles/PMC6480978/>
15. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements Dietary Reference Intakes DRI. [cited 2021 May 5]. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/11537.html>
16. Types of B vitamins: Functions, sources, and deficiencies. [cited 2021 Jun 15]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/325292>
17. Chavarro JE, Sc D, Rich-edwards JW, Sc D. Use of multivitamins , intake of B vitamins , and risk of ovulatory infertility. 2008;89(3).
18. Sataloff RT, Johns MM, Kost KM. Handbook of Nutrition.
19. Folate - Health Professional Fact Sheet. [cited 2021 Apr 22]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/#en2>
20. Laanpere M, Altmäe S, Stavreus-Evers A, Nilsson TK, Yngve A, Salumets A. Folate-mediated one-carbon metabolism and its effect on female fertility and pregnancy viability. *Nutr Rev.* 2010;68(2):99–113.
21. McNulty H, Ward M, Hoey L, Hughes CF, Pentieva K. Addressing optimal folate and related B-vitamin status through the lifecycle: Health impacts and challenges. In: *Proceedings of the Nutrition Society.* Cambridge University Press; 2019 [cited 2021 Jun 14]. p. 449–62. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0029665119000661>

22. Thaler CJ. Folate metabolism and human reproduction. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014;74(9):845–51.
23. Gaskins AJ, Chiu Y-H, Williams PL, Ford JB, Toth TL, Hauser R, et al. Association between serum folate and vitamin B-12 and outcomes of assisted reproductive technologies 1. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/102/4/943/4564653>
24. Lui Yovich J, Xu J, Johan Bungum L, Abbara A, Vuong LN, A Ho VN, et al. Follicle size on Day of Trigger Most likely to Yield a Mature Oocyte. 2018;9:25. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
25. Michels KA, Wactawski-Wende J, Mills JL, Schliep KC, Gaskins AJ, Yeung EH, et al. Folate, homocysteine and the ovarian cycle among healthy regularly menstruating women. *Hum Reprod.* 2017;32(8):1743–50.
26. Boxmeer JC, Brouns RM, Sc M, Lindemans J, Ph D. Preconception folic acid treatment affects the microenvironment of the maturing oocyte in humans. 2008;89(6).
27. Thaler CJ, Budiman H, Ruebsamen H, Nagel D, Lohse P. Effects of the Common 677C > T Mutation of the 5, 10-Methylenetetrahydrofolate Reductase ( MTHFR ) Gene on Ovarian Responsiveness to Recombinant Follicle-Stimulating Hormone. 2006;55:251–8.
28. Pavlik R, Hecht S, Ochsenk R, Noss U, Lohse P, Thaler CJ. Divergent effects of the 677C > T mutation of the gene on ovarian responsiveness and anti-Müllerian hormone concentrations. 2011;95(0015):2257–62.
29. Hasbargen U, Lohse P. The number of dichorionic twin pregnancies is reduced by the common MTHFR 677C→T mutation. Vol. 15, *Human Reproduction*. 2000.
30. Vitamin B12 - Health Professional Fact Sheet. [cited 2021 May 5]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/#h4>
31. MUDR A, DVORAK B. Vitamin B12. *Cas Lek Cesk.* 1950;89(17):485–7.
32. Bito T, Matsunaga Y, Yabuta Y, Kawano T, Watanabe F. Vitamin B 12 deficiency in *Caenorhabditis elegans* results in loss of fertility , extended life cycle , and reduced lifespan. 2013;3:112–7.

33. Vitamin B6 - Health Professional Fact Sheet. [cited 2021 May 10]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB6-HealthProfessional/>
34. McNulty H, Ward M, Hoey L, Hughes CF, Pentieva K. Addressing optimal folate and related B-vitamin status through the lifecycle: Health impacts and challenges. In: Proceedings of the Nutrition Society. Cambridge University Press; 2019 [cited 2021 May 31]. p. 449–62. Available from: <https://www.cambridge.org/core/terms>.<https://doi.org/10.1017/S0029665119000661>Downloaded from <https://www.cambridge.org/core>.
35. Zyriax DGB, Buhling KJ. The effect of micronutrient supplements on female fertility : a systematic review. 2012;1463–71.
36. Vitamin C - Health Professional Fact Sheet. [cited 2021 May 23]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional/>
37. Luck MR, Jeyaseelan I, Scholes RA. MINIREVIEW Ascorbic Acid and Fertility '. 1995;266:262–6.
38. Murray AA, Molinek MD, Baker SJ, Kojima FN, Smith MF, Hillier SG, et al. Role of ascorbic acid in promoting follicle integrity and survival in intact mouse ovarian follicles in vitro. Reproduction. 2001 Jan 1 [cited 2021 May 24];121(1):89–96. Available from: <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/121/1/89.xml>
39. Ascorbic acid and infertility treatment - PubMed. [cited 2021 May 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12884545/>
40. Vitamin A - Health Professional Fact Sheet. [cited 2021 May 21]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional/>
41. Kalampokas T, Shetty A, Maheswari A. Vitamin A Deficiency and Female Fertility Problems: A Case Report and Mini Review of the Literature. 2014;
42. Kawai T, Yanaka N, Richards JAS, Shimada M. De novo-synthesized retinoic acid in ovarian antral follicles enhances fsh-mediated ovarian follicular cell differentiation and female fertility. Endocrinology. 2016 May 1 [cited 2021 May 22];157(5):2160–72. Available from: [/pmc/articles/PMC4870881/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2684870881/)

43. Clagett-Dame M, Knutson D. Vitamin a in reproduction and development. Vol. 3, *Nutrients*. MDPI AG; 2011 [cited 2021 May 22]. p. 385–428. Available from: [/pmc/articles/PMC3257687/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2257687/)
44. Underwood BA. Maternal vitamin A status and its importance in infancy and early childhood. In: *American Journal of Clinical Nutrition*. American Society for Nutrition; 1994.
45. Pilz S, Zittermann A, Obeid R, Hahn A, Pludowski P, Trummer C, et al. The role of vitamin D in fertility and during pregnancy and lactation: A review of clinical data. Vol. 15, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI AG; 2018 [cited 2021 May 11]. p. 2241. Available from: [/pmc/articles/PMC6210343/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3010343/)
46. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Mechanisms in endocrinology - Vitamin D and fertility: A systematic review. Vol. 166, *European Journal of Endocrinology*. BioScientifica; 2012 [cited 2021 May 11]. p. 765–78. Available from: [www.eje-online.org](http://www.eje-online.org)
47. Irani M, Merhi Z, D M. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction : a systematic review. *Fertil Steril*. (4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.04.046>
48. Muscogiuri G, Altieri B, de Angelis C, Palomba S, Pivonello R, Colao A, et al. Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D. Vol. 18, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. Springer New York LLC; 2017. p. 273–83.
49. Skowrońska P, Pastuszek E, Kuczyński W, Jaszczół M, Kuć P, Jakiel G, et al. The role of vitamin D in reproductive dysfunction in women – a systematic review. *Ann Agric Environ Med*. 2016;23(4):671–6.
50. Iron - Health Professional Fact Sheet. [cited 2021 May 31]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iron-HealthProfessional/>
51. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Iron intake and risk of ovulatory infertility. *Obstet Gynecol*. 2006 Nov;108(5):1145–52.

52. Ceko MJ, O’Leary S, Harris HH, Hummitzsch K, Rodgers RJ. Trace elements in ovaries: Measurement and physiology. Vol. 94, *Biology of Reproduction*. Society for the Study of Reproduction; 2016 [cited 2021 May 31]. p. 86–7. Available from: <http://www.biolreprod.org>
53. Skalnaya MG, Tinkov AA, Lobanova YN, Chang JS, Skalny A V. Serum levels of copper, iron, and manganese in women with pregnancy, miscarriage, and primary infertility. *J Trace Elem Med Biol*. 2019 Dec 1;56:124–30.
54. Copper - Health Professional Fact Sheet. [cited 2021 May 31]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Copper-HealthProfessional/>
55. Grieger JA, Grzeskowiak LE, Wilson RL, Bianco-Miotto T, Leemaqz SY, Jankovic-Karasoulos T, et al. Maternal selenium, copper and zinc concentrations in early pregnancy, and the association with fertility. *Nutrients*. 2019 Jul 1 [cited 2021 May 26];11(7). Available from: </pmc/articles/PMC6683068/>
56. Zinc - Health Professional Fact Sheet. [cited 2021 May 27]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/>
57. Bedwal RS, Bahuguna A. Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experientia*. 1994;50(7):626–40.
58. Selenium - Health Professional Fact Sheet. [cited 2021 May 26]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/#en6>
59. Iodine - Health Professional Fact Sheet. [cited 2021 Jun 4]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iodine-HealthProfessional/>
60. Mills JL, Buck Louis GM, Kannan K, Weck J, Wan Y, Maisog J, et al. Delayed conception in women with low-urinary iodine concentrations: A population-based prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2018 Mar 1 [cited 2021 Jun 4];33(3):426–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29340704/>
61. Mills JL, Mehnaz A, Louis GMB, Kannan K, Weck J, Wan Y, et al. Pregnancy loss and iodine status: The LIFE prospective cohort study. *Nutrients*. 2019 Mar 1 [cited 2021 Jun 4];11(3):534. Available from: [www.mdpi.com/journal/nutrients](http://www.mdpi.com/journal/nutrients)

62. Mathews DM, Johnson NP, Sim RG, O'Sullivan S, Peart JM, Hofman PL. Iodine and fertility: Do we know enough? *Hum Reprod.* 2021 Feb 1 [cited 2021 Jun 4];36(2):265–74. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/36/2/265/6025913>
63. Buhling KJ, Grajecki D. The effect of micronutrient supplements on female fertility. Vol. 25, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 2013 [cited 2021 May 26]. p. 173–80. Available from: [https://journals.lww.com/co-obgyn/Fulltext/2013/06000/The\\_effect\\_of\\_micronutrient\\_supplements\\_on\\_female.3.aspx](https://journals.lww.com/co-obgyn/Fulltext/2013/06000/The_effect_of_micronutrient_supplements_on_female.3.aspx)
64. WHO EMRO | Macronutrients | Health topics. [cited 2021 Jun 11]. Available from: <http://www.emro.who.int/health-topics/macronutrients/index.html>
65. Slavin J, Carlson J. Carbohydrates. Vol. 5, *Advances in Nutrition.* American Society for Nutrition; 2014 [cited 2021 Jun 14]. p. 760–1. Available from: </pmc/articles/PMC4224210/>
66. Chiu Y, Sc D, Chavarro JE, Souter I, D M. Diet and female fertility : doctor , what should I eat ? *Fertil Steril.* 2018;110(4):560–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.027>
67. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *Eur J Clin Nutr.* 2009 Sep 19 [cited 2021 Jun 15];63(1):78–86. Available from: [www.nature.com/ejcn](http://www.nature.com/ejcn)
68. Chavarro JE. Carbohydrates and fertility: Just the tip of the (fertility) iceberg. Vol. 112, *American Journal of Clinical Nutrition.* Oxford University Press; 2020 [cited 2021 Jun 15]. p. 1–2. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcn/>
69. Gaskins AJ, Chiu YH, Williams PL, Keller MG, Toth TL, Hauser R, et al. Maternal whole grain intake and outcomes of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2016;105(6):1503-1510.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.015>
70. Ahmed S, Ahmed O. *Biochemistry, Lipids.* StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [cited 2021 Jun 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30247827>



71. Food Fact Sheet: Fat facts. [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://www.bda.uk.com/resourceDetail/printPdf/?resource=fat>
72. Mumford SL, Chavarro JE, Zhang C, Perkins NJ, Sjaarda LA, Pollack AZ, et al. Dietary fat intake and reproductive hormone concentrations and ovulation in regularly menstruating women. *Am J Clin Nutr*. 2016 Mar 1 [cited 2021 Jun 21];103(3):868–77. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/103/3/868/4629870>
73. Saldeen P, Saldeen T. Women and omega-3 fatty acids. Vol. 59, *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2004. p. 722–30.
74. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jan 1 [cited 2021 Jun 21];85(1):231–7. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/85/1/231/4649371>
75. NIH study links high cholesterol levels to lower fertility | National Institutes of Health (NIH). [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-study-links-high-cholesterol-levels-lower-fertility>
76. Wu G. Dietary protein intake and human health. Vol. 7, *Food and Function*. Royal Society of Chemistry; 2016 [cited 2021 Jun 11]. p. 1251–65. Available from: [www.rsc.org/foodfunction](http://www.rsc.org/foodfunction)
77. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Protein intake and ovulatory infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 [cited 2021 Jun 11];198(2):210.e1-210.e7. Available from: [/pmc/articles/PMC3066040/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/198/2/210.e1-210.e7/)
78. Souter I, Chiu YH, Batsis M, Afeiche MC, Williams PL, Hauser R, et al. The association of protein intake (amount and type) with ovarian antral follicle counts among infertile women: results from the EARTH prospective study cohort. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2017 Sep 1 [cited 2021 Jun 11];124(10):1547–55. Available from: [www.bjog.org](http://www.bjog.org)
79. Braga DPAF, Halpern G, Setti AS, Figueira RCS, Iaconelli A, Borges E. The impact of food intake and social habits on embryo quality and the likelihood of blastocyst formation. *Reprod Biomed Online*. 2015 Jul 1;31(1):30–8.

80. Nassan FL, Chiu YH, Vanegas JC, Gaskins AJ, Williams PL, Ford JB, et al. Intake of protein-rich foods in relation to outcomes of infertility treatment with assisted reproductive technologies. *Am J Clin Nutr*. 2018 Nov 1 [cited 2021 Jun 11];108(5):1104–12. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/108/5/1104/5201596>

## 8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 7. siječnja 1997. godine u Varaždinu. Završila sam osnovnu školu i osnovnu glazbenu školu u Lepoglavi, a potom i opću gimnaziju u Ivancu s odličnim uspjehom gdje sam proglašena učenicom generacije. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja sudjelovala sam na županijskim natjecanjima iz matematike, geografije i biologije te državnim natjecanjima iz hrvatskog jezika. Volontirala sam u Nezavisnoj udruzi mladih Lepoglava i u Caritasovom domu za stare i nemoćne osobe „Sv. Ivan Krstitelj“ u Ivancu.

Godine 2015. upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Dobitnica sam Dekanove nagrade za najbolju studenticu u ak. god. 2018./2019. Tijekom studija bila sam demonstratorica na Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju (2016.– 2018.), na Katedri za fiziologiju i imunologiju (2017. – 2019.) te na kolegiju Klinička propedeutika u sklopu Katedre za internu medicinu (2019. – 2020.).

U akademskoj godini 2018./2019 bila sam aktivni član Studentske sekcije za kardiologiju. Od 2016. godine dio sam udruge CroMSIC (Croatian Medical Student's International Committee) u sklopu koje sam volontirala na brojnim javnozdravstvenim projektima, između ostalog i na projektu *Pogled u sebe – promicanje mentalnog zdravlja mladih* što mi je priskrbilo Rektorovu nagradu u akademskoj godini 2018./2019. Akademске godine 2019./2020. obnašala sam dužnost asistentice za organizaciju i „capacity building“.

Sudjelovala sam na 2 Erasmus plus projekta, 2017. u Italiji i 2018. u Nizozemskoj. Aktivno sam sudjelovala na ZIMS-u 2018. (Zagreb International Medical Summit) s prikazom slučaja „Never too early for PTLD“. U kolovozu 2019. odrađivala sam ljetnu praksu na odjelu radiologije u Sveučilišnoj bolnici „Hospital de Santa Maria“ Lisabon, Portugal.

Od 4. do 6. godine studija radila sam kao asistent pri učenju za djecu u osnovnoj i srednjoj školi, a na 6. sam se godini bavila i mjerenjima vitaminsko-mineralnog statusa te promocijama suplemenata prehrani u ljekarnama.

Govorim engleski i njemački jezik za koji posjedujem i službenu diplomu DSD C1 (Deutsches Sprachdiplom). Služim se španjolskim i francuskim jezikom.

U slobodno vrijeme treniram zumbu i idem na pub kvizove.