

Utjecaj debljine na žensku neplodnost

Klobučar, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:398518>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

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



Sveučilište u Zagrebu

Medicinski fakultet

Ana Klobučar

UTJECAJ DEBLJINE NA ŽENSKU NEPLODNOST

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, na 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 2022./2023.

Popis i objašnjenje kratica

AgRP – agouti-povezani peptid

Ca²⁺ - kalcij

CC – klomifen citrat

CoQ-10 – koenzim Q-10

CRP – C-reaktivni protein

DIO – pretilost uzrokovana prehranom

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

ER – endoplazmatski retikulum

FSH – folikulostimulirajući hormon

GABA – gama-aminomaslačna kiselina

HPO – hipotalamičko-hipofizno-ovarijska os

ICSI – intracitoplazmatska injekcija spermija

IGF -1 – faktor rasta nalik inzulinu 1

IGFBP – protein koji veže IGF

IGF-1R – receptor IGF-1-a

IL-6 – interleukin 6

ITM – indeks tjelesne mase

IVF – in vitro oplodnja

kcal – kilokalorija

LDL – lipoprotein niske gustoće

LH – luteinizirajući hormon

LIF – čimbenik inhibicije leukemije

MPO – medicinski potpomognuta oplodnja

NK stanice – prirodno-ubilačke stanice

NO – dušikov oksid

NPY – neuropeptid Y

OGTT – oralni test tolerancije glukoze

OHSS – sindrom hiperstimulacije jajnika

PACAP - polipeptidni hipofizni aktivator adenilat ciklaze

PCOS – sindrom policističnih jajnika

PI3K – fosfatidilinozitol 3-kinaza

PMV – ventralna premamilarna jezgra

ROS – reaktivni kisikovi oblici

SHBG – globulin koji veže spolne hormone

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TLR – receptor nalik na Toll

TNF α – faktor tumorske nekroze α

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
2. Neplodnost.....	1
2.1. Definicije i pojmovi.....	1
2.2. Epidemiologija neplodnosti.....	2
2.3. Etiologija neplodnosti.....	2
3. Debljina.....	3
3.1. Definicija prekomjerne tjelesne mase i debljine.....	3
3.2. Epidemiologija debljine.....	3
3.3. Etiologija debljine.....	4
4. Utjecaj debljine na žensku neplodnost.....	6
4.1. Klinički utjecaj.....	6
4.2. Hormonski disbalans.....	7
4.2.1. Utjecaj na hipotalamičko-hipofizno-ovarijsku os.....	7
4.2.2. Inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija.....	7
4.3. Sindrom policističnih jajnika.....	8
4.4. Kronična upala niske aktivnosti i oksidativni stres.....	10
4.4.1. Adipokini.....	10
4.4.2. Imunološke stanice masnog tkiva.....	13
4.4.3. Oksidativni stres.....	14
4.4.4. Stres endoplazmatskog retikuluma.....	15
4.5. Utjecaj debljine na jajnu stanicu i jajnik.....	15
4.6. Utjecaj debljine na zametak.....	18
4.7. Utjecaj debljine na endometrij.....	20
4.8. Utjecaj debljine na ishod postupaka medicinski potpomognute oplodnje.....	22
4.9. Utjecaj debljine na trudnoću i dijete.....	23
5. Intervencije koje bi mogle poboljšati plodnost u pacijentica s debljinom.....	26
5.1. Redukcija tjelesne mase.....	27
5.1.1. Prehrana.....	32
5.1.2. Fizička aktivnost.....	34

5.1.3. Lijekovi za smanjenje tjelesne mase	34
5.1.4. Barijatrijska kirurgija.....	36
5.2. Farmakološke mogućnosti liječenja neplodnosti	37
6. Zaključak.....	38
7. Zahvale.....	40
8. Literatura.....	41
9. Životopis	57

Sažetak

Utjecaj debljine na žensku neplodnost

Ana Klobučar

Neplodnost jest nemogućnost ostvarivanja kliničke trudnoće nakon 12 ili više mjeseci redovitih nezaštićenih spolnih odnosa para reproduktivne dobi. Debljina ili pretilost je kronična metabolička bolest karakterizirana prekomjernim nakupljanjem masnog tkiva u organizmu. Brojna istraživanja su dosad pokazala da debljina potencijalno negativno utječe na plodnost žena. Rizik neplodnosti veći je 2.7 puta u žena koje boluju od debljine, a rizik pobačaja veći je za 25 – 37 % u odnosu na žene normalne tjelesne mase. Debljina žena se povezuje s disfunkcijom ovulacije, smanjenim odgovorom jajnika na indukciju ovulacije i niže stope živorođene djece nakon medicinski potpomognute oplodnje. Predloženi mehanizmi kojima debljina utječe na plodnost žena su hormonalni disbalans s učinkom na hipotalamičko-hipofizno-ovarijsku os pomoću inzulinske rezistencije povezane s hiperinzulinemijom i hiperandrogenemijom. Čini se da stanje kronične upale niske aktivnosti koje je povezano s oksidativnim i endoplazmatskim stresom, poremećajem lučenja adipokina i imunološkim stanicama masnog tkiva igra važnu ulogu. Izolirani utjecaji nabrojanih mehanizama na endometrij, jajnu stanicu i zametke pogoršavaju reproduktivne ishode. U kontekstu utjecaja debljine na neplodnost vrlo je važna uloga sindroma policističnih jajnika koji se često isprepliće i javlja zajedno s debljinom, a zajedno imaju sinergistički negativan utjecaj na plodnost. Intervencije koje se mogu primijeniti za poboljšanje plodnosti u pretilih žena su raznolike, a naglasak je dosad bio na potrebi za smanjenjem tjelesne mase promjenom životnog stila u vidu prehranbenih navika i fizičke aktivnosti. Novija istraživanja ukazala su na upitan učinak smanjenja tjelesne mase u razdoblju prije začeća na stopu živorođene djece. Budući da je stopa živorođenčadi presudan, ali ne jedini pokazatelj plodnosti, ipak treba nastojati postići smanjenje tjelesne mase u pretilih pacijentica. Smanjenje tjelesne mase vjerojatno povećava stopu spontanog začeća pretilih žena i potencijalno utječe na komplikacije hipertenzije u trudnoći i prijevremeni porod. Promjena životnog stila prva je terapijska intervencija, a slijedi farmakološka terapija lijekovima za smanjenje tjelesne mase. Barijatrijskom kirurgijom postiže se najveće smanjenje tjelesne mase, ali se preporuča čekati godinu dana postoperativno do ostvarivanja trudnoće.

Ključne riječi: debljina, indeks tjelesne mase, sindrom policističnih jajnika, tehnike potpomognute oplodnje, ženska neplodnost

Summary

The influence of obesity on female infertility

Ana Klobučar

Infertility is the inability to achieve a clinical pregnancy after 12 or more months of regular unprotected intercourse by a couple of reproductive age. Obesity is a chronic metabolic disease characterized by excessive accumulation of fat tissue in the body. Numerous studies have shown so far that obesity has a potentially negative effect on female fertility. The risk of infertility is 2.7 times higher in women suffering from obesity, and the risk of miscarriage is higher by 25-37% compared to women of normal body weight. Obesity in women is associated with ovulatory dysfunction, decreased ovarian response to ovulation induction, and lower live birth rates after medically assisted reproduction. The proposed mechanisms by which obesity affects female fertility are hormonal imbalance with an effect on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis through insulin resistance associated with hyperinsulinemia and hyperandrogenemia. A state of chronic low activity inflammation associated with oxidative and endoplasmic stress, adipokine secretion disorder, and adipose tissue immune cells appears to play an important role. The isolated effects of the listed mechanisms on the endometrium, ovum and embryos worsen reproductive outcomes. In the context of the influence of obesity on infertility, the role of polycystic ovary syndrome is very important, as it is often intertwined and appears together with obesity, and together they have a synergistic negative impact on fertility. Interventions that can be applied to improve fertility in obese women are diverse, and so far the emphasis has been on the need to reduce body weight by changing lifestyle in the form of diet and physical activity. More recent studies have pointed to the questionable effect of reducing body weight in the period before conception on the rate of live births. Since the rate of live births is a decisive, but not the only, indicator of fertility, we should still strive to achieve a reduction in body weight in obese patients. Weight loss likely increases spontaneous conception rates in obese women and potentially affects complications of hypertension in pregnancy and preterm birth. Changing the lifestyle is the first therapeutic intervention, followed by pharmacological therapy with drugs to reduce body weight. Bariatric surgery achieves the greatest reduction in body weight, but it is recommended to wait a year postoperatively before becoming pregnant.

Keywords: assisted reproductive technology, body mass index, female infertility, obesity, polycystic ovary syndrome

1. Uvod

Neplodnost zahvaća milijune ljudi i uvelike utječe na kvalitetu njihova života. (1) Radi se o rastućem problemu kojem nije posvećeno dovoljno pažnje. Problem neplodnosti treba sagledati iz više aspekata jer osim medicinskog i psihološkog utjecaja na pojedinca, ostavlja značajan demografski i ekonomski trag na cijelu zajednicu. Prevencija neplodnosti, stoga, mora postati i biti imperativ suvremene medicine. U današnjem svijetu nije neuobičajeno da se parovi sve kasnije odlučuju na ostvarivanje potomstva, a rastuća dob žena jedan je od najmoćnijih negativnih prediktivnih faktora plodnosti (1). Navedeni uzrok jedan je od mnogih uzroka neplodnosti vezanih uz životni stil i okoliš za koje se smatra da imaju sve veću ulogu. Nekim uzrocima smanjene plodnosti i neplodnosti medicina je uspješno doskočila, ali budući da se radi o vrlo složenom procesu na koji utječu brojni faktori, u toku su brojna istraživanja kako bi se bolje razumjelo što sve i na koji način može utjecati na plodnost. Utjecaj debljine na žensku neplodnost tema je koja privlači pažnju već neko vrijeme, no i dalje nisu poznati ni potpuno razjašnjeni svi mehanizmi kako prekomjerna tjelesna masa utječe na plodnost žena. U kliničkoj praksi već je neko vrijeme zamijećen potencijalni utjecaj debljine na smanjenu plodnost žena kao i manje uspješan ishod liječenja prekomjerne mase prilikom postupaka medicinski potpomognute oplodnje. (2) Budući da debljina također predstavlja brzorastući trend diljem svijeta, zajedno s neplodnošću moglo bi se reći da se radi o sukobu titana, odnosno suočavanju čovjeka s dvjema pandemijama koje mogu imati katastrofalne posljedice ako se ne krene djelovati na postojeće trendove. (3) Stoga, od velike je važnosti utvrditi utjecaj koji debljina ima na plodnost žena kako bi se moglo unaprijediti djelovanje u sklopu prevencije neplodnosti i smanjene plodnosti kao i poboljšati ishode medicinski potpomognute oplodnje.

2. Neplodnost

2.1. Definicije i pojmovi

Nemogućnost ostvarivanja kliničke trudnoće nakon 12 ili više mjeseci redovitih nezaštićenih spolnih odnosa para reproduktivne dobi – dobro je poznata definicija neplodnosti Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). (4) SZO je neplodnost proglasila bolešću 2009. godine te je tada uvrštena u Međunarodnu klasifikaciju bolesti. Nužno je naglasiti da redovitost spolnih odnosa podrazumijeva odnose 2-3 puta na tjedan s početkom ubrzo nakon kraja posljednje menstruacije. Pojmovi i nazivlje vezano s plodnošću odnosno neplodnošću

razlikuju se od onih korištenih u anglosaksonskoj literaturi pa to može dovesti do nesporazuma ili krivog tumačenja. U hrvatskom jeziku, neplodnost je istoznačnica riječi sterilitet, dok pojam infertilitet označava stanje žene nesposobne za rađanje živa ili za život sposobna djeteta. U anglosaksonskoj literaturi koristi se pojam infertilitet za sterilitet u hrvatskom jeziku. (5) Sterilitet može biti primarni i sekundarni. Primarni sterilitet se odnosi na ženu kojoj nikad nije ustanovljena klinička trudnoća i ispunjava kriterije za sterilitet. Sekundarni sterilitet podrazumijeva žene koje nisu u mogućnosti ostvariti kliničku trudnoću, ali su nekad u prošlosti ostvarile kliničku trudnoću. Ista kategorizacija može se odnositi na muškarce ovisno o sudjelovanju u inicijaciji trudnoće. Subfertilitet pojam je koji se često koristi naizmjenično s neplodnošću, a označava stanje gdje će trudnoća nastupiti, ali nakon duljeg vremena nego što je to potrebno paru normalne plodnosti, odnosno označava svaki stupanj ili oblik umanjene plodnosti. Vrlo važan pojam koji također treba spomenuti jest fekundabilnost. Fekundabilnost se odnosi na mogućnost postizanja trudnoće u jednom menstrualnom ciklusu uz uvjet da se ne koriste kontracepcijske metode. Radi se o vrlo važnom statističkom pokazatelju za pacijenta i liječnika budući da omogućuje izravan uvid u uspješnost različitih metoda za postizanje trudnoće kao i individualan pristup. (6)

2.2. Epidemiologija neplodnosti

Neplodnost zahvaća više od 186 milijuna ljudi diljem svijeta, od kojih su većina stanovnici zemalja u razvoju. (1) Procjenjuje se da se otprilike jedan na svakih sedam parova reproduktivne dobi zapadnog svijeta suoči s neplodnošću tijekom života, dok taj broj u zemljama u razvoju doseže čak jedan na svaka četiri para. U nekim regijama svijeta, uključujući južnu Aziju, neke države sub-saharske Afrike, Bliskog Istoka, sjeverne Afrike, centralne i istočne Europe i istočne Azije stopa neplodnosti može doseći čak 30%. Muškarci se smatraju odgovornima za 20-30% slučajeva neplodnosti, ali doprinose 50% slučajeva sveukupno. Sumirano, procjenjuje se da neplodnost zahvaća 8-12% parova reproduktivne dobi diljem svijeta, imajući utjecaj na njihove obitelji i cijelu zajednicu. (1)

2.3. Etiologija neplodnosti

Uzroci neplodnosti su brojni, a ugrubo se mogu podijeliti na uzroke vezane uz ženski reproduktivni sustav, muški reproduktivni sustav te idiopatske. Uzroci ženske neplodnosti su raznoliki, a dijele se na poremećaje jajovoda, maternice, jajnika i poremećaje endokrinog sustava koji uzrokuju disbalans reproduktivnih hormona. U muškom reproduktivnom sustavu, neplodnost može biti uzrokovana opstrukcijom u reproduktivnom traktu, hormonalnim

abnormalnostima, nesposobnošću testisa da proizvode spermije te abnormalnom funkcijom i neadekvatnim motilitetom spermija. Životne navike poput pušenja, prekomjerne konzumacije alkohola i pretilosti mogu utjecati na plodnost, a zagađivači okoliša i toksini mogu biti izravno toksični za gamete i rezultirati njihovom lošom kvalitetom i smanjenim brojem. (4)

3. Debljina

3.1. Definicija prekomjerne tjelesne mase i debljine

”Debljina ili pretilost je kronična metabolička bolest karakterizirana prekomjernim nakupljanjem masnog tkiva u organizmu” (7). Za procjenu udjela tjelesne masti muškaraca i žena svake dobi najčešće je korišten indeks tjelesne mase (ITM). ITM je statistički indeks koji se dobiva dijeljenjem tjelesne mase osobe (u kilogramima) s kvadratom tjelesne visine osobe (u metrima). Osoba s ITM nižim ili jednakim 18.5 kg/m^2 smatra se pothranjenom, ITM u rasponu između 18.5 i 24.9 kg/m^2 kategorizira se kao normalna tjelesna masa, ITM u rasponu od 25 do 29.9 kg/m^2 spada u prekomjernu tjelesnu masu te ako ITM iznosi više od 30 kg/m^2 , osoba se smatra pretilom.(8) Unatoč tome što je primjena ITM zaista široka, od brojnih istraživanja do svakodnevne kliničke prakse, vjerodostojnost ITM-a kao pokazatelja udjela tjelesne masti ostaje kontroverzna. Problematičnim se pokazalo razlikovanje udjela tjelesne masti od mišićne mase, osobito u skupini onih s blago povišenim ITM-om, muškarcima te starijima. (9) Alternativni pokazatelji debljine koji se rjeđe koriste su opseg struka i omjer opsega struka i opsega kukova (WHR). Opseg struka u žena koji iznosi više od 80 cm smatra se indikatorom visceralnog nakupljanja masti. Centralna pretilost definirana je povećanom vrijednošću opsega struka ili povećanim WHR. (10)

3.2. Epidemiologija debljine

Nedavne statistike ukazuju da je incidencija prekomjerne tjelesne mase i pretilosti u porastu diljem svijeta. Porast se bilježi i u razvijenim zemljama kao i u zemljama u razvoju, ali prevalencija je viša u razvijenim zemljama. (3) Broj zahvaćenih doseže preko 2.1 bilijuna ljudi, što odgovara oko 30% svjetske populacije. Prevalencija osoba s prekomjernom tjelesnom masom i debljinom zajedno porasla je za 27.5% za odrasle te čak za 47.1% za djecu u razdoblju između 1980. i 2013. godine. (11) ”U Hrvatskoj je s prekomjernom tjelesnom masom i debljinom 57,4% osoba starijih od 18 godina, od čega prekomjernu tjelesnu masu ima 38,7% stanovnika Hrvatske, dok debljinu ima njih 18,7%. Stratifikacijom prema spolu utvrđeno je da prekomjernu tjelesnu masu i debljinu ima više muškaraca nego žena, njih 67,6% prema 48,2% žena, od čega prekomjernu tjelesnu masu ima 46,8% muškaraca i 31,4% žena, dok debljinu ima

20,8% muškaraca i 16,8% žena. Usporedbom podataka iz 2003. godine i onih iz 2015. godine vidljiva je stagnacija prevalencije osoba s prekomjernom tjelesnom masom i debljinom.” (12) Stručnjaci nisu optimistični glede redukcije epidemije debljine. Povijesni izvori upućuju da ljudi kontinuirano podižu svoj ITM tijekom posljednjih 300 godina. (13)

3.3. Etiologija debljine

Jedinstveni uzrok debljine je i dalje nepoznat, ali čini se da postoji kompleksna povezanost među biološkim, psihosocijalnim i bihevioralnim čimbenicima koji uključuju utjecaj gena, socioekonomski status kao i kulturološki utjecaj. Debljina se povezuje s mikroorganizmima, epigenetikom, visokom prosječnom dobi majke, manjkom sna, endokrinim disruptorima, farmakološkom jatrogenozom (debljanje uzrokovano lijekovima), intrauterinim i intergeneracijskim efektima (14). Iako su mnogi faktori uključeni u nastanak debljine, ipak se posebno važnom smatra neravnoteža unesenih i potrošenih kalorija. Kako se prehrana diljem svijeta mijenjala kroz godine, ljudi su postali sve skloniji unošenju hrane visoke energijske vrijednosti s velikim udjelom masti i šećera. Sedentarni način života doprinosi manjem trošenju energije te time povećava višak kalorija. Većina uzroka debljine su reverzibilni i mogu se spriječiti. Unatoč tome, ni jedna država dosad nije bila uspješna u zaustavljanju rasta ove epidemije. Dosad najbolje neinvazivne mjere uključuju prehrambene i bihevioralne promjene (15).

Jasno je da prekomjerno jedenje, hiperfagija, dovodi do porasta tjelesne mase. Organizam ugrubo funkcionira tako da održava homeostazu unosa i potrošnje kalorija. Mehanizam kojim se to odvija jest pomoću sensorimotornih stanica u mozgu i jetri koje reguliraju unos hrane tako da potiču konzumaciju hrane kada su energetske rezerve na izmaku. Inzulin igra važnu ulogu u regulaciji te ravnoteže. Izazov za organizam nije samo održavati tu ravnotežu u konstantnim okolnostima, već se prilagoditi i stanjima pojačanog rasta (poput puberteta) ili pak trudnoći koja je jedinstveno stanje jer se novi organizam razvija u postojećem. Tijekom prenatalnog razdoblja, stanice majke i ploda natječu se za kalorije i hranjive tvari. Kako bi se osiguralo preživljavanje majke i razvoj ploda, prenatalni hormonski milje mijenja kompetitivno okruženje putem metaboličkih promjena (npr. inzulinska rezistencija). Stoga, fiziološka inzulinska rezistencija javlja se prirodno kao rezultat povećanog lučenja hormona rasta tijekom puberteta i trudnoće, kako bi se organizam prilagodio novim zahtjevima, dok je patološka inzulinska rezistencija morbidno stanje izazvano neadekvatnom tjelesnom aktivnošću koje uzrokuje smanjenje metabolizma stanica skeletnih mišića, inzulinske osjetljivosti i glikogeneze

- skladištenja glukoze u krvi u obliku glikogena. (16) Iako trijada majka-posteljica-plod može podnijeti širok raspon promjena u unosu i potrošnji kalorija fizičkom aktivnošću, prekomjerna ili neadekvatna majčina fizička aktivnost može izazvati osiromašeno ili pretjerano energetske bogato intrauterino okruženje, koje nepovratno mijenja prenatalni i postnatalni razvoj te kasnije zdravstvene ishode potomstva. Osim majčina ponašanja u vidu fizičke aktivnosti, majčini metabolički fenotipovi i njezino vanjsko okruženje (npr. dostupnost hrane) mogu također neravnomjerno utjecati na natjecateljski milje, što dovodi do nepovratnih promjena u prenatalnom i postnatalnom razvoju. Rezultat toga može biti intrauterino zaostajanje u rastu, do kojeg dolazi kada majčin organizam ne može u obliku unosa i uz postojeće masnog tkivo osigurati dovoljnu količinu energije za svoje i fetalne stanice te može dovesti do rođenja djeteta malog za dob. Druga krajnost jest kada je intrauterini okoliš pretjerano bogat energentima pa dolazi do rođenja djeteta velikog za dob i dječje pretilosti. Već je naglašena uloga fizičke aktivnosti u održavanju inzulinske osjetljivosti i kontroli metabolizma. Uz postojeću patološku inzulinsku rezistenciju, izazvanu nedovoljnom fizičkom aktivnošću, fiziološka inzulinska rezistencija trudnoće može eksponencijalno povećati majčin unos kalorija, istovremeno smanjujući prednosti majčinih skeletnih mišićnih stanica u natjecanju za hranjive tvari nad stanicama ploda. Ovo 'pretjerano hranjenje' uzrokuje disproporcionalan rast beta-stanica gušterače ploda i masnih stanica kod novorođenčadi prevelike za dob, u kombinaciji s disfunkcionalnim razvojem stanica skeletnog mišićja. Veća populacija masnih stanica koja djeluje zajedno s kroničnom hiperinzulinemijom eksponencijalno povećava broj kalorija uhvaćenih, pohranjenih i zadržanih u masnim stanicama nakon svakog obroka. Time se smanjuje efektivni kalorijski unos obroka, uzrokujući prekomjernu konzumaciju i povećanje tjelesne i mase masnog tkiva potomka. Posljedično, to dovodi do "učinka majke", negenetskog načina nasljeđivanja, pa će se potomci fizički neaktivnih, pretilih majki "manje kretati, više skladištiti i više jesti" tijekom svog života. Time započinje začarani krug u kojem majka narušenog metaboličkog fenotipa dobije kći koja također razvija narušen metabolički fenotip i može ga prenijeti na svoje potomke, od kojih ga ženska djeca mogu nastaviti prenositi kroz generacije. Ova teorija nasljeđa metaboličkih fenotipova može razjasniti veći dio porasta pretilosti i dijabetesa melitusa tip 2 u posljednjih 50-ak godina kod ljudi i drugih sisavaca, što se poklapa s činjenicom da se od 1950.-ih godina bilježi značajan pad razine fizičke aktivnosti.

(16)

4. Utjecaj debljine na žensku neplodnost

Već dugo je znano da postoje brojni evolucijski mehanizmi koji reguliraju međuodnos okolišnih, prehrambenih i hormonalnih faktora. Svrha toga jest osigurati sposobnost razmnožavanja u okolišno i nutritivno povoljnim uvjetima kako bi se održala vrsta, a spriječiti ju u slučaju nedostatka hrane i povoljnih uvjeta. Iako navedeni mehanizmi mogu biti svrhoviti u situacijama nestašice, treba imati na umu strelovit porast debljine u svijetu pa uska sveza između energetskog metabolizma i plodnosti može predstavljati probleme i izazove.

4.1. Klinički utjecaj

Brojna istraživanja su dosad pokazala da debljina, definirana $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$, može negativno utjecati na plodnost žena. Rizik neplodnosti veći je 2.7 puta u žena koje boluju od debljine, a rizik pobačaja veći je za 25 – 37 % u odnosu na žene normalne tjelesne mase. (17,18) Važan faktor jest i raspodjela prekomjerne tjelesne masti jer se pokazalo da centralni adipozitet ima negativan učinak na fekundabilnost. Dokazano je da je vrijeme potrebno za postizanje spontane trudnoće dulje u pretilih žena. (19) Vjerojatnost trudnoće smanjena je za 5% po jedinici ITM-a iznad 29 kg/m^2 (20). Debljina žena se povezuje s disfunkcijom ovulacije, smanjenim odgovorom jajnika na indukciju ovulacije i niže stope živorođene djece nakon medicinski potpomognute oplodnje. (2) Istraživanje koje je pratilo učinak debljine na fekundabilnost pokazalo je da porast WHR za 0.1 dovodi do 30% manje vjerojatnosti začeća po menstrualnom ciklusu što jasno ukazuje na poražavajući učinak koji debljina može imati na plodnost. (10) Zbog veze između višeg ITM-a i neplodnosti, mnoge žene s prekomjernom tjelesnom težinom i pretiilošću moraju se podvrgnuti liječenju metodama medicinski potpomognute oplodnje (MPO) (21). Razmatra se imaju li pretile žene lošiji odgovor na postupke liječenja neplodnosti. Pretpostavlja se da su pretilim pacijenticama potrebne veće doze gonadotropina, da imaju slabiji odgovor na stimulaciju jajnika, veće stope otkazivanja, manji broj dobivenih jajnih stanica, lošiju kvalitetu jajnih stanica, niže stope oplodnje, manji broj zrelih jajnih stanica i lošiju kvalitetu zametaka (22). Također se pokazalo da žene s $ITM \geq 35 \text{ kg/m}^2$ imaju nižu stopu implantacije, trudnoće i živorođenih od žena s $ITM < 35 \text{ kg/m}^2$. (23) Štoviše, otkrili su smanjenu stopu trudnoće s autolognim, ali ne i s donorskim jajnim stanicama u pretilih žena, što ukazuje na oslabljene jajne stanice i lošu kvalitetu zametaka. (24) Budući da države često imaju ograničena sredstva koja ulažu u MPO, postoje stroge smjernice tko ima pravo na ostvarivanje MPO. U nekim državama, to uključuje ograničenja temeljem ITM-a, što je i dalje tema rasprava po pitanju etičnosti. To je jedan od brojnih razloga zašto je važno utvrditi ima li

ITM pretpostavljeni utjecaj i koji su mehanizmi iza toga. Metaanaliza iz 2018. ukazuje da postoji jasan utjecaj ITM-a na ishod ART-a (25). Unatoč tomu što je klinički utjecaj debljine na žensku neplodnost evidentan, mehanizmi koji do njega dovode još su djelomično nerazjašnjeni.(26)

4.2. Hormonski disbalans

4.2.1. Utjecaj na hipotalamičko-hipofizno-ovarijsku os

Hipotalamičko-hipofizno-ovarijska (HPO) os ima ključnu ulogu u regulaciji ženskog reproduktivnog sustava. Uključuje komunikaciju i interakciju između hipotalamusa, hipofize i jajnika. Hipotalamus pulsirajuće otpušta hormon oslobađanja gonadotropina (GnRH), koji potiče hipofizu da oslobodi gonadotropine: folikulostimulirajući hormon (FSH) i luteinizirajući hormon (LH). FSH i LH djeluju na jajnike kako bi regulirali menstrualni ciklus i potaknuli razvoj i oslobađanje jajne stanice, ovulaciju. GnRH kontrolira razvitak gonada te u jajnicima potiče sintezu i oslobađanje steroidnih hormona, estrogena i progesterona. Estrogen i progesteron izazivaju negativnu povratnu spregu utječući na hipotalamus i hipofizu. HPO os je odgovorna za koordinaciju i regulaciju ovih hormonalnih signala, osiguravajući pravilan rad ženskog reproduktivnog sustava. Bilo kakvo ometanje ili neravnoteža unutar ove pažljivo orkestrirane kaskade može dovesti do različitih reproduktivnih poremećaja, poput menstrualnih nepravilnosti, neplodnosti ili hormonalnih poremećaja. (27) Bilježi se smanjena amplituda i srednja vrijednost LH u pretilih žena. (28) Utjecaj debljine na neplodnost najvećim dijelom se pripisuje upravo utjecaju na HPO os. Hipotezu potvrđuje istraživanje na pretilim miševima hranjenim prehranom s visokim udjelom masti. Radi se o mišjim modelima s pretilošću izazvanom prehranom (DIO), u ovom slučaju s visokim udjelom masti, a takvi modeli često se koriste za istraživanja koja obuhvaćaju utjecaj prehrane visokih energetske vrijednosti na pretilost jer mogu oponašati mehanizme koji se odvijaju i kod ljudi. (29,30) Stopa prirodnog ostvarivanja trudnoće DIO miševa bila je smanjena za 60%. Ostvarivanje trudnoće se poboljšalo nakon stimulacije egzogenim gonadotropinima, što snažno upućuje na centralni mehanizam smanjenja plodnosti. (29)

4.2.2. Inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija

Pretila žene često imaju povišene vrijednosti cirkulirajućeg inzulina u usporedbi sa ženama normalne mase. (31) Hiperinzulinemija i inzulinska rezistencija smatraju se temeljnim uzrocima koji dovode do pretilosti, popraćeni hiperandrogenizmom i promjenama u steroidogenezi. Hiperinzulinemija i hiperandrogenizam oboje utječu na funkciju jajnika u

pretilih žena kao i onih normalne tjelesne mase. (31) Inzulin potiče steroidogenezu u jajniku preko receptora za inzulin, stimulirajući teka stanice na sintezu androgena. (28,32) Jedno istraživanje na mišjem modelu koji ima prehranom uzrokovanu pretilost ukazalo je na utjecaj hiperinzulinemije na teka stanice jajnika. (33) Teka stanice izražavaju receptore za inzulin što rezultira sintezom androgena i time neplodnošću prilikom viših razina inzulina. Nakon što su uzrokovali deleciju inzulinskog receptora s teka stanica pretilih miševa, smanjile su se razine cirkulirajućih androgena, a plodnost se popravila. Takvi rezultati ukazuju na to da signalni put preko inzulinskog receptora teka stanica nije nužan za sposobnost reprodukcije, ali ju može narušiti u stanju hiperinzulinemije. (33) Tako proizvedeni androgeni se aromatiziraju u estrogen u visokom udjelu na periferiji, u prekomjernom masnom tkivu, time stvarajući negativnu povratnu spregu HPO osi. (18) To se očituje poremećajima menstrualnog ciklusa i ovulacije, a može dovesti i do anovulacije. Hiperinzulinemija također ima esencijalnu ulogu u patogenezi sindroma policističnih jajnika (PCOS), koji se karakterizira oligomenorejom i hiperandrogenizmom. Sindrom se vrlo često isprepliće s pretilošću. Pokazalo se da je inzulinska rezistencija intrinzično svojstvo PCOS-a. Pretilost doprinosi inzulinskoj rezistenciji i čini se da pogoršava simptome PCOS-a, pri čemu pretile žene često pokazuju ozbiljniji fenotip jer sama pretilost može pogoršati inzulinsku rezistenciju neovisno o prisutnosti PCOS-a. (34,35) Povišene razine androgena kod PCOS-a dovode do taloženja visceralne masti, što rezultira inzulinskom rezistencijom i hiperinzulinemijom, dalje potičući proizvodnju androgena u jajnicima i nadbubrežnoj žlijezdi u zaćaranom krugu. Hiperinzulinemija također potiskuje sintezu globulina koji veže spolne hormone (SHBG) u jetri, što rezultira povećanjem slobodnih androgena u plazmi koji dalje doprinose kliničkoj hiperandrogenemiji. (36)

4.3. Sindrom policističnih jajnika

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) je najčešći endokrini poremećaj koji pogađa žene reproduktivne dobi, s procijenjenom prevalencijom od 6 do 18%, a ujedno je jedan od glavnih uzroka ženske neplodnosti. (37) Budući da se debljina i PCOS često javljaju zajedno i isprepliću, a radi se o vrlo učestalim bolestima, važno je spomenuti poveznicu između debljine i PCOS-a u vidu utjecaja na reproduktivno zdravlje. Debljina i PCOS imaju negativni sinergistički učinak na djelovanje inzulina u tolikoj mjeri da čak 20% pretilih žena s PCOS-om razvije dijabetes melitus neovisan o inzulinu do trećeg desetljeća života. (38) Pretilost pojačava negativan učinak sindroma na reprodukciju, doprinoseći hiperandrogenizmu, neplodnosti i učestalosti komplikacija tijekom trudnoće, kako neovisno, tako i egzacerbacijom PCOS-a. Ključni mehanizmi u pozadini su inzulinska rezistencija i hiperandrogenizam. Osim toga,

pretilost doprinosi faktorima rizika vezanim uz PCOS – oštećenju toleranciji na glukozu, dijabetesu tipa 2 i kardiovaskularnim bolestima. Nije zanemariv ni utjecaj debljine na psihološke karakteristike bolesnica s PCOS-om. (39) PCOS se dijagnosticira na temelju specifičnih kriterija, pri čemu su najčešće korišteni Rotterdamski kriteriji. (40) PCOS je karakteriziran kombinacijom simptoma, uključujući nepravilnosti menstrualnog ciklusa, neplodnost i obilježja androgenskog viška poput hirsutizma i akni. Radi se o dijagnozi isključenja. Točan uzrok PCOS-a je nepoznat, ali vjeruje se da ima genetsku osnovu s višestrukim i poligenim načinom nasljeđivanja. Postoje dokazi o obiteljskoj agregaciji sindroma, a upleteni su određeni geni uključeni u sintezu androgena i inzulinsku rezistenciju. Osim toga, okolišni čimbenici i epigenetske modifikacije mogu značajno pridoneti razvoju PCOS-a. Patofiziologija PCOS-a uključuje abnormalnosti u izlučivanju gonadotropina, inzulinsku rezistenciju i višak androgena. Inzulinska rezistencija je česta kod PCOS-a i povezana je s povišenim razinama inzulina u krvi. (27) Mehanizam nastanka inzulinske rezistencije razlikuje se od onog u žena koje ne boluju od PCOS-a. Osim prethodno spomenutog mehanizma nastanka hiperandrogenizma potaknutog hiperinzulinemijom, drugi predloženi mehanizam koji se javlja u žena s PCOS-om jest preko faktora rasta nalik inzulinu 1 (IGF-1). (31) Tkivo humanog jajnika luči IGF-1, a na njemu se također nalaze i receptori za IGF-1 (IGF-1R). Inzulini se mogu vezati na IGF-1R i pokrenuti unutarstanični mehanizam koji pokreće IGF-1. Cijeli proces dovodi do smanjene sinteze proteina koji vežu IGF (IGFBP) što dalje dovodi do veće koncentracije dostupnog IGF-1, rezultirajući u pojačanom poticanju na sintezu androgena u teka i stromalnim stanicama jajnika. (31) Opisani su fibroblasti iz kože žena koji pokazuju smanjenu fosforilaciju tirozina te povećanu fosforilaciju serina inzulinskog receptora (INSR) s aktivirajućim i inhibirajućim učincima. (38) Također, pronađena je smanjena ekspresija beta podjedinice i fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K) kao i smanjena fosforilacija Akt enzima luteiniziranih granulosa stanica. (41) Žene s PCOS-om imaju poremećeno pulsirajuće lučenje GnRH, što rezultira povišenim razinama LH u usporedbi s FSH. Inzulini i LH potiču proizvodnju androgena, što rezultira povišenim razinama testosterona i androstendiona. Razine globulina koji vežu spolne hormone (SHBG) su snižene, što utječe na vezanje i dostupnost spolnih steroida, doprinoseći hiperandrogenemiji. PCOS može imati dugoročne zdravstvene posljedice, uključujući povećan rizik od dijabetesa tipa 2, dislipidemije i kardiovaskularnih bolesti. Liječenje PCOS-a usmjereno je na upravljanje simptomima i rješavanje temeljnih metaboličkih abnormalnosti. Kao prva linija liječenja preporučuju se promjene u načinu života, u vidu prehrane i vježbanja, osobito za pretilu bolesnicu budući da se smanjenjem tjelesne mase

već za 5% mogu postići ovulacijski ciklusi. Lijekovi se mogu propisati radi regulacije menstrualnog ciklusa, smanjenja razina androgena i poboljšanja osjetljivosti na inzulin. (27)

Najčešće se koriste kombinirana oralna hormonska kontracepcija i metformin. Pacijentice se često javljaju zbog neplodnosti kojima uzrok leži u anovulatornim ciklusima. PCOS je najčešći uzrok neplodnosti povezane s anovulacijom. Zabilježena je i veća stopa ranih pobačaja u odnosu na žene iz opće populacije. (27) Uzrok pobačaja kod žena s PCOS-om nije jasan, ali istraživanja su sugerirala povezanost s prekomjernom sekrecijom LH i inzulinskom rezistencijom. Žene s PCOS-om imaju povećani rizik komplikacija tijekom trudnoće: gestacijski dijabetes, hipertenzija tijekom trudnoće, prijevremeni porod i perinatalna smrtnost koja nije povezana s višeplođnim trudnoćama (27). U nekim pretilim populacijama prevalencija PCOS-a doseže 30%, iako uzročna uloga pretilosti u razvoju PCOS-a nije potvrđena. (42) Čini se da pretilost minimalno povećava rizik nastanka PCOS, ali se udio pretilih među ženama koje boluju od PCOS-a povećava proporcionalno porastu prevalencije debljine u svijetu. (42)

4.4. Kronična upala niske aktivnosti i oksidativni stres

Opće je poznato da su metabolizam i imunološki sustav povezani te se isprepliću. Kronična upala i oksidativni stres usko su povezani s neplodnošću iz više aspekata. Mogu utjecati na reproduktivni sustav i jajne stanice kao i na mliječe potreban za trudnoću. (43) Istraživanjem na miševima pokazalo se da upala utječe na starenje jajnika i neplodnost vezanu uz dob žene. (44) Hipertrofija masnih stanica dovodi do disfunkcije masnog tkiva, između ostalog uzrokujući hipoksiju masnog tkiva, oksidativni stres i stres endoplazmatskog retikuluma. Hipoksija masnog tkiva pokreće kroničnu upalu niskog stupnja aktivnosti. (45)

4.4.1. Adipokini

Prekomjerno masno tkivo, koje karakterizira debljinu, nije pasivan spremnik masti već je dinamičan endokrini organ koji izlučuje bioaktivne signalne molekule, adipokine. (46) Adipokini se mogu dijeliti na citokine specifične za masno tkivo koje luče adipociti, poput leptina, adiponektina, rezistina, visfatina i omentina te citokine koji nisu specifični za adipocite poput kemerina, interleukina 6 (IL-6) i faktora tumorske nekroze α (TNF α). Masno tkivo izlučuje preko 600 adipokina. (46) Oni igraju važnu ulogu u metaboličkoj regulaciji i upalnim procesima, odnosno regulaciji apetita i sitosti, distribuciji masnog tkiva, inzulinskoj osjetljivosti i sekreciji inzulina, potrošnji energije, upali, krvnom tlaku, hemostazi i funkcijama endotela.

(46) Poznato je da višak ili manjak bijelog masnog tkiva utječe na pubertet, seksualno sazrijevanje i plodnost. (47)

Pokazalo se da je esencijalno održavati normalne razine adipokina kako bi se održao integritet i pravilno funkcioniranje HPO osi kao i uspješnost ovulacije, implantacije zametka i trudnoće općenito. (48) Dolazi do porasta leptina, rezistina i ostalih proupalnih adipokina popraćenog smanjenjem protuupalnih adipokina adiponektina što se povezuje s poremećajima u metabolizmu, pogotovo inzulinskom rezistencijom. (49) Signali koji potječu iz disfunkcionalnog masnog tkiva utječu na metabolizam glukoze i lipida autokrinim, parakrinim i endokrinim mehanizmima. Klinička važnost adipokina jest da su biomarkeri raspodjele masnog tkiva, funkcije masnog tkiva, inzulinske osjetljivosti, udjela masti u jetri i kronične upale te imaju potencijal doprinijeti razvoju farmakoloških metoda liječenja pretilosti i povezanih bolesti. (46)

Leptin je prvi otkriveni adipokin koji je ukazao na endokrine funkcije masnog tkiva. Izlučuje se kontinuirano iz adipocita, razmjerno opsegu masnog tkiva pa ga u osoba koje boluju od debljine ima u višoj koncentraciji no u onih normalne tjelesne mase. Leptin se smatra hormonom koji djeluje protiv pretilosti jer smanjuje potrebu za hranom i potiče potrošnju energije utjecajem na hipotalamičke neurone, zajedno s inzulinom. Hipotalamički receptori za leptin nalaze se vrlo blizu neuronima koji luče GnRH te jezgrama zaduženim za ponašanje vezano uz hranu, potrošnju energije, seksualno ponašanje i pulsirajuće otpuštanje GnRH. Leptin može indirektno potaknuti lučenje GnRH, a sve je više dokaza koji sugeriraju da leptin ima esencijalnu ulogu u utjecaju stanja uhranjenosti na reprodukciju. U istraživanju na animalnim modelima korišten je mišji model s genetičkom mutacijom koja uzrokuje pretili i neplodni fenotip bez ovisnosti o prehrani, poznatiji kao *ob/ob* miševi. (50) Otkriveno je da su miševi, koji su bili rezistentni na razvoj ovog fenotipa, imali više receptora za leptin u hipotalamusu. (50) Čini se da povećana koncentracija leptina u pretilih dovodi do kroničnog smanjenja broja receptora za leptin u mozgu. Žene s višim serumskim koncentracijama leptina i povećanim omjerom leptin/ITM bilježe niže stope ostvarivanja trudnoće *in vitro* oplodnjom (IVF). (51) Dosadašnja istraživanja ukazuju na to da neuroni ovisni o leptinu iz ventralne premamilarne jezgre (PMV) stvaraju sinapse s Kiss1 neuronima, a njihova signalizacija s polipeptidnim hipofiznim aktivatorom adenilat ciklaze (PACAP), glutamatom ili dušikovim oksidom (NO) kao neurotransmiterima je potrebna za reprodukciju i početak puberteta. Osim toga, smanjeni leptinski signali u stanjima niskih energetske zaliha ili gladovanja omogućuju

da oreksigeni neuroni u arkuatnoj jezgri proizvode agouti-povezani peptid (AgRP), neuropeptid Y (NPY) i gama-aminomaslačnu kiselinu (GABA) kako bi suzbili reprodukciju i tako sačuvali energiju za prikupljanje hrane. (52) Osim na hipotalamus, leptin djeluje i na hipofizu, potičući proizvodnju GnRH receptora (GnRHR) i FSH tijekom sredine ciklusa. Kod žena, porast estrogena potiče porast razine leptina u serumu, koji doseže vrhunac tijekom sredine ciklusa, sinkronizirajući se s noćnim impulsima LH. Normalan raspon razine leptina u serumu (10-20 ng/mL), zajedno s gonadotropinima i faktorima rasta, potiče funkcije granulosa i stromalnih stanica jajnika te sazrijevanje jajnih stanica. (52) Dosadašnja saznanja sugeriraju da leptin može regulirati otpuštanje GnRH-a. U uvjetima niskog udjela masnoće, koncentracije leptina bile bi niske, a poticaj za otpuštanje GnRH-a bi bio odgovarajuće smanjen. S optimalnim udjelom masnoće, otpuštanje GnRH-a bilo bi ciklično i pogodno za ovulacijske cikluse. Kroničan višak masnoće rezultirao bi rezistencijom na leptin, smanjio bi sekreciju GnRH-a i time smanjio plodnost. Postoje i dokazi da ovi neuroni mogu utjecati na promjene u udjelu tjelesne masnoće. Dakle, neuronska mreža za povezanost između udjela masnoće i plodnosti jasno je uspostavljena. (53,54)

Adiponektin luče adipociti i homeostatski je faktor za reguliranje razine glukoze, metabolizma lipida i osjetljivosti na inzulin putem svojeg protuupalnog, antifibrotičnog i antioksidativnog djelovanja. Adiponektinski receptori prisutni su na brojnim tkivima, uključujući ženski reproduktivni sustav, točnije jajnike, posteljicu, jajvode i endometriju. (55) Pokazalo se da adiponektin inhibira otpuštanje LH i GnRH, što sugerira na njegovu potencijalnu ulogu u modulaciji centralne endokrine osi. (56) Cirkulirajuće razine adiponektina su snižene u pretilosti, a povišene kod gubitka tjelesne mase, kao što je prije navedeno. Glavni učinak adiponektina jest povećanje osjetljivosti na inzulin poticanjem pohrane glukoze u jetru i mišiće te smanjenje glukoneogeneze u jetri uz poticanje oksidacije slobodnih masnih kiselina u skeletnim mišićima. (57) U žena s višekratnim neuspjehom implantacije bilježi se smanjenje ekspresije receptora za adiponektin na endometriju. (58)

Rezistin se smatra potencijalnom vezom između pretilosti i šećerne bolesti tipa 2 zbog svog inhibitornog djelovanja na diferencijaciju adipocita i povezanosti s inzulinskom rezistencijom. (59) U pretilih miševa, injekcija rezistina uzrokuje inzulinsku rezistenciju dok protutijela na rezistin povećavaju osjetljivost na rezistin. Rezistin se uglavnom luči iz perifernih mononuklearnih stanica krvi, uključujući makrofage, te stromalnih stanica u masnom tkivu, ali njegova mRNA je pronađena i u hipotalamičko-hipofiznoj osi. Polimorfizam gena za rezistin

povezan je s ITM-om kod žena s PCOS, što sugerira da bi mogao biti povezan s adipozitetom kod PCOS-a. Nedavno provedeno istraživanje je pokazalo da tretman s rosiglitazonom, lijekom koji povećava osjetljivost na inzulin, značajno smanjuje serumske razine rezistina u pretilih žena s PCOS-om, što ukazuje na doprinos ovog adipokina poboljšanju osjetljivosti na inzulin tijekom tretmana. (59) Sumirano, rezistin se čini važnim adipokinom koji je uključen u pretilost, IR, PCOS i endokrinu disfunkciju.

Visfatin je u početku karakteriziran kao čimbenik rasta B stanica u ranom stadiju. (60) Izražen je u nekoliko tkiva, uključujući mišiće, koštanu srž, jetru, limfocite i fetalne membrane, ali pretežno u visceralnom masnom tkivu. (61) Visfatin ima inzulinsko-mimetičke učinke, odnosno može oponašati ulogu inzulina stimulirajući unos glukoze u adipocite i mišićne stanice te potiskujući oslobađanje glukoze iz hepatocita. (62) Receptor za visfatin je još uvijek nepoznat, kao i uključeni signalni put, što je slučaj i za rezistin. Postojala je hipoteza da se visfatin može vezati za inzulinski receptor, ali na drugom mjestu. Međutim, ovaj prijedlog je kasnije povučen. (63) Plazmatski visfatin značajno je povećan kod pretilih osoba, kao i kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i metaboličkim sindromom. Također je prijavljeno da su izražaj gena i cirkulirajuće razine visfatina povećane kod žena s PCOS-om u usporedbi s kontrolnom skupinom podudarnom po dobi i ITM-u. (64)

U suštini, utjecaj adipokina na reprodukciju te veza s PCOS-om i pretilošću još su velikim dijelom kontroverzni. Čini se da su neki adipokini uključeni u patologiju trudnoće poput gestacijskog dijabetesa i preeklampsije svojim utjecajem na inzulinsku osjetljivost i energetske homeostazu. Reproductivni trakt reguliran je hormonima koje proizvodi HPO os, kao što je prethodno spomenuto, a adipokini utječu na HPO os centralno i periferno. (27,48) Stoga bi adipokini mogli utjecati na centralnu regulaciju reproductivne funkcije, modulirajući lučenje LH i FSH. Daljnja istraživanja su opravdana kako bi se bolje razumio odnos između adipokina i reproductivne funkcije. Bilo bi idealno inhibirati svaki adipokin i/ili njegov receptor na način specifičan za stanicu kako bi se odredila uloga ovih adipokina u različitim stanicama reproductivnog sustava. (65)

4.4.2. Imunološke stanice masnog tkiva

Adipozno tkivo sadrži značajan broj raznolikih imunoloških stanica. Identificirani su neutrofili, T stanice, prirodno-ubilačke (NK) stanice i čak dendritičke stanice (43,66–68). Broj i aktivacijski status navedenih stanica mijenja se kod debljine uzrokovane prehranom. Infiltracija

makrofaga u masno tkivo jedna je od prvih promjena koja se povezuje s pretilošću. (69) Mehanizam promjena započinje time znatnom hipertrofijom adipocita jer pohranjuju prekomjernu mast što dovodi do povećane proizvodnje adipokina i nastanka hipoksije, oksidativnog stresa i stresa endoplazmatskog retikuluma. Navedene promjene uzrokuju povećanu angiogenezu i infiltraciju imunoloških stanica koje su regrutirane u masno tkivo kao odgovor na specifične adipokine. (70) Dvosmjerna komunikacija, koja uključuje otpuštanje slobodnih masnih kiselina posredovano adipocitima i otpuštanje citokina iz makrofaga, djeluje kao okidač za daljnji upalni odgovor u organizmu. Stres odgovor adipocita doprinosi slanju endogenih "signala opasnosti" koji uključuju otpuštanje razgrađenog ekstracelularnog matriksa, modificiranih lipoproteina niske gustoće (LDL) i mnogih drugih specifičnih proteina koji dalje aktiviraju makrofage putem receptora nalik na Toll (TLR). Kod debljine, krajnji rezultat ove parakrine petlje jest da je masno tkivo popunjeno imunološkim stanicama i otpušta visoke razine slobodnih masnih kiselina i upalnih citokina. Masno tkivo, kao okidač upale, stvara sistemski milje koji doprinosi staničnom stresnom odgovoru u mnogim drugim tkivima, tako djelujući na cijeli organizam i vodeći do brojnih komplikacija pretilosti. (70)

4.4.3. Oksidativni stres

Oksidativni stres je neuravnoteženost između proizvodnje reaktivnih kisikovih oblika (ROS) i antioksidativne obrane. (71) ROS se stvaraju tijekom staničnog metabolizma kada kemijska redukcija kisika formira nestabilne slobodne radikale. Tijekom staničnog metabolizma generira se nekoliko vrsta molekula, uključujući lipide, proteine ili nukleinske kiseline, koje mogu biti oksidirane ili nitrirane, a rezultirajući produkti, kada se nakupljaju u stanicama tijekom vremena, postaju štetni te utječu na signalne putove stanica i funkciju tkiva. Fiziološke razine ROS-a održavaju se djelovanjem antioksidansa, održavajući redoks ravnotežu u stanicama. (45) Pretila žene imaju više razine cirkulirajućih slobodnih masnih kiselina. Višak masnih kiselina dobiven iz prehrane može se pohraniti kao trigliceridi u adipocitima i čini se da ne uzrokuju oštećenje stanica u ovom odjeljku za pohranu. Međutim, kada je taj kapacitet nadjačan stalnim prekomjernim unosom hrane, masne kiseline se nakupljaju u drugim tkivima, poput stanica jetre, srca, skeletnog mišićja, probavnog sustava, korteksa nadbubrežne žlijezde i makrofaga. Takvo nakupljanje lipida izaziva reakcije lipotoksičnosti koje aktiviraju stresne signalne putove koji mogu rezultirati apoptozom. (72,73) Oksidativni stres je jedan od glavnih odgovora na preopterećenje stanica unutarstaničnim lipidima i povezuje se s disfunkcijom stanica koja proizlazi iz metaboličkog sindroma uzrokovanog pretilošću. (74) Visoke razine unutarstaničnih slobodnih masnih kiselina utječu na strukturu mitohondrijske membrane, što dovodi do

oslobađanja ROS, posebno O_2^- . ROS su vrlo citotoksični i ako se ne inaktiviraju endogenim antioksidativnim enzimima, poput katalaze, superoksid-dismutaze ili glutation-peroksidaze, reagiraju s makromolekulama stanica, oksidiraju proteine i lipide, oštećuju intracelularne membrane i deoksiribonukleinsku kiselinu (DNA). Oksidativni stres poznat je po štetnim učincima na mnoga tkiva, uključujući ženski reproduktivni sustav. (75)

4.4.4. Stres endoplazmatskog retikuluma

Osim oksidativnog stresa, stres endoplazmatskog retikuluma (ER) postaje sve više prepoznat kao posrednik poremećene stanične funkcije koja proizlazi iz nakupljanja lipida uzrokovanog pretilošću u stanicama mnogih tkiva. Mehanizmi stresa endoplazmatskog retikuluma još uvijek se istražuju. Ukratko, visoke razine unutarstaničnih slobodnih masnih kiselina oštećuju integritet membrane endoplazmatskog retikuluma, narušavajući funkcije ER-a poput presavijanja proteina, obrade lipida i homeostaze kalcija (Ca^{2+}). (76) Nakupljanje nepresavijenih proteina u lumenu ER-a pokreće odgovor na nepresavijene proteine koji započinje oslobađanjem i aktivacijom proteina asociраних s membranom ER-a. Cilj cijele kaskade je povećati degradaciju proteina i uklanjanje nepropisno presavijenih proteina, pokušavajući normalizirati funkcionalne kapacitete ER-a. Ovakav mehanizam se aktivira kao odgovor na pretilost u mnogim tkivima, uključujući masno tkivo, jetru, gušteraču i mozak, kao način na koji se stanice pokušavaju nositi s prekomjernim zahtjevima za kapacitetom ER-a. (77) Ako stanična homeostaza ne može biti obnovljena, pokreću se dodatni putovi poput oslobađanja Ca^{2+} i aktivacije kaspaza kako bi se započela apoptoza. (78) Pokazateljima stresa ER-a smatraju se ATF4, ATF6, GRP78, PERK, CHOP, Ire1. (79)

Oksidativni stres i stres endoplazmatskog retikuluma jasno su povezani, pri čemu svaki može pogoršati drugi, a oba su isprepletena s upalnim putovima. (80,81) Način na koji može doći do toga je da međudjelovanje dovodi do proizvodnje upalnih citokina što dalje dovodi do povećanog poticaja jetre na proizvodnju C-reaktivnog proteina (CRP). (82) Ova koordinacija odgovora na stres mitohondrija i endoplazmatskog retikuluma s indukcijom upalnih medijatora, posebno citokina, mehanizam je kojim se pojačava sistemsko upalno stanje izazvano debljinom.

4.5. Utjecaj debljine na jajnu stanicu i jajnik

Patologije koje se primarno smatraju da uzrokuju neplodnost u pretilih žena, promjene u razinama gonadotropina i steroidnih hormona o kojima je već bilo riječi, dovode do anovulacije. Istraživanja su pokazala da se čak i u žena s redovitim ovulacijama i pretilošću bilježi smanjena

stopa začeća, što upućuje da debljina ima i druge učinke na plodnost, u vidu kvalitete jajne stanice te zametaka. (20) Utvrditi kvalitetu jajne stanice (oocite) vrlo je izazovno, gotovo nemoguće za današnju znanost u žena koje pokušavaju začeti prirodnim putem. Srećom, proces IVF-a omogućava pobliže proučavanje jajnih stanica i oplodnje te prateći razvoj u blastocistu prije transfera u maternicu i implantacije. (83) Debljina utječe na odgovor jajnika na stimulaciju gonadotropinima, stvarajući potrebu za višim dozama i dužim trajanjem terapije potrebnim za razvoj folikula. S porastom ITM rastao je i broj započetih ciklusa IVF/ICSI kao i prekinutih ciklusa IVF/ICSI. (84) Opaženo smanjenje stope trudnoće ovisno o porastu ITM-a žena sugeriraju primarno na gubitak ploda u pred- ili periimplantacijskom periodu, što upućuje na potencijalno suboptimalno zdravlje zametaka. (85–87) Prvi, najraniji stadiji rasta zametka većinski su kontrolirani kvalitetom jajne stanice što se također naziva razvojnim potencijalom jajne stanice. To dovodi do zaključka da promjene na jajnim stanicama značajno doprinose smanjenim stopama začeća i trudnoće koji su čest nalaz kod pretilih žena. Pretili miševi pokazuju oslabljenu sposobnost razvoja jajnih stanica, a zapažanja iz klinika za neplodnost pokazuju da pretile žene također mogu imati izmijenjenu sposobnost razvoja jajnih stanica. (85,88) Pretile žene podvrgnute IVF-u imaju izmijenjeni folikularni milje, s višim razinama inzulina, triglicerida i upalnih parametara poput laktata i CRP-a u folikularnoj tekućini što bi moglo doprinositi lošijem ishodu u pokušaju reprodukcije. (89) Broj jajnih stanica niži je u pretilih žena nego u onih normalne tjelesne mase. (85) Jajnici DIO mišjih modela imali su više apoptotičnih folikula te su jajne stanice bile manje veličine i stupnja zrelosti. (88) Daljnje proučavanje abnormalnih jajnih stanica u DIO miševa otkrilo je više stope mejotičke aneuploidije s fragmentiranim i nepravilno organiziranim mejotičkim vretenima. Kromosomi jajnih stanica nisu bili pravilno poredani na metafaznoj ravnini. (90) Istraživanje na ljudima opisalo je sukladne promjene, proučavajući jajne stanice morbidno pretilih žena koje nisu uspješno oplodene ciklusima IVF-a. Jajne stanice su se također prezentirale s pogrešno oblikovanim mejotičkim vretenima i nepodudarnim metafaznim kromosomima. (83) Neovisno o aneuploidiji, čini se da pretilost utječe i na promjenu funkcije mitohondrija u jajnim stanicama. DIO mišji model prezentirao se s mitohondrijima poremećene strukture, s manje kristi mitohondrija, više vakuola i znakovima bubrenja. (90) Uočena je promjena u rasporedu mitohondrija obilježena grudanjem i nakupljanjem po cijeloj ooplazmi za razliku od jednolikog perinuklearnog rasporeda u kontrolnih subjekata. (91) Abnormalni mitohondriji pokazuju znakove metaboličkog stresa na koje upućuje niža razina citrata. Stres može dovesti do kompenzacijske povećane proizvodnje mitohondrija na što ukazuje povećan broj kopija mitohondrijske DNA pronađen u jajnim stanicama pretilih miševa. (90–92) Osim stresa

mitohondrija, uočeni su znakovi stresa ER-a u stanju debljine. Kumulus – oocita kompleksi DIO miševa prezentirali su se s višim razinama ATF4 i GRP78, pokazatelja stresa ER-a i povećanom učestalošću apoptoze granulosa stanica. Takvi nalazi u miševa odgovaraju povišenim razinama aktivirajućih faktora transkripcije pronađenih u folikularnoj tekućini pretilih žena podvrgnutih procesu IVF-a. (93) Postoje dokazi da žene s PCOS-om također pokazuju narušenu kvalitetu jajnih stanica s nižom stopom začeca s indukcijom ovulacije i promijenjenim biomarkerima folikularne tekućine. Treba uzeti u obzir visoku učestalost debljine i metaboličkog sindroma u žena s PCOS-om što može biti čimbenik zabune u ovakim istraživanjima. (94) Provedeno je istraživanje koje uspoređuje utjecaj debljine i PCOS-a na veličinu jajnih stanica te je pronađeno da su jajne stanice žena s PCOS-om kao i jajne stanice pretilih žena bile manje od kontrola. Pokazalo se kako će jajne stanice biti manje ako je prisutan samo jedan čimbenik, debljina ili PCOS, što govori u prilog da je učinak jednog o drugom neovisan. (95) Drugo je istraživanje usporedilo DIO miševe i prethodno spomenute genetski pretili *ob/ob* miševe. Pokazalo se da je i u DIO i *ob/ob* miševa prisutan utjecaj na sazrijevanje jajnih stanica. Čini se da bi preuranjena apoptoza izazvana oksidativnim stresom i epigenetske modifikacije mogle biti razlozi za smanjenu kvalitetu jajnih stanica u pretilih miševa. (96)

Jedan od potencijalnih mehanizama za oštećenje organela jajne stanice kod debljine je lipotoksičnost. U pretilih žena koje su podvrgnute IVF-u, povišene razine slobodnih masnih kiselina u folikularnoj tekućini bile su u korelaciji s abnormalnom morfologijom kumulus – oocita kompleksa. (97) Jajne stanice DIO miševa imaju dvostruko veću proizvodnju ROS-a i smanjene razine glutaciona, već spomenutog antioksidansa i važne intracelularne obrane protiv oštećenja ROS-a. (91) Drugi potencijalni mehanizam je utjecaj upale niskog stupnja aktivnosti, o kojoj je bilo riječi ranije, a povezuje se s brojnim proupalnim produktima koji su povišeni kod debljine dok je protuupalni adiponektin snižen. Tkiva reproduktivnog trakta nisu otporna na upalno stanje. DIO štakori pokazuju pojačanu regulaciju niza proupalnih gena u tkivu jajnika. (98) U kultiviranim primarnim ljudskim trofoblastima, izloženost IL-6 stimulira nakupljanje masnih kiselina i naknadnu lipotoksičnost. (99) Kao što je prethodno spomenuto, razine CRP-a su povišene u folikularnoj tekućini pretilih žena. (89) Upalni putovi su od kritične važnosti u reproduktivnim događajima kao što je ruptura folikula u vrijeme ovulacije i invazija trofoblasta u receptivni endometrij. Blastocista u razvoju proizvodi adiponektin, IL-1 i IL-6. (100) Promijenjeni upalni milje kod pretilih žena vjerojatno ima utjecaja na te procese. Više serumske razine leptina u pretilih žena koreliraju s višim razinama leptina u folikularnoj tekućini. (101) *In vitro* studije su pokazale da leptin utječe na puteve steroidogeneze u granulosa

stanicama, smanjujući proizvodnju estrogena i progesterona na način ovisan o dozi. (75,102,103) Jedno manje istraživanje sugeriralo je da povišen ITM uz popratnu inzulinsku rezistenciju utječe na kvalitetu jajnih stanica. (104) Retrospektivno su analizirani endokrini parametri i ishodi IVF-a žena s PCOS-om koje su bile podvrgnute nekoliko neuspjelih pokušaja IVF-a i također služile kao donori jajnih stanica. Jedna skupina pacijentica imala je zametke koji se nisu uspjeli implantirati u vlastitu maternicu kao ni kada su njihovi zametci donirani primateljima, ali su pacijentice uspjele zatrudnjeti iz prvog pokušaja kada su im dane jajne stanice donora. To sugerira da te žene imaju lošu kvalitetu jajnih stanica. Druga skupina pacijentica karakterizirana je zametcima koji se nisu uspjeli implantirati u vlastitu maternicu, ali su uspješno implantirani kada su donirani primatelju. Kontrolna skupina bile su pacijentice s morfološki normalnim jajnicima koje su bile podvrgnute IVF-u vlastitim jajnim stanicama. Grupe se nisu razlikovale po razinama gonadotropina ili androgena, što ukazuje da ni jedna nije imala očigledan PCOS prema trenutnim kriterijima. Stope oplodnje prve skupine bile su značajno smanjene u usporedbi s drugim dvjema skupinama, što ponovno ukazuje na narušenu kvalitetu jajnih stanica u ovoj podskupini pacijentica. Zanimljivo je da je prva skupina također imala višu srednju vrijednost ITM-a od ostalih skupina i oslabljen odgovor na oralni test tolerancije glukoze (OGTT), što sugerira da inzulinska rezistencija kod ovih žena doprinosi njihovoj smanjenoj kvaliteti jajnih stanica i zametaka. (104) Budući da je broj ispitanica bio malen, treba svakako provesti daljnja istraživanja kako bi se utvrdio utjecaj inzulinske rezistencije.

Učinak pretilosti na razini jajnih stanica, obrađen u ovom poglavlju, mogao bi imati daljnje učinke na receptivnost endometrija i implantaciju zametka.

4.6. Utjecaj debljine na zametak

Kao što je ranije navedeno, kvaliteta zametka izravno ovisi o kvaliteti jajne stanice pa nije iznenađujuće da će i razvoj zametka biti zahvaćen prethodno opisanim procesima. U mišjem modelu, zametci pretilih ženki pokazali su sporiji razvoj prije implantacije i poremećenu diferencijaciju unutarnje stanične mase i trofektodermne loze. (105) U modelu IVF-a s autolognim jajnim stanicama, veća je vjerojatnost da će pretile žene stvoriti zametke loše kvalitete. (106,107) Jedna je studija primijetila manju vjerojatnost da će se zametci žena s ITM $> 25 \text{ kg/m}^2$ razviti nakon oplodnje, a oni koji jesu, brže su dostigli stadij morule. Oni koji su dosegli stadij blastociste, imali su manje stanica u trofektodermu i pokazali slab unos glukoze

i povećane razine triglicerida zajedno s promijenjenim metabolizmom aminokiselina u usporedbi s zametcima žena normalne tjelesne mase. (108)

Slično kao i jajne stanice, zametci također mogu biti osjetljivi na lipotoksičnost. (97) Mišji zametci koji se uzgajaju u palmitinskoj kiselini, najčešće prisutnoj slobodnoj masnoj kiselini u ljudskom serumu, imaju manje jezgri i promijenjenu ekspresiju IGF-1 receptora. (97) To negativno utječe na osjetljivost na inzulin i transport glukoze u kritičnoj fazi razvoja. Ista je studija pokazala da trofoblastične stanice koje su izložene palmitinskoj kiselini manje proliferiraju i podliježu apoptozi na način ovisan o dozi. Povišene razine leptina također imaju izravan negativan učinak na zametak u razvoju. Studije *in vitro* pokazale su da leptin ima stimulirajući učinak na rast humanih trofoblastičnih stanica, a inhibicija leptina smanjuje tu proliferaciju i inducira apoptozu. (109) Slično svom učinku u mozgu, tonički povišene razine leptina u debljini mogu smanjiti osjetljivost trofoblastičnih stanica na njegov učinak, mijenjajući njihov razvoj. Međutim, postoje studije na ljudskim modelima koje nisu pokazale negativan učinak pretilosti na kvalitetu zametaka, ne pokazujući značajnu razliku u kvaliteti prenesenih zametaka između različitih skupina ITM-a. (85,110,111) Iako je vrijedno napomenuti da, unatoč sličnoj kvaliteti prenesenih zametaka, druge studije ukazuju na smanjenje ukupne kvalitete svih zametaka stvorenih u IVF ciklusu, s manje viška zametaka kriopohranjenih u pretiloj populaciji u usporedbi sa ženama s normalnim ITM-om. Retrospektivnom analizom ciklusa IVF/ICSI opaženo je da je kod mladih žena pretilost dovela do značajnog smanjenja prosječne kvalitete zametaka, kriopohrane, a također i iskorištavanja zametaka. (107,112) Velika retrospektivna analiza koja je uključila više od 6500 IVF ciklusa pokazala je da nema razlike u kvaliteti zametaka, ali je komentirala da su bili lošiji ishodi kod pretilih žena. (110) Dakle, utjecaj debljine na zametke još je kontroverzan i potrebna su velika prospektivna ispitivanja kako bi se to dodatno razjasnilo.

Pretilost je povezana s povećanim rizikom od prekida trudnoće u većini, ali ne u svim studijama. (113–119) Razlike u rezultatima između studija vjerojatno su povezane s različitim pojavnosću komorbiditeta i multifaktorskim mehanizmima putem kojih ITM može utjecati na ishode trudnoće. I pretilost i pobačaj povezani su s disfunkcijom štitnjače, inzulinskom rezistencijom, rezistencijom na leptin, lipotoksičnošću i upalom, kao i s disfunkcijom spavanja i mentalnim zdravljem. (2) Metaanaliza iz 2011. pokazala je povezanost između debljine i pobačaja u žena koje su začele spontano. (113) Takav rezultat podržala je i studija na 18 000 nulipara koje su spontano začele i imale veći rizik pobačaja. (114) Pronađena je i povezanost debljine i ranog

pobačaja u žena koje su začele uz pomoć MPO. (115,116) Tu povezanost je dodatno potvrdila analiza iz 2019 kao i metaanaliza koja je uključila žene s ponavljajućim pobačajima. (117,118) Mehanizam djelovanja povezuje pretilost i rani gubitak trudnoće procijenjen je korištenjem modela jajnih stanica donora. Provedena je retrospektivna studija na više od 9000 žena, gdje su donori jajnih stanica bile žene normalne tjelesne mase, a primateljice jajnih stanica različitih kategorija ITM-a (110). Rezultati su pokazali smanjenje broja živorođene djece, ali bez razlike u stopi kliničkih pobačaja ovisno o porastu ITM-a primatelja. (119) Nasuprot tome, slična analiza podataka iz baze podataka pokazala je povećanje stope pobačaja kada je ITM primateljice $>40 \text{ kg/m}^2$. (116) Pobačaji u općoj populaciji imaju visoke stope aneuploidije, za koju je dobro dokumentirano da rizik raste s godinama. Međutim, analiza iz baze podataka o ponavljanim gubicima trudnoće pokazala je da kod gubitaka trudnoće u gestacijskoj dobi <10 tjedana, žene s pretilošću s ponavljanim gubicima trudnoće imaju značajno veću šansu da imaju euploidni gubitak u usporedbi sa ženama normalne tjelesne mase. Uočena veća stopa euploidnih pobačaja u pretilih žena ukazuje na mogućnost da je ITM samostalan rizični faktor za pobačaj. Sumirano, nekoliko studija ide u prilog povezanosti debljine i povećanog rizika od pobačaja bez obzira na način začeća. Rezultati su takvi da ako rizik postoji, povezanost je skromna uz omjer rizika između 1.2 i 1.9 i moguć je utjecaj čimbenika zabune. (2)

4.7. Utjecaj debljine na endometriju

Epitelne stanice endometrija majke pripremaju odgovarajuće okruženje za implantaciju kroz regulaciju imunoloških stanica i stanica endometrija. Nakon stjecanja receptivnosti endometrija, uspješna trudnoća sastoji se od složenih i fino reguliranih koraka koji uključuju apoziciju, adheziju, invaziju i penetraciju. referenca

Neki mehanizmi reproduktivnih komplikacija povezanih s pretilošću i dalje su nedovoljno poznati. Iako postoji nekoliko predloženih mehanizama koji bi u teoriji mogli dovesti do narušene plodnosti u vidu utjecaja debljine na endometriju i implantaciju, rezultati istraživanja su kontradiktorni i nedosljedni. Još uvijek nije potpuno jasno jesu li smanjene stope trudnoće zabilježene kod pretilih žena isključivo posljedica suboptimalnih zametaka koji se ne uspijevaju implantirati ili postoje i promjene u endometriju koje ne dopuštaju implantaciju. Kako bi odgovorili na ovo specifično pitanje, nekoliko je laboratorija istraživalo je li ITM žena koje su primale jajne stanice donora (od žena s normalnim ITM-om) pokazivao smanjenu stopu implantacije i/ili trudnoće. Dvije studije nisu otkrile učinak ITM-a na stopu implantacije, trudnoće ili pobačaj. (120,121) Sljedeće istraživanje je usporedilo parove žena koje su primile

donorske jajne stanice od istog donora, ali su imale neskladne ishode trudnoće i otkrilo da kod žena koje nisu zatrudnjele, ITM nije bio prediktor. (122) Druge dvije studije koje su ispitivale navedeni učinak su pak pokazale trend prema smanjenoj stopi implantacije kod pretilih žena koje primaju jajne stanice donora, ali autori također zaključuju da su promjene na endometriju kod pretilih žena vjerojatno "suptilne" u usporedbi s onima na razini jajnika. (123,124)

Postoji nekoliko predloženih mehanizama utjecaja debljine na implantaciju i endometriju. Čimbenik inhibicije leukemije (LIF) uključen je u regulaciju implantacije, a primijećena je značajna negativna korelacija između LIF iz žlijezda endometrija i ITM-a. (125) Također se čini da stanje relativne hiperestrogenemije, koje se vidi kod pretilih žena zbog aromatizacije androgena u estrogen u masnom tkivu, također može imati štetan učinak na receptivnost endometrija. Prethodno je bilo riječi o tome kako je pretilost povezana s inzulinskom rezistencijom i hiperinzulinemijom. Povišene razine inzulina povezane su sa smanjenjem glikodelina i inzulinu sličnog veznog proteina 1 (IGFBP1). (125) Glikodelin je sekretorni glikoprotein koji utječe na staničnu proliferaciju, diferencijaciju, adheziju i pokretljivost. (126) Glikodelin ima jedinstven prostorno-vremenski obrazac ekspresije, prvenstveno u reproduktivnom traktu. Nedavne studije pokazale su da protein glikodelin ima potencijal regulirati različite procese, uključujući imunosupresiju, oplodnju i implantaciju. (126) Niske razine glikodelina povezane su s rekurentnim gubitkom trudnoće, a IGFBP1 je integralna molekula uključena u adheziju tijekom implantacije. (125) Poremećaj tih molekula može pridonijeti smanjenoj receptivnosti kod pretilih žena. Kao što je prethodno navedeno, pretilost je upalno stanje i uočeno je da pretile žene imaju povišene proupalne citokine (IL6, TNF α), a smatra se da ti upalni markeri imaju negativne učinke i na implantaciju. (112) Pretile žene također imaju drugačiji obrazac ekspresije gena endometrija tijekom implantacije od žena normalne tjelesne mase, što je izraženije kada se ispituje u kontekstu neplodnosti. Pretpostavlja se da je to zbog svih ili nekih od gore navedenih čimbenika i promjene u intrauterinom miljeu pretilih žena. (127)

Mezenhimalne matične stanice endometrija ključne su u cikličkoj obnovi i funkciji maternice. (128) Jedno istraživanje nedavno je opisalo tzv. W5C5+ stanice, s visokom klonogenošću, sposobne za proizvodnju strome endometrija *in vivo*. (129) Nadalje su nastojali istražiti brojnost i učinkovitost kloniranja stanica endometrija W5C5+ i W5C5- u odnosu na ITM, dob i reproduktivni ishod. Gubici trudnoće u prvom tromjesečju bili su značajno veći kod pretilih ispitanica u usporedbi s ispitanicama prekomjerne težine i ispitanica s normalnim ITM-om.

Broj W5C5+ stanica bio je značajno niži u pretilih ispitanica u usporedbi s ispitanicama normalnog ITM-a. Učinkovitost kloniranja W5C5+ bila je značajno niža u pretilih ispitanica u usporedbi s onima s prekomjernom tjelesnom težinom i s normalnim ITM-om. Učinkovitost kloniranja W5C5- bila je značajno niža u pretilih ispitanika u usporedbi s subjektima s normalnim indeksom tjelesne mase. Indeks tjelesne mase bio je u značajnoj negativnoj korelaciji s učinkovitošću kloniranja W5C5+ i učinkovitosti kloniranja W5C5-, te u pozitivnoj korelaciji s gubitkom ploda u prvom tromjesečju. Navedena zapažanja sugeriraju da su regenerativni kapacitet i plastičnost endometrija pretilih žena suboptimalni, što može biti razlogom povećanog rizika od reproduktivnih komplikacija povezanih s pretilošću. (129) Studija koja je obuhvatila velik broj žena povezala je povećanje indeksa tjelesne mase preko 25 kg/m² s dužom folikularnom fazom i skraćenom lutealnom fazom. (130) Detaljno istraživanje koju su proveli neki od istih istraživača pokazalo je smanjenu amplitudu LH i srednje razine LH u serumu kod pretilih žena koje imaju redovite cikluse, u usporedbi sa ženama normalne mase, što je potencijalno dovelo do skraćene lutealne faze. (28) Koncept i definicija neodgovarajuće lutealne faze i njezina uloga u plodnosti dugo su tema rasprave. Kraće lutealne faze teoretski bi mogle utjecati na razvoj endometrija i kasniju implantaciju zametka. (131) Ako je ovaj problem postojao kod pretilih žena, to bi djelomično moglo objasniti nalaze koji pokazuju da debljina može biti povezana s povećanim rizikom od pobačaja kod spontanog začeca i smanjenom stopom implantacije zametka u pretilih žena koje primaju jajne stanice donora nakon IVF-a. (132)

Unatoč raznolikim rezultatima glede utjecaja debljine na endometriju, treba spomenuti da je debljina dobro poznati faktor rizika za hiperplaziju i karcinom endometrija. Na molekularnoj razini, endometriju pretilih žena pokazuje povećani izražaj steroidnih receptora i promijenjen izražaj drugih gena koji je izraženiji kod neplodnosti. (2) Može se zaključiti da, kao i utjecaj debljine na zametak, utjecaj debljine na endometriju i implantaciju zahtjeva daljnje razjašnjavanje i provedbu kvalitetnih istraživanja.

4.8. Utjecaj debljine na ishod postupaka medicinski potpomognute oplodnje

Zbog povećane neplodnosti, mnoge pretile žene odlučuju se pokušaj ostvarivanja trudnoće postupcima medicinski potpomognute oplodnje. Postupci MPO pokazali su se manje uspješnim kod pretilih žena i povezani su s povećanim brojem prijevremenih porođaja. (85) Pretile žene slabo reagiraju na indukciju ovulacije, zahtijevaju veće doze gonadotropina i duže trajanje protokola za razvoj folikula i ovulacijske cikluse. Osim toga, broj dobivenih jajnih stanica niži

je u pretilih žena što rezultira višom stopom prestanka ciklusa liječenja. (85) Jedno istraživanje utvrdilo je da pretilost nije imala utjecaja na pokazatelje kvalitete jajnih stanica koje su proučavali kao ni na stope trudnoće, ali da postoji mogućnost utjecaja debljine na kvalitetu zametaka u mlađih žena. (107) Model donorske jajne stanice jedan je od predloženih modela za istraživanje, pogodan za utvrđivanje učinka različitih karakteristika i izloženosti pacijentica na receptivnost endometrija i doprinos nepovoljnim ishodima tehnika potpomognute oplodnje, budući da se jajne stanice često dobivaju od zdravih mladih žena kojima nisu utvrđeni nikakvi reproduktivni problemi. Meta-analiza ishoda IVF-a u pretilih pacijentica koje su primile donorske jajne stanice pokazala je da debljina nije povezana sa smanjenom stopom implantacije zametaka ni kliničke trudnoće, kao ni s pobačajem i stopom živorođene djece. (133) Ovakav rezultat odgovara već spomenutoj tematici da utjecaj debljine na endometriju ostaje kontroverzan i predmetom ispitivanja. Neizostavno je spomenuti povezanosti između PCOS-a, debljine i sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS). Žene s PCOS-om predstavljaju veći rizik od pretjeranog odgovora na ovarijsku stimulaciju i OHSS-a. (134) OHSS je češći u mladim pacijentica, a karakteriziraju ga cistična povećanja jajnika i povećana propusnost kapilara koja može inducirati ekstravaskularni pomak tekućine. (134) Metaanaliza je istaknula višu stopu OHSS-a u žena s PCOS-om nego bez PCOS-a. (135) Zanimljivo je da je stopa OHSS-a smanjena u žena s pretilošću i PCOS-om, a ako se ova komplikacija pojavi, prognoza je bolja. (136)

4.9. Utjecaj debljine na trudnoću i dijete

Zabilježeno je da je visoki ITM u trudnica povezan s višim stopama carskog reza, većim morbiditetom majki ili novorođenčadi, kao i s većom potrebom za neonatalnom/prenatalnom intenzivnom njegom, duljim bolničkim liječenjem. (137) Zapravo, majčina pretilost, osim veće učestalosti hipertenzije, preeklampsije, kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa, nealkoholne steatoze jetre, raka i artritisa majke, također uključuje specifične rizike i za fetus i za majku, tijekom trudnoće te u vrijeme porođaja. (138) U stvari, rizici od hipertenzije u trudnoći, venske tromboembolije i embolije amnionskom tekućinom (osobito uslijed traume abdomena), spontanog pobačaja, prijevremene indukcije poroda, infekcija i dehiscencije kirurške rane su veći. (139–141) Česta je fetalna makrosomija, uz veći rizik za majku zbog mase novorođenčeta više od 4500 grama. Treba naglasiti da je ovdje riječ o metaboličkoj, odnosno makrosomiji uzrokovanoj okolišnim čimbenicima (fetalna hiperinzulinemija i prekomjerno nakupljanje masnog tkiva) gdje dijete raste iznad svog genetičkog potencijala, za razliku od konstitucijske

makrosomije. (142–144) Pretile pacijentice također mogu imati poteškoća u dovršetku druge faze porođaja zbog distocije mekog tkiva s povećanim rizikom od zaustavljanja porođaja i potrebe za carskim rezom. (145) Osim toga, novorođenče pretile trudnice ima povećani rizik od traume glave, distocije ramena, ozljeda brahijalnog pleksusa i prijeloma ključne kosti. (146) Veliko populacijsko istraživanje pokazalo je da, osim povećanog rizika pojavnosti velikih kongenitalnih malformacija, kao i različitih malformacija specifičnih za pojedine organe, postoji progresivan porast tog rizika u ovisnosti o stupnju pretilosti, odnosno porastu ITM-a. (147) Od malformacija koje zahvaćaju samo jedan organ, u djece pretilih majci najčešće su se javljale kongenitalne srčane greške. Najistaknutija povezanost porasta ITM-a majke s rizikom pojave kongenitalnih grešaka uočena je kod malformacija živčanog sustava, poput spine bifide i omfalokele jer su djeca majci s $ITM > 40 \text{ kg/m}^2$ imala dvostruko veći rizik od pojave tih malformacija. (147) Pretpostavljeni mehanizmi koji povećavaju stope kongenitalnih anomalija uključuju hiperglikemiju ili inzulinsku rezistenciju i povezane posljedice. Nadalje, povećan rizik od kongenitalnih malformacija u djece pretilih žena može se objasniti teškoćama vizualizacije tijekom ultrazvučnog pregleda i nedostatkom prilagodbe tjelesne težine tijekom mjerenja biokemijskih markera, na što ukazuje i Međunarodna federacija ginekologa i opstetričara. (148) U slučajevima prisutnosti malformacija, potrebni su visokospecijalizirani kirurški zahvati korekcije što može imati dugoročne psihosocijalne posljedice na dijete te je još jedan od brojnih razloga zašto djelovati na prevenciju pretilosti, kako bi se spriječilo da do malformacija uzrokovanih majčinom pretilošću uopće dođe. (149) Važno je imati na umu da preventivni gubici težine u ranoj trudnoći nisu odgovarajuće rješenje budući da do organogeneze dolazi u prvih 8 tjedana gestacije, a tako i do kongenitalnih malformacija. (147)

Osim toga, čini se da je majčina pretilost povezana s razvojem metaboličkog sindroma, dijabetesa i pretilosti u djece, čime se nastavlja ovaj opasni ciklus. Sve je više zabrinjavajućih dokaza koji sugeriraju da pretilost majke može predstavljati rizik kroz više generacija. Znamo da pretilost utječe na međugeneracijski rizik, što znači rizik od razvoja bolesti kod izravnih potomaka kasnije u životu. Djeca pretilih majki imaju veću vjerojatnost da će u odrasloj dobi razviti pretilost, dijabetes tipa 2 i kardiovaskularne bolesti. (150) To može biti posljedica epigenetskih modifikacija u maternici. U modelu DIO miša, mladunci su manji pri rođenju, ali zatim pokazuju sustizanje prekomjernim rastom i razvojem metaboličkog sindroma. (88) Ekspresija gena u posteljicama ženki s DIO pokazuje promjene u utisnutim genima (genomski *imprinting*) i genima koji reguliraju metabolizam lipida. (151) Tijekom ispitivanja placenti pretilih majki, otkrivene su povećane razine globalne metilacije. (152) Nadalje, studija na DIO

mišjem modelu pokazala je da se metabolička disfunkcija uzrokovana poremećenom dinamikom mitohondrija može prenijeti kroz majčinu liniju nasljeđivanja do druge i treće generacije potomaka. Autori su pokazali da metabolički sindrom uzrokovan majčinom prehranom na mišjem modelu rezultira transgeneracijskim nasljeđivanjem aberantnih mitohondrija. (153) Abnormalna ekspresija kompleksa mitohondrijskog transportnog lanca elektrona i dinamičkih proteina uočena je kod potomaka od 1. do 3. generacije, unatoč činjenici da su jeli redovitu prehranu odmah nakon prestanka hranjenja majčinim mlijekom. Čini se da je prijenos putem germinativne linije i preko abnormalnih jajnih stanica. (153) Kod ljudi, s prehranom djece koja je blisko slična prehrani njihovih roditelja, učinci majčinog metaboličkog sindroma mogu biti veći nego u ovom mišjem modelu.

Nešto rjeđa, ali vrlo opasna opstetrička komplikacija jest ruptura maternice. (154) Ona može rezultirati ozbiljnim posljedicama po majku i dijete. Uobičajeni znakovi i simptomi ruptуре maternice uključuju vaginalno krvarenje, bol u trbuhu, gubitak fetalne pozicije, fetalnu bradikardiju i smanjenu varijabilnost fetalnog otkucaja srca. Pravovremeno prepoznavanje i intervencija mogu smanjiti ozbiljnost komplikacija povezanih s rupturom maternice. Hipoteza jednog istraživanja bila je kako je rizik perinatalnih komplikacija vezanih uz rupturu uterusa viši u pretilih trudnica. (155) Dakle, abdomen pretile majke ograničava kvalitetu kontinuiranog praćenja fetalnog otkucaja srca, otežava i potencijalno odgađa dijagnozu promjena u otkucajima fetalnog srca. Važno za istaknuti jest da je vrijeme odluke na hitno potreban porod carskim rezom produljeno za prosječno 4.5 minuta zbog poteškoća transporta pretile pacijentice u operacijsku salu, kao i kirurških izazova ulaska u pretili abdomen. (155)

Svakako treba spomenuti utjecaj stresa endoplazmatskog retikuluma na apoptozu u posteljici žena s teškom preeklampsijom ranog ili kasnog početka. (79) Razine markera stresa endoplazmatskog retikuluma bile su povišene u posteljici žena s preeklampsijom što sugerira da apoptoza uzrokovana endoplazmatskim stresom igra važnu ulogu u razvoju ove komplikacije opasne po majku i dijete. (79)

Različiti uzroci ispitani su kao mehanizmi koji potencijalno povezuju pretilost majke s pretilošću i metaboličkim zdravljem potomstva. Ranije je spomenuto da debljinu karakteriziraju metabolički i endokrini poremećaji, poput stanja upale, inzulinske rezistencije, hiperinzulinemije, lipotoksičnosti itd. Pretilost, dakle, u negravidnih odraslih osoba može dovesti do mnoštva komplikacija povezanih s upalom i imunološkom disregulacijom. Budući da trudnoća također izaziva upalu i promjene u imunološkom sustavu, međudjelovanje

trudnoće, pretilosti, fetusa i ovih upalnih i imunoloških promjena može biti uzrok višestrukih komplikacija koje se susreću u trudnoćama pretilih žena. U pozadini toga leži mnoštvo genetskih, epigenetskih i životnih razlika koje izravno ili neizravno utječu na debljanje, pretilost i metabolizam. Općenito, mnoge studije ukazuju na model prema kojem promjene u prehrani ili izlaganje jednom ili više metabolita ili hormona povezanih s pretilošću tijekom kritičnih faza razvoja mogu promijeniti razvojne putove u potomstvu i dovesti do većeg nakupljanja masnog tkiva. (156–160)

Studije na eksperimentalnim modelima i ograničeni podaci o ljudima sugeriraju da su najraniji stadiji razvoja, zajedno s razdobljem pred samo začeće i tijekom začeća, ključni. (153,161,162) Iako se razvojno programiranje povezano s pretilošću vjerojatno događa tijekom gestacije i novorođenačkog života, ključno je ustanoviti egzaktna razdoblja tijekom kojih dolazi do presudnih promjena jer se time mogu osmisliti učinkovite intervencije. Ovi dugotrajni učinci mogli bi biti djelomično posredovani reprogramiranjem strukture organa i tkiva i mogli bi funkcionirati kroz epigenetske mehanizme u maternici. Nadalje, razvojne putanje također će vjerojatno biti modificirane u postnatalnom razdoblju putem signala u mlijeku, promjenama u mikrobiomu koje prenosi majka, izborom komplementarne prehrane i okruženjem u domu djeteta, što dalje djeluje na razvojne promjene. (163)

Iako se utjecaj na dijete isprva možda ne čini kao vezan za utjecaj debljine na neplodnost, valja imati na umu spomenutu hipotezu da djeca pretilih majci imaju veću šansu razvoja pretilosti i metaboličkog sindroma, što čini začarani krug, stvarajući još pretilih pacijentica koje mogu imati problema s plodnošću. (16) Zbog te, ali i ostalih potencijalnih posljedica koje debljina može imati na dijete pretila majke, od iznimne je važnosti uvesti preventivne mjere protiv pretilosti kod mladih žena. Imajući na umu kako se debljina smatra visoko preventabilnom bolešću, ne može se dovoljno naglasiti važnost nužnih intervencija što bi rezultiralo ne samo sprječavanjem negativnog učinka na zdravlje same žene, već i njenog djeteta.

5. Intervencije koje bi mogle poboljšati plodnost u pacijentica s debljinom

Unatoč tome što još ima prostora za mnoga istraživanja utjecaja debljine na žensku neplodnost, neosporivo je da utjecaj postoji. Budući da se debljina smatra preventabilnom bolešću na koje uvelike utječu životni stil i promjenjivi čimbenici, važno je djelovati u smjeru prevencije. Prevencija debljine zadaća je svih ljudi, osobno ili profesionalno. Utvrđeno je da djeca obrasce ponašanja i prehrambene navike usvajaju vrlo rano pa je uloga obitelji da od najranije dobi uči

najmlađe ispravnom odnosu sa hranom, namirnicama i važnošću fizičke aktivnosti duž cijelog životnog vijeka. Poticanje zdrave prehrane i fizičke aktivnosti mora se nastaviti duž školovanja, ali i na radnom mjestu. Zdravstveni djelatnici imaju vrlo važnu ulogu u promicanju zdravih navika i naglašavanju koliko je bitan gubitak tjelesne mase u ostvarivanju trudnoće. Postizanjem smanjenja trenda debljine u svijetu ne bi se postigao samo potencijalni učinak na plodnost žena, već bi se svakako smanjila pojavnost brojnih drugih stanja i komplikacija do kojih debljina dovodi (poput povećanog kardiovaskularnog rizika, dijabetesa tipa 2, psihičkih tegoba itd.) i rasteretio bi se zdravstveni sustav. Preporuča se, kada je problem pretilosti već prisutan, prvo pokušati s metodama promjene životnog stila u vidu prehrane i fizičke aktivnosti. Ako mjere smanjenja tjelesne mase i promjene životnog stila ne postignu željeni rezultat u vidu poboljšanja plodnosti, postoje farmakološke metode i barijatrijska kirurgija kao preostale opcije ostvarivanja potomstva pretilih žena. Trenutne smjernice intervencije životnog stila pomiču fokus sa samo gubitka tjelesne mase na općenito poboljšanje zdravstvenih ishoda usmjerenih na pacijenta. Skrb o pretilosti trebala bi se temeljiti na medicini utemeljenoj na dokazima, a osobe s pretilošću trebale bi imati pristup intervencijama utemeljenim na dokazima, uključujući nutricionističku terapiju, tjelesnu aktivnost, psihološke intervencije, farmakoterapiju i kirurgiju. Smjernice preporučuju da bi sve osobe s pretilošću imale koristi od usvajanja zdravog, dobro uravnoteženog obrasca prehrane i angažiranja u redovitoj aerobnoj tjelesnoj aktivnosti (npr. 30-60 minuta većinu dana u tjednu). Trebali bi dobiti individualiziranu podršku za promjenu ponašanja. Intervencija u načinu života uključujući prehranu i tjelovježbu prvi su korak koji može dovesti do malog gubitka tjelesne mase (3%–5%) i pomaže u održavanju tjelesne mase nakon inicijalnog gubitka. Može se kombinirati s lijekovima za mršavljenje ili barijatrijskom kirurgijom. (164) Važno je napomenuti da je debljina kronična bolest sa sklonošću relapsa i progresije, ako se to može tako nazvati, budući da je većinom pod kontrolom individue. Najvažniji aspekt bilo koje od intervencija i postupaka koje se provode kako bi se smanjila tjelesna masa i time povećala plodnost jest da smanjenje tjelesne mase mora biti održivo i trajno. Imajući to na umu, podrška ženama koje pokušavaju izgubiti na tjelesnoj masi mora biti sveobuhvatna i nikako zanemarena jer upornost i psihološki aspekt ove intervencije imaju ključnu ulogu u uspješnosti.

5.1. Redukcija tjelesne mase

Već duće vrijeme jednoliki cilj svih životnih intervencija za poboljšanje plodnosti pretilih žena bio je smanjenje tjelesne mase. Literatura o učinku gubitka težine na pretile žene koje žele začeti je raznolika i potiče na propitivanje potrebe za smanjenjem tjelesne mase prije pokušaja

začeća. U kohorti od 170 žena koje su bile podvrgnute IVF-u, kratkotrajni gubitak težine bio je povezan s većim prinosom jajnih stanica u metafazi II u pretilih žena, ali kliničke stope trudnoće i stopa živorođene djece nisu bili pogođeni. (165) U drugoj retrospektivnoj kohortnoj studiji predstavljeni su podaci pretilih žena s neplodnošću koje su upućene u savjetovanište za mršavljenje s ciljem gubitka tjelesne težine od 10%. Ukupno 32% pacijentica postiglo je cilj gubitka tjelesne težine, a ta su pacijentice imale značajno više stope začeća i živorođene djece. (166) U malom randomiziranom kontroliranom ispitivanju pretilih žena koje su bile podvrgnute liječenju neplodnosti, one koje su randomizirane na intenzivnu 12-tjednu intervenciju načina života imale su prosječan gubitak tjelesne mase od 6,6 kg i značajno veću stopu živorođene djece od kontrolne skupine (44% u odnosu na 14%), te su zahtijevale manje ciklusa liječenja (dva u odnosu na četiri). (167)

Druge studije ispitivale su učinak gubitka tjelesne mase kod pretilih žena s PCOS-om, što može predstavljati ponešto drugačiju patofiziologiju od same pretilosti. (168,169) Nedavno ispitivanje randomiziralo je žene s prekomjernom tjelesnom masom i pretile s PCOS-om na 16-tjedno liječenje uz upotrebu oralne hormonske kontracepcije, intervenciju u načinu života s lijekovima za mršavljenje ili kombinirano liječenje uz upotrebu oralne hormonske kontracepcije i intervenciju u načinu života. Nakon intervencije, žene su podvrgnute indukciji ovulacije s tempiranim spolnim odnosom tijekom četiri ciklusa. I skupina s intervencijom u načinu života i kombinirana skupina imale su > 6% gubitka mase i pokazale su veće stope ovulacije u usporedbi sa skupinom koja je koristila samo oralnu hormonsku kontracepciju. Studija nije bila dovoljno snažna da bi otkrila razliku u stopi živorođene djece, ali postojao je trend najvećeg poboljšanja intervencijom u načinu života. (168) Analiza dvaju multicentričnih kliničkih ispitivanja u neplodnih pretilih žena s PCOS-om uspoređivala je trenutno liječenje primjenom indukcije ovulacije u odnosu na odgođeno liječenje nakon intervencije u načinu života i gubitka tjelesne mase, rezultirajući boljom stopom ovulacije i živorođene djece u skupini s odgodom indukcije ovulacije. (169)

Usljedile su novije studije, započevši s nizozemskom LIFEstyle studijom. Veliko randomizirano kontrolirano istraživanje uključilo je 577 pretilih ($ITM \geq 29 \text{ kg/m}^2$) neplodnih žena na 6-mjesečnu intervenciju načina života prije 18 mjeseci liječenja neplodnosti ili na liječenje neplodnosti tijekom 24 mjeseca započeto bez prethodne intervencije. (170) Ciljani gubitak tjelesne mase bio je 5-10%, a da bi se to postiglo, ispitanice su upućene da smanje energetske unos za 600 kilokalorija (kcal), održavajući dnevni unos od minimalno 1200 kcal i

da uvedu fizičku aktivnost srednje razine intenziteta poput hodanja 10000 koraka dnevno te 30 minutne treninge 2-3 puta tjedno. Došlo je do značajne stope prekida u intervencijskoj skupini (21,8%), što je čest problem u studijama mršavljenja i samo ukazuje koliko je izazovno potaknuti ljude na promjene životnog stila, a još teže da ih se pridržavaju. Prosječni gubitak tjelesne mase u intervencijskoj skupini iznosio je 4,4 kg, a samo 43% ispitanica postiglo je zadani cilj gubitka tjelesne mase od 5%. (170) Zabilježen je značajno veće smanjenje tjelesne mase u intervencijskoj skupini, ali popratna studija nakon 5.5 godina nije zabilježila razliku u indeksu tjelesne mase među skupinama. (171) 24 mjeseca nakon randomizacije žene intervencijske skupine imale su značajno manju vjerojatnost vaginalnog poroda živorođenčeta u terminu (27% naspram 35%; omjer stopa 0.77). Međutim, kada se računaju trudnoće začete tijekom 24 mjeseca uz one rođene unutar tog vremenskog okvira, nije bilo značajnih razlika između skupina u rođenju živorođenog djeteta. Primjetno je da su žene u intervencijskoj skupini imale značajno veću vjerojatnost spontanog (nepotpomognutog) začeca u usporedbi s onima u kontrolnoj skupini (26% naspram 16%; omjer stopa 1.61), što je u konačnici zahtijevalo manje tretmana za plodnost. Također je vrijedno napomenuti da su sudionici u intervencijskoj skupini koji su postigli najveći gubitak težine imali manji rizik od komplikacija u trudnoći kao što su hipertenzija i prijevremeni porod. (170) Ipak, treba naglasiti i da nije bilo značajnih razlika u prekomjernom dobivanju na tjelesnoj masi tijekom trudnoće, gestacijskom dijabetesu, indukciji poroda, spontanom vaginalnom porodu ili carskom rezu. (172) Analiza isplativosti ove studije pokazala je da je intervencija u načinu života koja prethodi liječenju neplodnosti jeftinija kada se prati kroz duži vremenski period, ali ne i učinkovitija od promptnog liječenja neplodnosti u vidu rađanja živorođenčadi. (173)

Švedsko multicentrično istraživanje randomiziralo je 317 žena s $BMI \geq 30$ i $< 35 \text{ kg/m}^2$ u intervencijsku skupinu na 16 tjedana smanjenja tjelesne mase nakon čega je slijedila IVF i skupinu koja je podvrgnuta trenutnoj IVF. (174) Intervencija smanjenja tjelesne težine imala je za cilj postići ITM što je moguće bliže normalnom i započela je s 12 tjedana stroge niskokalorične tekuće dijeta s dnevnim energetske unosom od 880 kcal nakon čega su slijedili pojedinačni posjeti nutricionistu radi ponovnog uvođenja krute hrane i stabilizacije tjelesne mase. Otkrili su da je smanjenje tjelesne mase u intervencijskoj skupini bilo značajno veće nego u kontrolnoj skupini. Zanimljivo, za razliku od nalaza u prethodno spomenutim studijama, stopa odustajanja intervencijske skupine bila je samo 4%. Ova studija također nije pronašla statistički značajnu razliku u ukupnom broju živorođenčadi (29,6% naspram 27,5%, grupa koja gubi na tjelesnoj masi naspram kontrolne). Međutim, slično nizozemskoj LIFestyle studiji, pronašli su

značajno veću stopu spontane trudnoće u skupini koja je gubila na tjelesnoj masi (11% naspram 3%), iako je nejasno koliko je žena u skupini koja je neposredno bila podvrgnuta IVF-u imalo priliku za trudnoće prije početka IVF tretmana. Ova studija također sugerira da intenzivno smanjenje tjelesne mase strogom niskokaloričnom tekućom dijetom ne utječe negativno na rezultate. (174) Sekundarna analiza navedenog švedskog istraživanja provedena je s ciljem utvrđivanja učinka intervencije smanjenja tjelesne mase na pretila žene podvrgnute postupku IVF-a na srednju vrijednost porođajne mase i odstupanje od očekivane porođajne mase, ali i učinak na druge perinatalne i maternalne ishode. Ishodi su u obje grupe bili u redu. Nisu nađeni dokazi da intervencija smanjenja tjelesne mase u navedenim okolnostima pretilih žena podvrgnutih IVF-u ima negativan učinak na srednju vrijednost porođajne mase ni očekivani porođajnu masu. Doduše, podaci o drugim ishodima nisu relevantni zbog premalog broja ispitanika. (175) Studija koja je nakon 2 godine popratila švedsko istraživanje iz 2017. godine ispitala je povećava li gubitak tjelesne mase prije IVF-a vjerojatnost da će pretila žena imati dijete u roku od dvije godine. Kao što je ranije navedeno, iako su žene u grupi za smanjenje tjelesne mase uspjele značajno reducirati masu, nisu imale više djece u usporedbi sa ženama koje nisu smanjile tjelesnu masu. U popratnoj studiji te žene su promatrane 2 godine nakon prvog ispitivanja. Žene su dobile upitnik na koji su odgovorile gotovo sve pacijentice iz glavne studije. Utvrđeno je da je više od polovice žena u skupini koja je smanjila tjelesnu masu imalo dijete (57,2%), a rezultat je bio približno isti za drugu skupinu (53,6%). U tom su trenutku dvije skupine imale sličan ITM. Ovo istraživanje pokazuje da pretila žena koje smanje tjelesnu masu prije IVF-a nemaju veću vjerojatnost da će imati dijete u sljedeće 2 godine u usporedbi sa ženama koje nisu izgubile na masi prije IVF-a, te da je većina žena koje su izgubila ujedno i vratila te kilograme u dvije godine, čak i one visoko motivirane. Zaključak koji se može izvući jest da redukcija tjelesne mase prije postupka IVF-a ne povećava kumulativnu stopu živorođene djece. (176)

Još jedna studija iz 2022. pokušala je utvrditi utječe li redukcija tjelesne mase na začeće i ishode IVF-a u vidu ostvarivanja trudnoće i rođenja živog djeteta. Provedeno je randomizirano kontrolirano ispitivanje u kojem su ispitivani učinci intenzivne intervencije životnog stila u razdoblju prije začeća. Jedna skupina žena podvrgnuta je 16 tjedana intenzivne intervencije s ciljem smanjenja tjelesne mase pomoću promjena u prehrani i lijekova za smanjenje mase (orlistat) uz povećanu fizičku aktivnost. Druga skupina žena predviđena je za povećanu fizičku aktivnost, ali s ciljem održavanja tjelesne mase. Utvrđeno je da je intenzivna intervencija rezultirala s oko 7%-tnim gubitkom tjelesne mase u intenzivnoj skupini, naspram standardne

skupine, koja je bila bez značajnog gubitka tjelesne mase. Nakon intervencije prije začeća, obje su skupine primile 3 ciklusa rutinskog liječenja neplodnosti. Nije bilo značajnih razlika u kumulativnoj stopi trudnoće ili stopi živorođenih među skupinama. Mali broj trudnoća smanjio je statističku snagu za ispitivanje razlika u stopi komplikacija u trudnoći između skupina (npr. povećanog rizika pobačaja u skupini intenzivne intervencije). Navedena studija podupire druge studije koje nisu pokazale da smanjenje tjelesne mase povoljno utječe na plodnost i stopu živorođenosti. Dakle, ne postoje čvrsti dokazi koji bi preporučili gubitak tjelesne mase prije začeća kod pretilih žena s neobjašnjivom neplodnošću. (177) Sekundarna studija prethodno navedene provedena je s ciljem utvrđivanja utječe li uspješan gubitak tjelesne mase prije stimulacije jajnika s intrauterinom inseminacijom na rizik od budućih komplikacija u trudnoći kod žena s pretilošću i neobjašnjivom neplodnošću nakon liječenja neplodnosti. Od statistički značajnih rezultata pronađeno je da među ženama s pretilošću i neobjašnjivom neplodnošću, koje su imale živorođenu djecu nakon liječenja neplodnosti, gubitak tjelesne mase prije trudnoće zbog intervencije u načinu života prije stimulacije jajnika s intrauterinom inseminacijom povezan s nižim rizikom od preeklampsije. (178)

Malo se zna o razlici u učinkovitosti intervencije životnog stila između žena s PCOS-om i onih koje nemaju PCOS. U post hoc longitudinalnoj analizi randomiziranog kontroliranog ispitivanja na kojem se bazirala LIFEstyle studija, cilj je bio istražiti jesu li neplodne žene s PCOS-om i pretilošću (N = 87) drugačije reagirale na 6-mjesečni program intervencije životnog stila od pretilih neplodnih žena bez PCOS-a (N = 172). (179) Obuhvaćeno je nekoliko aspekata intervencije kao što su promjene u prehrani, tjelesnoj aktivnosti i stopi odustajanja, kao i učinak na tjelesnu masu, kvalitetu života i kardiometaboličke ishode. Iako se ITM u obje skupine značajno smanjio nakon 3 mjeseca i 6 mjeseci, nije bilo značajnih razlika između skupina nakon 3 mjeseca ni 6 mjeseci. Žene s PCOS-om i žene bez PCOS-a imale su sličnu suradljivost u smislu stvarne promjene prehrane i tjelesne aktivnosti. Kvaliteta života u mentalnom aspektu nisu bili različiti ni nakon 3 ni nakon 6 mjeseci. Kvaliteta života u fizičkom aspektu imala je niže rezultate u žena s PCOS-om u usporedbi sa ženama bez PCOS-a nakon 3 mjeseca, ali ne i nakon 6 mjeseci. Kardiometabolički parametri nisu se razlikovali između skupina. Rezultati su u konačnici pokazali da su neplodne pretile žene s PCOS-om i neplodne pretile žene bez PCOS-a uglavnom slično reagirale na intervenciju životnog stila i postigle istu razinu poboljšanja po pokazateljima kardiometaboličkog zdravlja. (179)

Nakon pregleda kroz postojeću literaturu, može se uočiti da je blagotvoran učinak redukcije tjelesne mase na stopu živorođene djece pretilih majki vrlo upitan. Većina novijih, kvalitetno dizajniranih i provedenih istraživanja pokazala je da ne postoje jasni dokazi da redukcija tjelesne mase utječe na poboljšanje plodnosti. Ipak, postoji mogućnost da smanjenje tjelesne mase može povoljno utjecati na manji rizik od komplikacija kao što su hipertenzivni poremećaji u trudnoći i prijevremeni porod. Također se čini da je stopa spontanog začeca nešto viša nakon redukcije tjelesne mase. Uvid koji se dobiva iz novijih studija djelomično opovrgava potrebu za redukcijom tjelesne mase prije pokušaja začeca. Sve navedene rezultate treba dodatno potkrijepiti studijama koje će uslijediti kako bi se poboljšao ishod za majku i za dijete.

5.1.1. Prehrana

Vrlo je vjerojatno da na plodnost ne utječe samo prekomjerni unos kalorija, već i distribucija tih kalorija po grupama namirnica. U studiji koja je uspoređivala čimbenike prehrane kod žena s PCOS-om u Sjedinjenim Američkim Državama i Italiji, primijećeno je da su Amerikanke imale veću prosječnu tjelesnu masu i više kardiovaskularnih rizika (poremećena tolerancija glukoze, povišen kolesterol lipoproteina niske gustoće). Zanimljivo je da je kalorijski unos bio sličan u obje skupine, ali su Amerikanke unosile više zasićenih masti. (180) Studija praćenja nastojala je utvrditi prevalenciju metaboličkog sindroma u talijanskoj kohorti žena s PCOS-om, koja se približava 50% u Amerikanki s PCOS-om. Prevalencija je bila mnogo niža u Talijanki, u rasponu od 8% do 16%, ovisno o korištenim dijagnostičkim kriterijima. (181) Ove i slične opservacijske studije prevalencije bolesti među populacijama, uključujući pretilost i dijabetes tipa 2, dovele su do zanimanja za potencijalnu terapijsku korist „mediteranske“ prehrane, koju karakterizira veći unos nezasićenih masti, manji unos životinjskih masti i niži omjeri omega-6 naspram omega-3 masnih kiselina. Pridržavanje mediteranske prehrane tijekom 2 godine u bolesnika s metaboličkim sindromom značajno je smanjilo inzulinsku rezistenciju i serumske koncentracije upalnih markera, uključujući CRP i IL-6. (182) Tijekom jedne studije ispitali su prehrambene obrasce 161 para koji su bili podvrgnuti IVF/ICSI i usporedili dvije kategorije, "zdravu prehranu" koja je uključivala malo prerađenih proizvoda u odnosu na mediteransku prehranu. Pridržavanje mediteranskoj prehrani povezano je s povećanom vjerojatnošću trudnoće. (183) Španjolska studija slučaja-kontrola uspoređivala je prehrambene obrasce plodnih i neplodnih žena kategoriziranih kao „Zapadnjakinje“ ili „Mediteranke“. Niži rizik od neplodnosti primijećen je kod žena koja su se najviše pridržavale mediteranske prehrane. (184) Objavljena je i studija o "dijeti za plodnost", obrascu unosa hrane koji je povezan s nižim rizikom od ovulacijske neplodnosti i karakteriziran manjim unosom

transmasnih kiselina i životinjskih bjelančevina te većim unosom ugljikohidrata s niskim glikemijskim indeksom, mliječnih proizvoda s visokim udjelom masti i multivitamina. (185–188) Kohorta je uključivala više od 17 000 žena, praćenih tijekom 8 godina, dok su pokušavale zatrudnjeti. Ispitanice su raspoređene na temelju njihova pridržavanja gore spomenutoj „dijete za plodnost“. Žene u najvišem kvartilu pridržavanja imale su prilagođeni relativni rizik od 0,34 za ovulacijsku neplodnost, što ukazuje na značajan utjecaj prehrane. (189)

Bolje razumijevanje mehanizama koji leže u pozadini utjecaja pretilosti na plodnost dovelo je do istraživanja ciljanih dodataka prehrani. S obzirom na to da su ROS uključeni u disfunkciju mitohondrija jajnih stanica, antioksidansi mogu ublažiti utjecaj pretilosti na jajnik. Ključni antioksidans u lancu prijenosa elektrona je koenzim Q-10 (CoQ-10), za koji se pokazalo da opada starenjem. U modelu starih miševa, miševi kojima je davan CoQ-10 imali su veće stope ovulacije i veće leglo. To je u korelaciji s nižim brojem kopija mitohondrijske DNA, što ukazuje na manji mitohondrijski stres. (190) Malo randomizirano ispitivanje na starijim ženama koje su podvrgnute IVF-u pokazalo je potencijalnu korist CoQ-10, rezultirajući nižim stopama aneuploidije i višim stopama trudnoće, ali te rezultate treba dodatno provjeriti na više ispitanica. (191) Rezultati dodavanja CoQ-10 prehrani u DIO modelu miša bili su raznoliki. CoQ-10 nije smanjio razinu ROS-a u pretilih miševa, ali se činilo da poboljšava distribuciju mitohondrija jajnih stanica i poravnanje vretena i kromosoma. (192) CoQ-10 je proučavan u PCOS populaciji: 100 pacijentica podvrgnutih indukciji ovulacije, koje su prethodno bile rezistentne na klomifen, pokazalo je da dodavanje CoQ-10 prehrani poboljšava ovulaciju i stope trudnoće. (193) Ova istraživanja tek trebaju biti provedena na pretiloj neplodnoj populaciji.

Jedna studija je pokazala da “zdrava prehrana” ima pozitivan učinak i može uzrokovati povećanje prosječnog broja ukupnih jajnih stanica i jajnih stanica u metafazi II, a “nezdrava prehrana” može smanjiti mogućnost ostvarivanja trudnoće. Prehranu su razvrstali na zdravu, zapadnjačku i nezdravu na temelju upitnika u obliku popisa od 168 prehrambenih namirnica. Ni jedan način prehrane nije utjecao na stopu oplodnje i omjer zametaka dobre i loše kvalitete. Pokazalo se da stanje uhranjenosti može utjecati na ishode liječenja neplodnosti. Promjene prehrambenih navika prije pokušaja liječenja neplodnosti mogle bi poboljšati ishode, smanjiti troškove i poboljšati mentalno zdravlje i plodnost parova. (194)

5.1.2. Fizička aktivnost

Pokušalo se ispitati učinak tjelesne aktivnosti na plodnost u pretiloj neplodnoj populaciji, neovisno o gubitku tjelesne težine. U retrospektivnoj kohorti pretelih neplodnih žena koje su bile podvrgnute 216 ciklusa IVF/ICSI, ishodi pacijentica koje su se bavile redovitom tjelesnom aktivnošću uspoređeni su s onima koje nisu, prema procjeni validiranog Globalnog upitnika o tjelesnoj aktivnosti. Zabilježene su značajno veće stope trudnoće i živorođene djece u aktivnoj skupini, a relativni rizik rođenja živog djeteta iznosio je 3,71. Pokazalo se da redovita fizička aktivnost u pretilih pacijentica koja prethodi ciklusu MPO značajno poboljšava plodnost i ishod. (195) Na velikoj danskoj kohorti istraživana je učinka vježbanja na vrijeme potrebno za postizanje trudnoće. Uočen je obrnuto proporcionalan odnos između fekundabilnosti i tjelesne aktivnosti vrlo visokog intenziteta uspoređujući žene koje su ju provodile više od 5 sati tjedno s onima koje nisu radile ništa. Međutim, ovaj odnos nije postojao za žene s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretile žene koje su se bavile vrlo intenzivnom tjelesnom aktivnošću. Umjerena tjelesna aktivnost bila je povezana s malim povećanjem fekundabilnosti u kohorti. (196) Dokazano je da provođenjem tjelesne aktivnosti opadaju upalni medijatori u organizmu, što može pridonijeti poboljšanju plodnosti, imajući na umu prethodno spomenuti učinak upale na plodnost. (197)

5.1.3. Lijekovi za smanjenje tjelesne mase

Lijekovi za smanjenje tjelesne mase mogu biti korisni kada se koriste zajedno s promjenama životnog stila i mogu povećati vjerojatnost da će se pacijenti pridržavati promjena u ponašanju i načinu života, možda jer povećaju brzinu i stupanj gubitka tjelesne mase uz promjene životnog stila. Većina rezultira gubitkom tjelesne mase kroz privremene učinke na apetit, pa stoga pacijenti moraju smanjiti unos energije i/ili povećati potrošnju energije dugoročno, i nakon prestanka terapije, kako bi održali gubitak tjelesne mase postignut lijekovima. Orlistat ima drugačiji mehanizam djelovanja, blokirajući apsorpciju kalorija iz masti i reapsorpciju glukoze. Primjena lijekova za smanjenje tjelesne mase može se razmotriti u bolesnika s poviješću neuspješnog pokušaja redukcije tjelesne mase samo promjenom životnog stila. Treba imati na umu potencijalne nuspojave tih lijekova. Neki se povezuju s porastom krvnog tlaka i pulsa, dok neki mogu povećati rizik nastanka serotoninškog sindroma u pacijenata koji se liječe inhibitorima ponovne pohrane serotonina. Stoga, savjetuje se oprez pri propisivanju navedenih lijekova pacijentima s kardiovaskularnom bolešću, hipertenzijom, poviješću aritmija,

konvulzija, depresijom, anksioznošću i onima koji koriste terapiju za prestanak pušenja. Hrvatske smjernice za liječenje odraslih osoba s debljinom navode sljedeće: "Medikamentno liječenje debljine indicirano je za osobe s $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ili $ITM \geq 27 \text{ kg/m}^2$ s najmanje jednom komplikacijom povezanom s debljinom kada dosadašnjim pristupom nisu uspjele postići klinički značajan gubitak tjelesne mase ($>5\%$ ukupne tjelesne mase) i za održavanje izgubljene tjelesne mase, kako bi se podržala redukcijska prehrana, tjelesna aktivnost i psihološke intervencije. Gubitak tjelesne mase od 5% treba postići tijekom 3-mjesečnog liječenja. Ako to nije slučaj, terapiju treba prekinuti. U Hrvatskoj imaju odobrenje za kliničku upotrebu tri lijeka za kontrolu tjelesne mase: liraglutid, orlistat i kombinacija naltrekson/bupropiona." Od siječnja 2022. i semaglutid je odobren za liječenje pretilosti u odraslih. (7) Prema američkim smjericama preporučuje se i korištenje fentermina odnosno kombinacije fentermina i topiramata, koji u Hrvatskoj trenutno nisu odobreni lijekovi za liječenje pretilosti. (2,7) Metformin se, iako se često koristi u pacijentica s PCOS-om, ne smatra primjerenim lijekom za smanjenje tjelesne mase jer su njegovi učinci na to minimalni. (2) Unatoč tome što se inzulinski senzibilizatori ne preporučuju kao prva linija terapije za neplodnost, po nekim istraživanjima se čini da metformin ima određenu ulogu. Zapravo, u prisutnosti inzulinske rezistencije, metformin može povoljno djelovati na ovulaciju. (198,199) Metformin, povećavajući osjetljivost na inzulin, učinkovito smanjuje razinu cirkulirajućih androgena te poboljšava kvalitetu jajnih stanica u usporedbi s placebom. (200) Ima višestruke korisne učinke na metaboličke parametre i menstrualne poremećaje kod PCOS-a, i može smanjiti šanse za razvoj sindroma hiperstimulacije jajnika (OHSS) kada se koristi prije ili tijekom kontrolirane stimulacije jajnika za IVF. (201) Metformin poboljšava stope živorođenih, kliničke trudnoće i ovulacije bez dokaza o razlici u stopama pobačaja u usporedbi s placebom. (202) Nadalje, pokazalo se da enoksaparin i metformin smanjuju gubitak trudnoće u žena s PCOS-om i trombofilijom i/ili hipofibrinolizom, a koje su prethodno imale jedan ili više spontanih pobačaja. (203) Više puta je napomenuto da debljina sama po sebi pogoršava metaboličku ravnotežu te je vrlo važan uzrok neplodnosti, često povezan s PCOS-om, inzulinskom rezistencijom i hiperinzulinemijom, dodatno pogoršavajući višak androgena, što rezultira atrezijom folikula. Liječenje sitagliptinom može pomoći u žena s PCOS-om i inzulinskom rezistencijom da povećaju broj zrelih jajnih stanica i zametaka te da smanje broj nezrelih jajnih stanica, vjerojatno zbog smanjene apoptoze u granulozu stanicama, što dovodi do poboljšane kvalitete jajnih stanica. (204)

Važno je spomenuti da većina navedenih lijekova za smanjenje tjelesne mase nije detaljno

istražena u kontekstu neplodnosti, a nedovoljno je istražen i utjecaj na trudnoću pa je potreban dodatan oprez prilikom primjene. (2)

5.1.4. Barijatrijska kirurgija

Barijatrijska kirurgija trenutno se smatra najučinkovitijom metodom za postizanje značajnog smanjenja tjelesne mase i održavanje tjelesne mase nakon gubitka, bez obzira na korišteni tip procedure. (205) Pacijenti mogu izgubiti čak do 70% prekomjerne tjelesne mase unutar 12 mjeseci nakon zahvata, a u prosjeku će 5 godina nakon zahvata uspješno održati 50%-tni gubitak početne tjelesne mase. Najčešće korišteni zahvati barijatrijske kirurgije su Roux-en-Y želučana premosnica, što je ujedno i zlatni standard, *sleeve* gastrektomija, *mini* želučana premosnica i biliopankreatska diverzija s duodenalnom premosnicom. (2) Način na koji barijatrijska kirurgija uzrokuje smanjenje tjelesne mase jest restrikcijom količine hrane koja se može pohraniti u želudac i/ili smanjenom apsorpcijom kalorija i hranjivih tvari u tankom crijevu. Negativna strana barijatrijske kirurgije je mogućnost komplikacija koje idu uz kirurške zahvate, a može dovesti i do dugoročnog manjka vitamina i minerala koji zahtijeva doživotnu nadoknadu, pogotovo vitamina B12, željeza, kalcija i folata. (2)

Literatura o učinku barijatrijske kirurgije na ishode reproduktivnog zdravlja je ograničena. Retrospektivna kohortna studija koja je ispitala ishode trudnoće nakon barijatrijske kirurgije pokazala je manji rizik od gestacijskog dijabetesa, hipertenzivnih poremećaja u trudnoći i novorođenačke makrosomije. (206,207) Međutim, također je pokazala zabrinjavajuće povećan rizik od novorođenčadi male za gestacijsku dob. Uočeno je i povećanje rizika mrtvorodenosti i neonatalne smrti, bez utjecaja na prijevremeni porod. (208) U anketnoj studiji na 195 pacijentica s poviješću barijatrijske kirurgije, 71% žena koje su imale anovulacijske cikluse prije operacije postigle su normalnu menstruaciju, što je bilo u korelaciji s višim stupnjem gubitka težine. (209) Iznenadujuće, u prospektivnoj kohorti od 29 morbidno pretilih žena koje su podvrgnute želučanoj Roux-en-Y premosnici, 90% je imalo ovulaciju prije operacije. Jedina značajna promjena primijećena nakon kirurškog zahvata bilo je skraćivanje folikularne faze, no utjecaj toga na plodnost je nejasan. (210) Čini se da barijatrijska kirurgija poboljšava fenotip PCOS-a. U maloj studiji na 17 žena s PCOS-om koje su bile podvrgnute biliopankreatskoj diverziji ili laparoskopskoj premosnici, 16 nije zadržalo dijagnozu zbog sniženja razine androgena i uspostave redovitih menstruacija. Metabolički parametri, uključujući inzulinsku osjetljivost i krvni tlak, također su poboljšani. (211) Ovo ponovno ukazuje na to da pretilost ima značajan utjecaj na patofiziologiju PCOS-a. Treba napomenuti da ženama treba savjetovati

da u početku izbjegavaju trudnoću dok im se težina ne stabilizira. Uz to, već je spomenuto da barijatrijska kirurgija može biti povezana s nedostatkom mikronutrijenata, ali i kirurškim komplikacijama kao što su unutarnje hernije. (212)

Metaanaliza objavljena 2016. godine otkrila je da se incidencija dijagnostičkih značajki povezanih s PCOS-om značajno smanjila nakon barijatrijske kirurgije (46% prije operacije naspram 7% postoperativno, $P < .001$), kao i učestalost neplodnosti (18% prije operacije u odnosu na 4% postoperativno, $P = 1/4,0009$). (213) Dvije studije koje su procjenjivale učinak barijatrijske kirurgije na ishod IVF-a, kod pacijentica koje su prethodno imale neuspješne cikluse IVF-a, pronašle su proturječne rezultate. Prva studija objavljena 2014. uključila je sedam pacijentica koje su bile podvrgnute IVF-u prije i nakon barijatrijske operacije i otkrila je smanjenje količine gonadotropina potrebnih za stimulaciju, ali nije bilo razlike u vršnoj razini estradiola, broju folikula i jajnih stanica, stopi oplodnje ili broju visokokvalitetnih zametaka. (214) Druga veća studija, objavljena 2017., uključila je 40 pacijentica i, sukladno prethodnoj studiji, primijetila je smanjenje potrebnih jedinica gonadotropina, ali je pronašla povećan broj zrelih folikula, preuzetih jajnih stanica, zrelih jajnih stanica, stope oplodnje i visokokvalitetnih zametaka. Utvrđeno je da je stopa trudnoća nakon barijatrijske operacije iznosila 37,5%, a broj živorođene djece 35%. S obzirom da je IVF prethodno bio neuspješan u svih pacijentica, promjene u stopi trudnoća i živorođenčadi smatrane su značajnima. (215)

Zbog već spomenute zabrinutosti u vezi s malapsorpcijom, procjena nutritivnog statusa pacijentice prije trudnoće i dodatak mikronutrijenata nakon barijatrijske kirurgije je imperativ. Preporučeno je odgađanje trudnoće u razdoblju od 1 do 2 godine nakon barijatrijske operacije kako bi se izbjegla izloženost ploda nedostacima u prehrani uslijed brzog gubitka tjelesne mase majke, a Američko društvo za metaboličku i barijatrijsku kirurgiju preporučuje pričekati 12-18 mjeseci. (2) Osobito u kasnim reproduktivnim godinama, dobiti odgađanja trudnoće radi postizanja gubitka tjelesne težine moraju se moraju se dobro odvagati s rizikom smanjenja plodnosti koji nepobitno dolazi s godinama. Jasno je da su potrebna dodatna istraživanja o učinku barijatrijske kirurgije na neplodnost povezanu s debljinom. (2)

5.2. Farmakološke mogućnosti liječenja neplodnosti

Farmakološke mogućnosti liječenja neplodnosti podrazumijevaju lijekove za indukciju ovulacije koji potiču razvoj i otpuštanje jajne stanice. Klomifen citrat (CC) je selektivni modulator estrogenskih receptora, te je uz letrozol najčešći lijek koji se koristi za liječenje

smanjene plodnosti u žena s anovulacijskim ciklusima u sklopu PCOS-a. Djeluje stimulirajući izlučivanje gonadotropina hipofize putem otpuštanja GnRH. Doduše, može imati štetne učinke kao što su promjene u endometriju i cervikalnoj sluzi koje mogu oslabiti implantaciju nakon uspješne indukcije ovulacije kao i viši rizik višeplođnih trudnoća. (216) Ti štetni učinci dovode do manje stope trudnoće, približno 18%, uzimajući u obzir visoku stopu ovulacije. (217) Liječenje prve linije koje predlažu smjernice je letrozol, koji se smatra boljom alternativom za indukciju ovulacije, uzrokujući više stope trudnoće, kraće vrijeme do trudnoće i manje šanse za višestruku trudnoću. Najboljom se čini kombinacija CC-a i letrozola. (218–221) Za razliku od CC-a, letrozol nema antiestrogene učinke na endometrij, ima kratak poluživot i uzrokuje kasni folikularni porast cirkulirajućih estrogena nakon razvoja endometrija, što dovodi do bolje stope trudnoće, kraći FSH prozor s naknadnom monoovulacijom. (216) Predloženo je da bi u slučaju rezistencije na CC, u 20%-25% pacijentica, letrozol i gonadotropini mogli biti učinkovitije opcije. (222) Žene s PCOS-om obično imaju visoku prevalenciju inzulinske rezistencije u većini slučajeva, ali je vjerojatna i veća otpornost na CC. (223) Trenutačni dokazi ne podupiru razliku u stopama pobačaja između letrozola i CC. (202)

Kombinacija CC-a i ranije spomenutog metformina manje su učinkoviti od letrozola, a metformin je manje učinkovit od CC u žena s pretilošću. (202) U žena s PCOS-om i umjerenom pretilošću koje su otporne na CC, upotreba letrozola u odnosu na CC u kombinaciji s metforminom dala je bolje rezultate glede toga da je broj folikula bio isti, nije bilo negativnog utjecaja na endometrij i rezultat umjetne oplodnje je bio povoljniji. (224) U žena s PCOS-om i pretilošću pokazalo se da je CC superiorniji od metformina za ishode u vidu stope živorođenčadi, kliničke trudnoće i ovulacije, s nedostatkom dokaza za razliku u višeplođnoj trudnoći ili pobačaju, dok je istovremena primjena CC-a i metformina bila superiornija u učinku na ovulaciju, ishode trudnoće i živorođenosti djece. (202)

Gonadotropini su obično predloženi kao terapija druge linije, u početnoj dozi od 37,5–50 IU/dan, a zatim se povećava doza za 50% svakih 5–7 dana. (225)

6. Zaključak

Nepobitna je činjenica da su u današnjem svijetu debljina i neplodnost dvije rastuće bolesti koje mogu imati pogubne posljedice na cijelu ljudsku rasu. Budući da mnogi čimbenici utječu na ta dva stanja, a ujedno se čini da debljina narušava plodnost u nezanemarivom broju žena, treba

svim silama djelovati. Predloženo je i istraženo nekoliko mehanizama kojima debljina narušava plodnost od kojih se čini da najvažniju ulogu imaju inzulinska rezistencija i hiperandrogenizam koji dovode do hormonskog disbalansa, remeteći centralni mehanizam održavanja homeostaze preko HPO osi. Budući da se radi o vrlo čestoj patologiji i problemu raširenom diljem svijeta, važno je nastaviti žustrim tempom istraživati predložene mehanizme i učinke koje debljina ima na smanjenje plodnosti. Daljnjim saznanjima povećat će se spektar mogućnosti liječenja i ostvarivanja zdravog potomstva. Dosad se smatralo da smanjenje abdominalne pretilosti i tjelesne mase ima blagotvorne učinke na plodnost žena kao i tijekom i ishode trudnoće, ali novije studije to opovrgavaju. Bez obzira na mehanizam djelovanja, pretila žena koje imaju problema sa začećem obraćaju se liječnicima diljem svijeta, a uloga liječnika u mora biti ne samo pomoći pacijentici da se ostvari u ulozi majke već i da i njoj i djetetu omogući što višu kvalitetu života. Kako bi se to postiglo, ključno je nastaviti provoditi opsežna istraživanja o učinku debljine na žensku neplodnost, učinkovitosti trenutno dostupnih intervencija i terapijskih mogućnosti. Budući da je stopa živorođenčadi presudan, ali ne jedini pokazatelj plodnosti, ipak treba nastojati postići smanjenje tjelesne mase u pretilih pacijentica. Čini se da smanjena tjelesna masa može smanjiti rizik komplikacija trudnoće kao što su hipertenzivni poremećaji i prijevremeni porod, a pronađena je i viša stopa spontanog začeća u pretilih žena nakon gubitka tjelesne mase. Svakako je važno redukcijom tjelesne mase spriječiti transgeneracijsko negenetsko nasljeđivanje poremećenog metaboličkog fenotipa s majke na žensku djecu koja ga mogu prenositi na nove generacije. Iz tih razloga, prevencija debljine diljem svijeta mora ostati imperativ jer neovisno o problemu neplodnosti, veže se uz mnoge druge komplikacije poput povećanog kardiovaskularnog rizika, dijabetesa melitusa tip 2 i metaboličkog sindroma. Važna poruka koju svakako treba imati na umu jest da je vrijeme presudan faktor kod donošenja odluke o bilo kakvoj intervencije sa svrhom liječenja neplodnosti. Iako postoje mnogi dokazi da debljina negativno utječe na plodnost žena, dokazi da starenje negativno utječe na plodnost nepobitni su pa uvijek kod pacijentica treba uzeti u obzir dob kako bi se odredila optimalna metoda liječenja bez nepotrebnog odgađanja.

7. Zahvale

Prije svega, zahvalila bih svojoj mentorici, doc. dr. sc. Doroteji Pavan-Jukić na pomoći, stručnom vodstvu, strpljenju i vrijednim savjetima za vrijeme izrade ovog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji, mami, tati, Toniju, baki Pavi i dedi Beri, a posebno Munji, koji su vjerovali u mene čak i kad sama nisam te su zaslužni za sve što sam postigla.

Zahvaljujem Karlu, koji mi je bio podrška tijekom pisanja ovog rada i upuštao se u kulinarske izazove da me razveseli, znajući da ljubav ide kroz želudac, i prijateljicama Anamariji, Leoni, Valentini i Janini koje uljepšaju i ružne dane.

Za kraj, posebne zahvale mojoj najdražoj *Sekciji za kafenisanje*. Hvala vam na svakom kafenisanju, druženju i svakoj riječi podrške, a posebno za to što ste putovanje kroz studij učinili predivnim i nezaboravnim.

8. Literatura

1. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018 Dec;62:2–10.
2. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, et al. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021 Nov;116(5):1266–85.
3. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet.* 2014 Aug;384(9945):766–81.
4. World Health Organization. [Internet]. World Health Organization. [pristupljeno 13.6.2023.]. Infertility. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
5. Šimunić V i sur. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Lijevak; 2001.
6. Penzias AS. Subfertility, fecundability, and the impact of laparoscopy on conception rates. *Fertil Steril.* 2005 Dec;84(6):1579–80.
7. Štimac D, Majanović SK, Baretić M, Bekavac M, Belančić A, Orlić ŽC, et al. HRVATSKE SMJERNICE ZA LIJEČENJE ODRASLIH OSOBA S DEBLJINOM. *Acta Med Croat.* 2022;
8. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points.
9. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes.* 2008 Jun;32(6):959–66.
10. Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PA, te Velde ER, Habbema JD, Vrieswijk B, Karbaat J. Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *BMJ.* 1993 Feb 20;
11. Apovian CM. Obesity: Definition, Comorbidities, Causes, and Burden. *Am J Manag CARE.* 2016;22(7).
12. Milanović SM, Bukal D. *Epidemiologija debljine – javnozdravstveni problem*; 2018.
13. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv Nutr.* 2019 Jan;10:S4–9.
14. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, Aronne LJ, Barger J, Baskin M, et al. Ten Putative Contributors to the Obesity Epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009 Dec 10;49(10):868–913.
15. Obesity [Internet]. World Health Organization. [pristupljeno 13.6.2023.]. Dostupno na: <https://www.who.int/health-topics/obesity>
16. Archer E, Lavie CJ, Dobersek U, Hill JO. Metabolic Inheritance and the Competition for Calories between Mother and Fetus. *Metabolites.* 2023 Apr 11;13(4):545.
17. Yong W, Wang J, Leng Y, Li L, Wang H. Role of Obesity in Female Reproduction. *Int J Med Sci.* 2023;20(3):366–75.

18. Rachoń D, Teede H. Ovarian function and obesity—Interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Mar;316(2):172–9.
19. Gesink Law DC, Macle hose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*. 2006 Sep 27;22(2):414–20.
20. Van Der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Hompes PGA, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*. 2007 Dec 14;23(2):324–8.
21. Jungheim ES, Moley KH. Current knowledge of obesity's effects in the pre- and periconceptional periods and avenues for future research. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Dec;203(6):525–30.
22. Bhattacharya S, Pandey S, Pandey S, Maheshwari A. The impact of female obesity on the outcome of fertility treatment. *J Hum Reprod Sci*. 2010;3(2):62.
23. DeUgarte DA, DeUgarte CM, Sahakian V. Surrogate obesity negatively impacts pregnancy rates in third-party reproduction. *Fertil Steril*. 2010 Feb;93(3):1008–10.
24. Luke B, Brown MB, Stern JE, Missmer SA, Fujimoto VY, Leach R, et al. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Hum Reprod*. 2011 Jan 1;26(1):245–52.
25. Supramaniam PR, Mittal M, McVeigh E, Lim LN. The correlation between raised body mass index and assisted reproductive treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis of the evidence. *Reprod Health*. 2018 Dec;15(1):34.
26. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):840–7.
27. Barbara L. Hoffman, MD John O. Schorge, MD Karen D. Bradshaw, MD Lisa M. Halvorson, MD Joseph I. Schaffer, MD Marlene M. Corton, MD. *Williams Gynecology*. third. New York, USA: McGraw-Hill Education; 2016.
28. Jain A, Polotsky AJ, Rochester D, Berga SL, Loucks T, Zeitlian G, et al. Pulsatile Luteinizing Hormone Amplitude and Progesterone Metabolite Excretion Are Reduced in Obese Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jul 1;92(7):2468–73.
29. Tortoriello DV, McMinn J, Chua SC. Dietary-Induced Obesity and Hypothalamic Infertility in Female DBA/2J Mice. *Endocrinology*. 2004 Mar;145(3):1238–47.
30. Wang CY, Liao JK. A Mouse Model of Diet-Induced Obesity and Insulin Resistance. In: Weichhart T, editor. *mTOR* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2012 [pristupljeno 3.7.2023.]. p. 421–33. (Methods in Molecular Biology; vol. 821). Dostupno na: http://link.springer.com/10.1007/978-1-61779-430-8_27
31. Poretsky L, Grigorescu F, Seibel M, Moses AC, Flier JS. Distribution and Characterization of Insulin and Insulin-like Growth Factor I Receptors in Normal Human Ovary*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985 Oct;61(4):728–34.
32. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocr Rev*. 2012 Dec 1;33(6):981–1030.

33. Wu S, Divall S, Nwaopara A, Radovick S, Wondisford F, Ko C, et al. Obesity-Induced Infertility and Hyperandrogenism Are Corrected by Deletion of the Insulin Receptor in the Ovarian Theca Cell. *Diabetes*. 2014 Apr 1;63(4):1270–82.
34. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril*. 2006 May;85(5):1319–40.
35. Lee H, Oh JY, Sung YA, Chung H. Is Insulin Resistance an Intrinsic Defect in Asian Polycystic Ovary Syndrome? *Yonsei Med J*. 2013;54(3):609.
36. Park G, Song K, Choi Y, Oh JS, Choi HS, Suh J, et al. Sex Hormone-Binding Globulin Is Associated with Obesity and Dyslipidemia in Prepubertal Children. *Children*. 2020 Dec 4;7(12):272.
37. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DIW, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010 Feb 1;25(2):544–51.
38. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1995 Aug 1;96(2):801–10.
39. Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, Moran LJ, Stuckey BGA, Wong JLA, et al. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *Med J Aust* [Internet]. 2011 Sep [pristupljeno 6.6.2023.];195(S6).Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/mja11.10915>
40. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004 Jan 1;19(1):41–7.
41. Belani M, Deo A, Shah P, Banker M, Singal P, Gupta S. Differential insulin and steroidogenic signaling in insulin resistant and non-insulin resistant human luteinized granulosa cells—A study in PCOS patients. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Apr;178:283–92.
42. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of Obesity on the Risk for Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jan 1;93(1):162–8.
43. Robker RL, Wu LLY, Yang X. Inflammatory pathways linking obesity and ovarian dysfunction. *J Reprod Immunol*. 2011 Mar;88(2):142–8.
44. Inhibition of the NLRP3 inflammasome prevents ovarian aging. *Sci Adv*. 2021;
45. Nono Nankam PA, Nguetfack TB, Goedecke JH, Blüher M. Contribution of Adipose Tissue Oxidative Stress to Obesity-Associated Diabetes Risk and Ethnic Differences: Focus on Women of African Ancestry. *Antioxidants*. 2021 Apr 19;10(4):622.
46. Blüher M. Clinical Relevance of Adipokines. *Diabetes Metab J*. 2012;36(5):317.
47. Mircea CN, Lujan ME, Pierson RA. Metabolic Fuel and Clinical Implications for Female Reproduction. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007 Nov;29(11):887–902.

48. Tsatsanis C, Dermitzaki E, Avgoustinaki P, Malliaraki N, Mytaras V, Margioris A. The impact of adipose tissue-derived factors on the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. *HORMONES*. 2015 Oct 15;14(4):549–62.
49. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li ZW, Long JM, et al. IKK- β links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med*. 2005 Feb;11(2):191–8.
50. Tortoriello DV, McMinn JE, Chua SC. Increased expression of hypothalamic leptin receptor and adiponectin accompany resistance to dietary-induced obesity and infertility in female C57BL/6J mice. *Int J Obes*. 2007 Mar;31(3):395–402.
51. Brannian JD, Schmidt SM, Kreger DO, Hansen KA. Baseline non-fasting serum leptin concentration to body mass index ratio is predictive of IVF outcomes. *Hum Reprod*. 2001 Sep;16(9):1819–26.
52. Childs GV, Odle AK, MacNicol MC, MacNicol AM. The Importance of Leptin to Reproduction. *Endocrinology*. 2021 Feb 1;162(2):bqaa204.
53. Zhang Y, Chua S. Leptin Function and Regulation. In: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology* [Internet]. 1st ed. Wiley; 2017. [pristupljeno 11.6.2023.] p. 351–69. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c160041>
54. Tolson KP, Garcia C, Delgado I, Marooki N, Kauffman AS. Metabolism and Energy Expenditure, But Not Feeding or Glucose Tolerance, Are Impaired in Young Kiss1r KO Female Mice. *Endocrinology*. 2016 Nov 1;157(11):4192–9.
55. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci*. 2004 Jul 13;101(28):10308–13.
56. Psilopanagioti A, Papadaki H, Kranioti EF, Alexandrides TK, Varakis JN. Expression of Adiponectin and Adiponectin Receptors in Human Pituitary Gland and Brain. *Neuroendocrinology*. 2009;89(1):38–47.
57. Michalakis KG, Segars JH. The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):1949–57.
58. Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS. A Cysteine-rich Adipose Tissue-specific Secretory Factor Inhibits Adipocyte Differentiation. *J Biol Chem*. 2001 Apr;276(14):11252–6.
59. Spicer LJ, Schreiber NB, Lagaly DV, Aad PY, Douthit LB, Grado-Ahuir JA. Effect of resistin on granulosa and theca cell function in cattle. *Anim Reprod Sci*. 2011 Mar;124(1–2):19–27.
60. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNIECE I. Cloning and Characterization of the cDNA Encoding a Novel Human Pre-B-Cell Colony-Enhancing Factor. 1994;14.
61. Dahl TB, Holm S, Aukrust P, Halvorsen B. Visfatin/NAMPT: A Multifaceted Molecule with Diverse Roles in Physiology and Pathophysiology. *Annu Rev Nutr*. 2012 Aug 21;32(1):229–43.
62. Hug C, Lodish HF. Visfatin: A New Adipokine. *Science*. 2005 Jan 21;307(5708):366–7.

63. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: A Protein Secreted by Visceral Fat That Mimics the Effects of Insulin. *Science*. 2005 Jan 21;307(5708):426–30.
64. Tan BK, Chen J, Digby JE, Keay SD, Kennedy CR, Randeve HS. Increased Visfatin Messenger Ribonucleic Acid and Protein Levels in Adipose Tissue and Adipocytes in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Parallel Increase in Plasma Visfatin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec 1;91(12):5022–8.
65. Reverchon M, Ramé C, Bertoldo M, Dupont J. Adipokines and the Female Reproductive Tract. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:1–10.
66. Elgazar-Carmon V, Rudich A, Hadad N, Levy R. Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding. *J Lipid Res*. 2008 Sep;49(9):1894–903.
67. Ohmura K, Ishimori N, Ohmura Y, Tokuhara S, Nozawa A, Horii S, et al. Natural Killer T Cells Are Involved in Adipose Tissues Inflammation and Glucose Intolerance in Diet-Induced Obese Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Feb;30(2):193–9.
68. Brake DK, Smith EO, Mersmann H, Smith CW, Robker RL. ICAM-1 expression in adipose tissue: effects of diet-induced obesity in mice. *Am J Physiol-Cell Physiol*. 2006 Dec;291(6):C1232–9.
69. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003 Dec 15;112(12):1796–808.
70. Suganami T, Ogawa Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J Leukoc Biol*. 2010 Apr 1;88(1):33–9.
71. Sies H. Oxidative Stress: Introductory Remarks. In: *Oxidative Stress* [Internet]. Elsevier; 1985 [pristupljeno 3.7.2023.]. p. 1–8. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780126427608500053>
72. Brookheart RT, Michel CI, Schaffer JE. As a Matter of Fat. *Cell Metab*. 2009 Jul;10(1):9–12.
73. Van Herpen NA, Schrauwen-Hinderling VB. Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity. *Physiol Behav*. 2008 May;94(2):231–41.
74. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci*. 2009 May;84(21–22):705–12.
75. Agarwal A, Gupta S, Sekhon L, Shah R. Redox Considerations in Female Reproductive Function and Assisted Reproduction: From Molecular Mechanisms to Health Implications. *Antioxid Redox Signal*. 2008 Aug;10(8):1375–404.
76. Rutkowski DT, Kaufman RJ. That which does not kill me makes me stronger: adapting to chronic ER stress. *Trends Biochem Sci*. 2007 Oct;32(10):469–76.
77. Ozcan L, Ergin AS, Lu A, Chung J, Sarkar S, Nie D, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Plays a Central Role in Development of Leptin Resistance. *Cell Metab*. 2009 Jan;9(1):35–51.
78. Breckenridge DG, Germain M, Mathai JP, Nguyen M, Shore GC. Regulation of apoptosis by endoplasmic reticulum pathways. *Oncogene*. 2003 Nov 24;22(53):8608–18.

79. Fu J, Zhao L, Wang L, Zhu X. Expression of markers of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in the placenta of women with early and late onset severe pre-eclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015 Feb;54(1):19–23.
80. Malhotra JD, Kaufman RJ. Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress: A Vicious Cycle or a Double-Edged Sword? *Antioxid Redox Signal*. 2007 Dec;9(12):2277–94.
81. Hotamisligil GS. Endoplasmic Reticulum Stress and the Inflammatory Basis of Metabolic Disease. *Cell*. 2010 Mar;140(6):900–17.
82. Zhang K, Shen X, Wu J, Sakaki K, Saunders T, Rutkowski DT, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Activates Cleavage of CREBH to Induce a Systemic Inflammatory Response. *Cell*. 2006 Feb;124(3):587–99.
83. Machtinger R, Combelles CMH, Missmer SA, Correia KF, Fox JH, Racowsky C. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes. *Hum Reprod*. 2012 Nov 1;27(11):3198–207.
84. Pinborg A, Gaarslev C, Hougaard CO, Nyboe Andersen A, Andersen PK, Boivin J, et al. Influence of female bodyweight on IVF outcome: a longitudinal multicentre cohort study of 487 infertile couples. *Reprod Biomed Online*. 2011 Oct;23(4):490–9.
85. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod*. 2004 Nov 1;19(11):2523–8.
86. Fedorcsák P, Storeng R, Dale PO, Tanbo T, Åbyholm T. Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI: Early pregnancy loss in obesity. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000 Jan;79(1):43–8.
87. Lashen H. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod*. 2004 Jul 1;19(7):1644–6.
88. Jungheim ES, Schoeller EL, Marquard KL, Louden ED, Schaffer JE, Moley KH. Diet-Induced Obesity Model: Abnormal Oocytes and Persistent Growth Abnormalities in the Offspring. *Endocrinology*. 2010 Aug 1;151(8):4039–46.
89. Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, et al. Obese Women Exhibit Differences in Ovarian Metabolites, Hormones, and Gene Expression Compared with Moderate-Weight Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May 1;94(5):1533–40.
90. Luzzo KM, Wang Q, Purcell SH, Chi M, Jimenez PT, Grindler N, et al. High Fat Diet Induced Developmental Defects in the Mouse: Oocyte Meiotic Aneuploidy and Fetal Growth Retardation/Brain Defects. Clarke H, editor. *PLoS ONE*. 2012 Nov 12;7(11):e49217.
91. Igosheva N, Abramov AY, Poston L, Eckert JJ, Fleming TP, Duchon MR, et al. Maternal Diet-Induced Obesity Alters Mitochondrial Activity and Redox Status in Mouse Oocytes and Zygotes. Sorensen TIA, editor. *PLoS ONE*. 2010 Apr 9;5(4):e10074.
92. Grindler NM, Moley KH. Maternal obesity, infertility and mitochondrial dysfunction: potential mechanisms emerging from mouse model systems. *Mol Hum Reprod*. 2013 Aug 1;19(8):486–94.

93. Wu LLY, Dunning KR, Yang X, Russell DL, Lane M, Norman RJ, et al. High-Fat Diet Causes Lipotoxicity Responses in Cumulus–Oocyte Complexes and Decreased Fertilization Rates. *Endocrinology*. 2010 Nov 1;151(11):5438–45.
94. Palomba S, Daolio J, La Sala GB. Oocyte Competence in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2017 Mar;28(3):186–98.
95. Marquard KL, Stephens SM, Jungheim ES, Ratts VS, Odem RR, Lanzendorf S, et al. Polycystic ovary syndrome and maternal obesity affect oocyte size in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril*. 2011 May;95(6):2146-2149.e1.
96. Hou YJ, Zhu CC, Duan X, Liu HL, Wang Q, Sun SC. Both diet and gene mutation induced obesity affect oocyte quality in mice. *Sci Rep*. 2016 Jan 6;6(1):18858.
97. Jungheim ES, Macones GA, Odem RR, Patterson BW, Lanzendorf SE, Ratts VS, et al. Associations between free fatty acids, cumulus oocyte complex morphology and ovarian function during in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2011 May;95(6):1970–4.
98. Ruebel M, Shankar K, Gaddy D, Lindsey F, Badger T, Andres A. Maternal obesity is associated with ovarian inflammation and upregulation of early growth response factor 1. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2016 Jul 1;311(1):E269–77.
99. Lager S, Jansson N, Olsson AL, Wennergren M, Jansson T, Powell TL. Effect of IL-6 and TNF- α on fatty acid uptake in cultured human primary trophoblast cells. *Placenta*. 2011 Feb;32(2):121–7.
100. Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation and the Survival of Early Pregnancy. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1400–8.
101. Hill MJ, Uyehara CFT, Hashiro GM, Frattarelli JL. The utility of serum leptin and follicular fluid leptin, estradiol, and progesterone levels during an in vitro fertilization cycle. *J Assist Reprod Genet*. 2007 May;24(5):183–8.
102. Brannian JD, Zhao Y, McElroy M. Leptin inhibits gonadotrophin-stimulated granulosa cell progesterone production by antagonizing insulin action. *Hum Reprod*. 1999 Jun;14(6):1445–8.
103. Greisen S, Ledet T, Møller N, Jørgensen JOL, Christiansen JS, Petersen K, et al. Effects of leptin on basal and FSH stimulated steroidogenesis in human granulosa luteal cells: Leptin inhibits granulosa cell steroidogenesis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000 Nov;79(11):931–5.
104. Cano F, García-Velasco JA, Millet A, Remohí J, Simón C, Pellicer A. Oocyte quality in polycystic ovaries revisited: Identification of a particular subgroup of women. *J Assist Reprod Genet*. 1997 May;14(5):254–61.
105. Lane M, Zander-Fox DL, Robker RL, McPherson NO. Peri-conception parental obesity, reproductive health, and transgenerational impacts. *Trends Endocrinol Metab*. 2015 Feb;26(2):84–90.
106. Carrell DT, Jones KP, Peterson CM, Aoki V, Emery BR, Campbell BR. Body mass index is inversely related to intra-follicular HCG concentrations, embryo quality and IVF outcome. *Reprod Biomed Online*. 2001 Jan;3(2):109–11.
107. Metwally M, Cutting R, Tipton A, Skull J, Ledger W, Li T. Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients. *Reprod Biomed Online*. 2007 Jan;15(5):532–8.

108. Leary C, Leese HJ, Sturmey RG. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Hum Reprod*. 2015 Jan 1;30(1):122–32.
109. Magariños MP, Sánchez-Margalet V, Kotler M, Calvo JC, Varone CL. Leptin Promotes Cell Proliferation and Survival of Trophoblastic Cells¹. *Biol Reprod*. 2007 Feb 1;76(2):203–10.
110. Bellver J, Ayllón Y, Ferrando M, Melo M, Goyri E, Pellicer A, et al. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril*. 2010 Jan;93(2):447–54.
111. Dechaud H, Anahory T, Reyftmann L, Loup V, Hamamah S, Hedon B. Obesity does not adversely affect results in patients who are undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Jul;127(1):88–93.
112. Esinler I, Bozdog G, Yarali H. Impact of isolated obesity on ICSI outcome. *Reprod Biomed Online*. 2008 Jan;17(4):583–7.
113. Boots C, Stephenson M. Does Obesity Increase the Risk of Miscarriage in Spontaneous Conception: A Systematic Review. *Semin Reprod Med*. 2011 Nov;29(06):507–13.
114. Zhou Y, Li H, Zhang Y, Zhang L, Liu J, Liu J. Association of Maternal Obesity in Early Pregnancy with Adverse Pregnancy Outcomes: A Chinese Prospective Cohort Analysis. *Obesity*. 2019 Jun;27(6):1030–6.
115. Kawwass JF, Kulkarni AD, Hipp HS, Crawford S, Kissin DM, Jamieson DJ. Extremities of body mass index and their association with pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization in the United States. *Fertil Steril*. 2016 Dec;106(7):1742–50.
116. Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril*. 2016 Mar;105(3):663–9.
117. Zhang J, Liu H, Mao X, Chen Q, Fan Y, Xiao Y, et al. Effect of body mass index on pregnancy outcomes in a freeze-all policy: an analysis of 22,043 first autologous frozen-thawed embryo transfer cycles in China. *BMC Med*. 2019 Dec;17(1):114.
118. Cavalcante MB, Sarno M, Peixoto AB, Araujo Júnior E, Barini R. Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis: Obesity and recurrent miscarriage. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Jan;45(1):30–8.
119. Bellver J, Pellicer A, García-Velasco JA, Ballesteros A, Remohí J, Meseguer M. Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertil Steril*. 2013 Oct;100(4):1050-1058.e2.
120. Wattanakumtornkul S, Damario MA, Stevens Hall SA, Thornhill AR, Tummon IS. Body mass index and uterine receptivity in the oocyte donation model. *Fertil Steril*. 2003 Aug;80(2):336–40.
121. Styne-Gross A, Elkind-Hirsch K, Scott RT. Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation. *Fertil Steril*. 2005 Jun;83(6):1629–34.
122. Zenke U, Chetkowski RJ. Transfer and uterine factors are the major recipient-related determinants of success with donor eggs. *Fertil Steril*. 2004 Oct;82(4):850–6.

123. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zúñiga A, Corona JT, Meléndez F, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril*. 2003 May;79(5):1136–40.
124. Bellver J, Melo MAB, Bosch E, Serra V, Remohí J, Pellicer A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril*. 2007 Aug;88(2):446–51.
125. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *REPRODUCTION*. 2010 Sep;140(3):347–64.
126. Uchida H, Maruyama T, Nishikawa-Uchida S, Miyazaki K, Masuda H, Yoshimura Y. Glycodelin in reproduction. *Reprod Med Biol*. 2013 Jul;12(3):79–84.
127. Bellver J, Martínez-Conejero JA, Labarta E, Alamá P, Melo MAB, Remohí J, et al. Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011 Jun;95(7):2335-2341.e8.
128. Owusu-Akyaw A, Krishnamoorthy K, Goldsmith LT, Morelli SS. The role of mesenchymal–epithelial transition in endometrial function. *Hum Reprod Update*. 2019 Jan 1;25(1):114–33.
129. Murakami K, Bhandari H, Lucas ES, Takeda S, Gargett CE, Quenby S, et al. Deficiency in Clonogenic Endometrial Mesenchymal Stem Cells in Obese Women with Reproductive Failure – a Pilot Study. *Randeva HS, editor. PLoS ONE*. 2013 Dec 10;8(12):e82582.
130. Santoro N, Lasley B, McConnell D, Allsworth J, Crawford S, Gold EB, et al. Body Size and Ethnicity Are Associated with Menstrual Cycle Alterations in Women in the Early Menopausal Transition: The Study of Women’s Health across the Nation (SWAN) Daily Hormone Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2622–31.
131. Fritz MA, Westfahl PK, Graham RL. The Effect of Luteal Phase Estrogen Antagonism on Endometrial Development and Luteal Function in Women*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987 Nov;65(5):1006–13.
132. Dessolle L, Darai E, Cornet D, Rouzier R, Coutant C, Mandelbaum J, et al. Determinants of pregnancy rate in the donor oocyte model: a multivariate analysis of 450 frozen-thawed embryo transfers. *Hum Reprod*. 2009 Dec 1;24(12):3082–9.
133. Jungheim ES, Schon SB, Schulte MB, DeUgarte DA, Fowler SA, Tuuli MG. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2013 Oct 1;28(10):2720–7.
134. Ubaldi FM, Cimadomo D, Vaiarelli A, Fabozzi G, Venturella R, Maggiulli R, et al. Advanced Maternal Age in IVF: Still a Challenge? The Present and the Future of Its Treatment. *Front Endocrinol*. 2019 Feb 20;10:94.
135. Sha T, Wang X, Cheng W, Yan Y. A meta-analysis of pregnancy-related outcomes and complications in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. *Reprod Biomed Online*. 2019 Aug;39(2):281–93.
136. Sun B, Ma Y, Li L, Hu L, Wang F, Zhang Y, et al. Factors Associated with Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) Severity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing IVF/ICSI. *Front Endocrinol*. 2021 Jan 19;11:615957.

137. Callaway LK, Chang AM, McIntyre HD, Prins JB. The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. *Med J Aust.* 2006 Jan;184(2):56–9.
138. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Dec;4(12):1025–36.
139. Alsheef MA, Alabbad AM, Albassam RA, Alarfaj RM, Zaidi ARZ, Al-Arfaj O, et al. Pregnancy and Venous Thromboembolism: Risk Factors, Trends, Management, and Mortality. *BioMed Res Int.* 2020 Apr 13;2020:1–6.
140. Malvasi A, Zaami S, Tinelli A, Trojano G, Montanari Vergallo G, Marinelli E. Kristeller maneuvers or fundal pressure and maternal/neonatal morbidity: obstetric and judicial literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Aug 3;32(15):2598–607.
141. Main EK, McCain CL, Morton CH, Holtby S, Lawton ES. Pregnancy-Related Mortality in California: Causes, Characteristics, and Improvement Opportunities. *Obstet Gynecol.* 2015 Apr;125(4):938–47.
142. Abrams BF, Laros RK. Prepregnancy weight, weight gain, and birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 Mar;154(3):503–9.
143. Johnson JWC, Longmate JA, Frentzen B. Excessive maternal weight and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Aug;167(2):353–72.
144. Mahony R, Foley M, McAuliffe F, O’Herlihy C. Maternal weight characteristics influence recurrence of fetal macrosomia in women with normal glucose tolerance: Maternal weight influences fetal macrosomia recurrence. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007 Sep 14;47(5):399–401.
145. Cheresheva M, Hinkson L, Oteng-Ntim E. The effects of booking body mass index on obstetric and neonatal outcomes in an inner city UK tertiary referral centre. *Obstet Med.* 2008 Dec;1(2):88–91.
146. Mehta SH, Blackwell SC, Bujold E, Sokol RJ. What factors are associated with neonatal injury following shoulder dystocia? *J Perinatol.* 2006 Feb 1;26(2):85–8.
147. Persson M, Cnattingius S, Villamor E, Söderling J, Pasternak B, Stephansson O, et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. *BMJ.* 2017 Jun 14;j2563.
148. McAuliffe FM, Killeen SL, Jacob CM, Hanson MA, Hadar E, McIntyre HD, et al. Management of prepregnancy, pregnancy, and postpartum obesity from the FIGO Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee: A FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) guideline. *Int J Gynecol Obstet.* 2020 Sep;151(S1):16–36.
149. Diseth TH, Emblem R. Long-term psychosocial consequences of surgical congenital malformations. *Semin Pediatr Surg.* 2017 Oct;26(5):286–94.
150. Van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H, Morrison JL, Muhlhausler BS, members of EpiSCOPE, et al. Epigenetics and human obesity. *Int J Obes.* 2015 Jan;39(1):85–97.

151. Sasson IE, Vitins AP, Mainigi MA, Moley KH, Simmons RA. Pre-gestational vs gestational exposure to maternal obesity differentially programs the offspring in mice. *Diabetologia*. 2015 Mar;58(3):615–24.
152. Nomura Y, Lambertini L, Rialdi A, Lee M, Mystal EY, Grabie M, et al. Global Methylation in the Placenta and Umbilical Cord Blood From Pregnancies With Maternal Gestational Diabetes, Preeclampsia, and Obesity. *Reprod Sci*. 2014 Jan;21(1):131–7.
153. Saben JL, Boudoures AL, Asghar Z, Thompson A, Drury A, Zhang W, et al. Maternal Metabolic Syndrome Programs Mitochondrial Dysfunction via Germline Changes across Three Generations. *Cell Rep*. 2016 Jun;16(1):1–8.
154. Ofir K, Sheiner E, Levy A, Katz M, Mazor M. Uterine rupture: risk factors and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Oct;189(4):1042–6.
155. Yao R, Goetzinger KR, Crimmins SD, Kopelman JN, Contag SA. Association of Maternal Obesity With Maternal and Neonatal Outcomes in Cases of Uterine Rupture. *Obstet Gynecol*. 2017 Apr;129(4):683–8.
156. Maslova E, Rytter D, Bech BH, Henriksen TB, Olsen SF, Halldorsson TI. Maternal intake of fat in pregnancy and offspring metabolic health – A prospective study with 20 years of follow-up. *Clin Nutr*. 2016 Apr;35(2):475–83.
157. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VWV, Eriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Jan;5(1):53–64.
158. Crume TL, Brinton JT, Shapiro A, Kaar J, Glueck DH, Siega-Riz AM, et al. Maternal dietary intake during pregnancy and offspring body composition: The Healthy Start Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Nov;215(5):609.e1-609.e8.
159. Renault KM, Carlsen EM, Nørgaard K, Nilas L, Pryds O, Secher NJ, et al. Intake of carbohydrates during pregnancy in obese women is associated with fat mass in the newborn offspring. *Am J Clin Nutr*. 2015 Dec;102(6):1475–81.
160. Crume TL, Shapiro AL, Brinton JT, Glueck DH, Martinez M, Kohn M, et al. Maternal Fuels and Metabolic Measures During Pregnancy and Neonatal Body Composition: The Healthy Start Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1672–80.
161. Shankar K, Zhong Y, Kang P, Lau F, Blackburn ML, Chen JR, et al. Maternal Obesity Promotes a Proinflammatory Signature in Rat Uterus and Blastocyst. *Endocrinology*. 2011 Nov 1;152(11):4158–70.
162. Huypens P, Sass S, Wu M, Dyckhoff D, Tschöp M, Theis F, et al. Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. *Nat Genet*. 2016 May;48(5):497–9.
163. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*. 2017 Feb 8;j1.
164. Hoek A, Wang Z, Van Oers AM, Groen H, Cantineau AEP. Effects of preconception weight loss after lifestyle intervention on fertility outcomes and pregnancy complications. *Fertil Steril*. 2022 Sep;118(3):456–62.

165. Chavarro JE, Ehrlich S, Colaci DS, Wright DL, Toth TL, Petrozza JC, et al. Body mass index and short-term weight change in relation to treatment outcomes in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril*. 2012 Jul;98(1):109–16.
166. Kort JD, Winget C, Kim SH, Lathi RB. A retrospective cohort study to evaluate the impact of meaningful weight loss on fertility outcomes in an overweight population with infertility. *Fertil Steril*. 2014 May;101(5):1400–3.
167. Sim KA, Dezarnaulds GM, Denyer GS, Skilton MR, Caterson ID. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial: Weight loss and fertility treatment. *Clin Obes*. 2014 Apr;4(2):61–8.
168. Legro RS, Dodson WC, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, Stetter CM, Williams NI, et al. Randomized Controlled Trial of Preconception Interventions in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):4048–58.
169. Legro RS, Dodson WC, Kunselman AR, Stetter CM, Kris-Etherton PM, Williams NI, et al. Benefit of Delayed Fertility Therapy With Preconception Weight Loss Over Immediate Therapy in Obese Women With PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jul 1;101(7):2658–66.
170. Mutsaerts MAQ, Van Oers AM, Groen H, Burggraaff JM, Kuchenbecker WKH, Perquin DAM, et al. Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women. *N Engl J Med*. 2016 May 19;374(20):1942–53.
171. Van Elten TM, Karsten MDA, Geelen A, Gemke RBJ, Groen H, Hoek A, et al. Preconception lifestyle intervention reduces long term energy intake in women with obesity and infertility: a randomised controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2019 Dec;16(1):3.
172. Van Oers AM, Mutsaerts MAQ, Burggraaff JM, Kuchenbecker WKH, Perquin DAM, Koks CAM, et al. Association between periconceptual weight loss and maternal and neonatal outcomes in obese infertile women. Krukowski RA, editor. *PLOS ONE*. 2018 Mar 28;13(3):e0192670.
173. Van Oers AM, Mutsaerts MAQ, Burggraaff JM, Kuchenbecker WKH, Perquin DAM, Koks CAM, et al. Cost-effectiveness analysis of lifestyle intervention in obese infertile women. *Hum Reprod*. 2017 Jul 1;32(7):1418–26.
174. Einarsson S, Bergh C, Friberg B, Pinborg A, Klajnbard A, Karlström PO, et al. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2017 Aug;32(8):1621–30.
175. Einarsson S, Bergh C, Kluge L, Thurin-Kjellberg A. No effect of weight intervention on perinatal outcomes in obese women scheduled for in vitro fertilization treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Jun;98(6):708–14.
176. Kluge L, Bergh C, Einarsson S, Pinborg A, Mikkelsen Englund AL, Thurin-Kjellberg A. Cumulative live birth rates after weight reduction in obese women scheduled for IVF: follow-up of a randomized controlled trial. *Hum Reprod Open*. 2019 Nov 1;2019(4):hoz030.
177. Legro RS, Hansen KR, Diamond MP, Steiner AZ, Coutifaris C, Cedars MI, et al. Effects of preconception lifestyle intervention in infertile women with obesity: The FIT-PLEASE randomized controlled trial. Myers JE, editor. *PLOS Med*. 2022 Jan 18;19(1):e1003883.

178. Wild RA, Edwards RK, Zhao D, Kim AS, Hansen KR. Immediate weight loss before ovarian stimulation with intrauterine insemination is associated with a lower risk of preeclampsia in women with obesity and unexplained infertility. *FS Rep.* 2022 Sep;3(3):264–8.
179. Wang Z, Groen H, Cantineau AEP, Van Elten TM, Karsten MDA, Van Oers AM, et al. Effectiveness of a 6-Month Lifestyle Intervention on Diet, Physical Activity, Quality of Life, and Markers of Cardiometabolic Health in Women with PCOS and Obesity and Non-PCOS Obese Controls: One Size Fits All? *Nutrients.* 2021 Sep 28;13(10):3425.
180. Carmina E. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod.* 2003 Nov 1;18(11):2289–93.
181. Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur J Endocrinol.* 2006 Jan;154(1):141–5.
182. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Giugliano F, Giugliano G, D’Armiento M, et al. Effect of a Mediterranean-Style Diet on Endothelial Dysfunction and Markers of Vascular Inflammation in the Metabolic Syndrome.
183. Vujkovic M, De Vries JH, Lindemans J, Macklon NS, Van Der Spek PJ, Steegers EAP, et al. The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment increases the chance of pregnancy. *Fertil Steril.* 2010 Nov;94(6):2096–101.
184. Toledo E, Lopez-del Burgo C, Ruiz-Zambrana A, Donazar M, Navarro-Blasco Í, Martínez-González MA, et al. Dietary patterns and difficulty conceiving: a nested case–control study. *Fertil Steril.* 2011 Nov;96(5):1149–53.
185. 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;85(1):231–7.
186. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Protein intake and ovulatory infertility. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Feb;198(2):210.e1-210.e7.
187. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility. *Fertil Steril.* 2008 Mar;89(3):668–76.
188. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner B, Willett WC. A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility. *Hum Reprod.* 2007 May 1;22(5):1340–7.
189. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Diet and Lifestyle in the Prevention of Ovulatory Disorder Infertility. *Obstet Gynecol.* 2007 Nov;110(5):1050–8.
190. Bentov Y, Casper RF. The aging oocyte—can mitochondrial function be improved? *Fertil Steril.* 2013 Jan;99(1):18–22.
191. Bentov Y, Hannam T, Jurisicova A, Esfandiari N, Casper RF. Coenzyme Q10 Supplementation and Oocyte Aneuploidy in Women Undergoing IVF-ICSI Treatment. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2014 Jan;8:CMRH.S14681.

192. Boots CE, Boudoures A, Zhang W, Drury A, Moley KH. Obesity-induced oocyte mitochondrial defects are partially prevented and rescued by supplementation with co-enzyme Q10 in a mouse model. *Hum Reprod*. 2016 Sep;31(9):2090–7.
193. El Refaeey A, Selem A, Badawy A. Combined coenzyme Q10 and clomiphene citrate for ovulation induction in clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2014 Jul;29(1):119–24.
194. Jahangirifar M, Askari G, Taebi M. Dietary Patterns and The Outcomes of Assisted Reproductive Techniques in Women with Primary Infertility: A Prospective Cohort Study. *Int J Fertil Steril [Internet]*. 2019 Jan [pristupljeno 22.6.2023.];12(4). Dostupno na: <https://doi.org/10.22074/ijfs.2019.5373>
195. Palomba S, Falbo A, Valli B, Morini D, Villani MT, Nicoli A, et al. Physical activity before IVF and ICSI cycles in infertile obese women: an observational cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2014 Jul;29(1):72–9.
196. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Riis AH, Hatch EE. A prospective cohort study of physical activity and time to pregnancy. *Fertil Steril*. 2012 May;97(5):1136-1142.e4.
197. Farinha JB, Steckling FM, Stefanello ST, Cardoso MS, Nunes LS, Barcelos RP, et al. Response of oxidative stress and inflammatory biomarkers to a 12-week aerobic exercise training in women with metabolic syndrome. *Sports Med - Open*. 2015 Dec;1(1):19.
198. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016 Nov;22(6):687–708.
199. Bevilacqua A, Bizzarri M. Inositols in Insulin Signaling and Glucose Metabolism. *Int J Endocrinol*. 2018 Nov 25;2018:1–8.
200. Doldi N, Persico P, Di Sebastiano F, Marsiglio E, Ferrari A. Gonadotropin-releasing hormone antagonist and metformin for treatment of polycystic ovary syndrome patients undergoing *in vitro* fertilization–embryo transfer. *Gynecol Endocrinol*. 2006 Jan;22(5):235–8.
201. Tanbo T, Mellembakken J, Bjercke S, Ring E, Åbyholm T, Fedorcsak P. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Oct;97(10):1162–7.
202. Costello MF, Misso ML, Balen A, Boyle J, Devoto L, Garad RM, et al. A brief update on the evidence supporting the treatment of infertility in polycystic ovary syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019 Dec;59(6):867–73.
203. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve L. Pregnancy Loss, Polycystic Ovary Syndrome, Thrombophilia, Hypofibrinolysis, Enoxaparin, Metformin. *Clin Appl Thromb*. 2004 Oct;10(4):323–34.
204. Daneshjou D, Zadeh Modarres S, Soleimani Mehranjani M, Shariat Zadeh SMA. Comparing the effect of sitagliptin and metformin on the oocyte and embryo quality in classic PCOS patients undergoing ICSI. *Ir J Med Sci* 1971 -. 2021 May;190(2):685–92.
205. Nudel J, Sanchez VM. Surgical management of obesity. *Metabolism*. 2019 Mar;92:206–16.

206. Guelinckx I, Devlieger R, Vansant G. Reproductive outcome after bariatric surgery: a critical review. *Hum Reprod Update*. 2008 Nov 5;15(2):189–201.
207. Maggard MA, Yermilov I, Li Z, Maglione M, Newberry S, Suttorp M, et al. Pregnancy and Fertility Following Bariatric Surgery. *Cesarean Deliv*.
208. Johansson K, Cnattingius S, Näslund I, Roos N, Trolle Lagerros Y, Granath F, et al. Outcomes of Pregnancy after Bariatric Surgery. *N Engl J Med*. 2015 Feb 26;372(9):814–24.
209. Teitelman M, Grotegut C, Williams N, Lewis J. The Impact of Bariatric Surgery on Menstrual Patterns. *Obes Surg*. 2006 Nov 1;16(11):1457–63.
210. Legro RS, Dodson WC, Gnatuk CL, Estes SJ, Kunselman AR, Meadows JW, et al. Effects of Gastric Bypass Surgery on Female Reproductive Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec 1;97(12):4540–8.
211. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Álvarez-Blasco F, Sancho J, San Millán JL. The Polycystic Ovary Syndrome Associated with Morbid Obesity May Resolve after Weight Loss Induced by Bariatric Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec;90(12):6364–9.
212. Falcone V, Stopp T, Feichtinger M, Kiss H, Eppel W, Husslein PW, et al. Pregnancy after bariatric surgery: a narrative literature review and discussion of impact on pregnancy management and outcome. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Dec;18(1):507.
213. Skubleny D, Switzer NJ, Gill RS, Dykstra M, Shi X, Sagle MA, et al. The Impact of Bariatric Surgery on Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2016 Jan;26(1):169–76.
214. Tsur A, Orvieto R, Haas J, Kedem A, Machtinger R. Does bariatric surgery improve ovarian stimulation characteristics, oocyte yield, or embryo quality? *J Ovarian Res*. 2014 Dec;7(1):116.
215. Milone M, De Placido G, Musella M, Sosa Fernandez LM, Sosa Fernandez LV, Campana G, et al. Incidence of Successful Pregnancy After Weight Loss Interventions in Infertile Women: a Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Obes Surg*. 2016 Feb;26(2):443–51.
216. Casper RF, Mitwally MFM. Aromatase Inhibitors for Ovulation Induction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar 1;91(3):760–71.
217. Yun BH, Chon SJ, Park JH, Seo SK, Cho S, Choi YS, et al. Minimal Stimulation Using Gonadotropin Combined with Clomiphene Citrate or Letrozole for Intrauterine Insemination. *Yonsei Med J*. 2015;56(2):490.
218. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. 2010;
219. Bansal S, Goyal M, Sharma C, Shekhar S. Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in anovulatory women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial. *Int J Gynecol Obstet*. 2021 Mar;152(3):345–50.
220. Tsiami AP, Goulis DG, Sotiriadis AI, Kolibianakis EM. Higher ovulation rate with letrozole as compared with clomiphene citrate in infertile women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hormones*. 2021 Sep;20(3):449–61.

221. Mejia RB, Summers KM, Kresowik JD, Van Voorhis BJ. A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2019 Mar;111(3):571-578.e1.
222. Shi S, Hong T, Jiang F, Zhuang Y, Chen L, Huang X. Letrozole and human menopausal gonadotropin for ovulation induction in clomiphene resistance polycystic ovary syndrome patients: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan;99(4):e18383.
223. Kar S. Clomiphene citrate or letrozole as first-line ovulation induction drug in infertile PCOS women: A prospective randomized trial. *J Hum Reprod Sci*. 2012;5(3):262.
224. Bjelica A, Trninic-Pjevic A, Mladenovic-Segedi L, Cetkovic N, Petrovic D. Comparison of the efficiency of clomiphene citrate and letrozole in combination with metformin in moderately obese clomiphene citrate - resistant polycystic ovarian syndrome patients. *Srp Arh Celok Lek*. 2016;144(3-4):146-50.
225. Venturella R, Vaiarelli A, Cimadomo D, Pedri S, Lico D, Mazzilli R, et al. State of the art and emerging drug therapies for female infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2019 Oct 3;35(10):835-41.

9. Životopis

Ana Klobučar rođena je u Karlovcu 20. prosinca 1998. godine. Pohađala je Osnovnu školu Dubovac, a potom Gimnaziju Karlovac, prirodoslovno-matematički smjer. Akademske godine 2017./2018. započinje školovanje pri Medicinskom fakultetu u Zagrebu. U akademskoj godini 2021./2022. dobitnica je Dekanove nagrade za odličan uspjeh. Volontirala je u sklopu udruge CroMSIC 2017. - 2020. godine te kao pružatelj prve pomoć na Goulash festivalu u Komiži 2022. godine. Radila je kao pružatelj prve pomoći na KnockOut festivalu u Les Orresu 2023. godine. Služi se engleskim, njemačkim i francuskim jezikom. U slobodno vrijeme bavi se sportom.