

# Utjecaj indeksa tjelesne mase na plodnost i ishod trudnoće

---

**Belošević, Marko**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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:105:197814>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-29**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Marko Belošević**

**Utjecaj indeksa tjelesne mase na plodnost i ishod trudnoće**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad, izrađen je na Zavodu za humanu reprodukciju Klinike za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Maje Banović, dr.med., spec. ginekologije i opstetricije, subspec. humane reprodukcije i predan na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## **Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu**

BMI – Body Mass Index (Indeks tjelesne mase)

WHO – World Health Organisation (Svjetska zdravstvena organizacija)

IUGR – Intrauterine Growth Restriction (Unutarmaternični zaostatak u rastu)

PCOS – Polycystic ovary syndrome (Sindrom policističnih jajnika)

NYP - neuropeptid Y

POMC - proopiomelanokortin

GnRH – gonadotropin oslobađajući hormon

IGF – Insulin like growth factor (inzulinu sličan čimbenik rasta)

IGFBP – Insulin like growth factor binding globulin (globulin koji veže inzulinu sličan čimbenik rasta)

LH – luteinizirajući hormon

FSH – folikulo stimulirajući hormon

OR – odds ratio (omjer šansi)

RR – relativni rizik

AMH – anti Müllerov hormon

hCG – humani korionski gonadotropin

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

SHBG – Sex hormone binding globulin (globulin koji veže spolne hormone)

PAPP A – Pregnancy associated plasma protein A (trudnički plazmatski protein A)

IL-2,6 – interleukin 2, 6

NK Stanice – Natural killer (prirodno ubilačke stanice)

$\alpha$ MSH – alfa Melanocyte stimulating hormone (alfa hormon stimulacije melanocita)

TNF  $\alpha$  – Tumor necrosis factor alfa (tumor nekrotizirajući faktor alfa)

# Sadržaj

|  |    |
|--|----|
| 1. Sažetak.....  |    |
| 2. Summary.....  |    |
| 3. Uvod.....   | 1  |
| 4. BMI.....  | 3  |
| 5. Utjecaj visokog BMI-a na plodnost.....                    | 5  |
| 5.1. Molekularna podloga.....                                | 5  |
| 5.2. Utjecaj visokog BMI-a na reprodukciju.....              | 9  |
| 6. Utjecaj visokog BMI-a na ishode trudnoće.....             | 15 |
| 6.1. Gestacijski dijabetes.....                              | 16 |
| 6.2. Načini dovršenja trudnoće.....                          | 17 |
| 6.3. Prijevremeni porod.....                                 | 18 |
| 6.4. Mrtvorodenost.....                                      | 19 |
| 6.5. Spontani pobačaj.....                                   | 19 |
| 7. Utjecaj niskog BMI-a na plodnost.....                     | 21 |
| 7.1. Molekularna podloga.....                                | 21 |
| 7.2. Poremećaji prehrane.....                                | 23 |
| 7.3. Prekomjerna fizička aktivnost – trijada sportašica..... | 25 |
| 7.4. Sistemske bolesti.....                                  | 27 |
| 8. Utjecaj niskog BMI-a na ishode trudnoće.....              | 28 |
| 8.1. Intrauterini zastoj u rastu (IUGR).....                 | 29 |
| 8.2. Prijevremeni porod.....                                 | 32 |
| 8.3. Poremećaji prehrane.....                                | 35 |
| 9. Zaključak.....  | 37 |
| 10. Zahvale.....   | 38 |
| 11. Literatura.....  | 39 |
| 12. Životopis.....   | 52 |

## 1. Sažetak

### Utjecaj indeksa tjelesne mase na plodnost i ishod trudnoće

Poremećaji prehrane, nepravilna prehrana, stres i moderan način života predstavljaju sve veći problem u svijetu jer dovode do značajnih promjena vrijednosti indeksa tjelesne mase (engl. Body Mass Indeks (BMI)) koji se smatra važnim rizičnim čimbenikom za razvoj neplodnosti u žena kao i neželjenih ishoda trudnoće. Osmišljen u svrhu objektiviziranja i procjene povezanosti tjelesne mase i rizika od različitih bolesti, BMI dijeli osobe u 4 glavne i nekoliko potkategorija. Zbog praktičnosti, niske cijene i lake dostupnosti podataka široko se koristi kao mjera probira zbog jake korelacije pojedinih kategorija s različitim bolestima. Zbog svojih ograničenja nije idealan jer ne uzima u obzir sve individualne razlike pojedinaca te dovodi do precjenjivanja ili podcjenjivanja pretilosti. Žene s visokim kao i s niskim BMI-om pate od poremećaja osovine hipotalamus – hipofiza – gonade koji rezultira poremećajem u menstrualnom ciklusu. Uzroci poremećaja nalaze se u djelovanju biološki aktivnih molekula koje se proizvode u masnom tkivu kao i u njihovom manjku te bolestima i stanjima koje nastaju kao posljedica visokog i niskog BMI-a, primjerice inzulinska rezistencija, sindrom policističnih jajnika, šećerna bolest ili manjak masnog tkiva. Osim hormonskih utjecaja, ističu se i druga stanja vezana uz povišen ili snižen BMI koja se manifestiraju poremećajem plodnosti kao što su poremećaji implantacije i povećanje rizika od spontanih pobačaja. Brojne su studije pokazale povezanost visokog i niskog BMI-a na produljenje vremena potrebnog za ostvarivanje trudnoće kao i na povećan rizik od intrauterinog zastoja u rastu, prijevremenog porođaja, mrtvorodenosti, spontanih pobačaja, gestacijskog dijabetesa, (pre)eklampsije i sl. Cilj ovog rada je opisati utjecaj visokog i niskog BMI-a, tj. prekomjerne količine ili nedostatka masnog tkiva na plodnost i ishode trudnoće.

Ključne riječi: neplodnost, ishodi trudnoće, BMI, pretilost, pothranjenost

## **2. Summary**

### **The effect of body mass index on fertility and pregnancy outcome**

Eating disorders, poor diet, stress and modern lifestyles are a growing problem in the world because they lead to significant changes in the body mass index (BMI), which is considered an important risk factor for infertility in women as well as adverse pregnancy outcomes. Designed to objectify and assess the relationship between body weight and risk of various diseases, BMI values are divided in 4 main and several subcategories. Due to practicality, low cost and easy availability of data, this index is widely used as a screening method due to a strong correlation of different categories with different diseases. It is not an ideal measure since it does not take into account all differences of individuals and leads to an overestimation or an underestimation of obesity. Women with high as well as low BMI suffer from a disorder of the hypothalamic-pituitary-gonad axis that results in a menstrual cycle disorder. The excess or deficiency of biologically active molecules produced in adipose tissue result in insulin resistance, polycystic ovary syndrome, diabetes mellitus or adipose tissue deficiency. Changes in the BMI can interfere with implantation as well as increase the risk of miscarriage, thus causing infertility. Numerous studies have shown an association between high and low BMI on prolonged pregnancy, as well as an increased risk of adverse pregnancy outcomes such as intrauterine growth restriction, premature birth, stillbirth, miscarriage, gestational diabetes and (pre)eclampsia. This paper aims to describe the impact of high and low BMI, ie excessive amounts and lack of adipose tissue on fertility and pregnancy outcomes.

**Keywords:** infertility, pregnancy outcomes, BMI, obesity, malnutrition

### 3. Uvod

Pretilost ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) se definira kao stanje abnormalnog ili prevelikog nakupljanja masnog tkiva u mjeri koja je dovoljna da dovede do narušavanja zdravlja. Prema podacima WHO-a, pretilost je globalno rastući problem.<sup>1</sup> Preko 13% svjetskog stanovništva je pretilo (11% muškaraca i 15% žena) s tim da se svakih 10 godina primjećuje porast od  $0.5 \text{ kg/m}^2$  kod žena i  $0.4 \text{ kg/m}^2$  kod muškaraca. Prevalencija se utrostručila između 1975. i 2016. godine te se pretpostavlja kako više od 1.9 milijardi ljudi starijih od 18 godina ima prekomjernu tjelesnu masu ( $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ) dok je 650 milijuna pretilo ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ). Nažalost, podaci govore kako ovaj problem u istoj mjeri zahvaća i djecu od kojih oko 340 milijuna u dobi između 5 i 19 godina ima problema s prekomjernom tjelesnom masom ili pretilošću, a prevalencija je narasla s 4% 1975. godine na 18% 2016. godine.<sup>2,3</sup> Prema podacima Nacionalnog centra za zdravstvenu statistiku u SAD-u prevalencija maternalne pretilosti u generativnoj dobi od 20-39 godina je 31.8%. Polovica tog broja odnosi se na prvi stupanj pretilosti ( $BMI 30-34.9 \text{ kg/m}^2$ ) dok se po četvrtina odnosi na drugi ( $BMI 35-39.9 \text{ kg/m}^2$ ) i treći ( $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$ ) stupanj.<sup>4</sup> Ovakav se trend primjećuje u svim dijelovima svijeta osim u nekim zemljama Azije i Afrike. Prema podacima Eurostata, Hrvatska je uz Maltu 2019. godine bila na prvom mjestu u Europskoj uniji po udjelu odraslih osoba s prekomjernom tjelesnom masom i pretilošću sa 64.8% u odnosu na europski prosjek od 51.7%. Od tog broja 73.2% čine muškarci, a žene 58.5%.<sup>5</sup> Osnovni uzroci pretilosti su nepravilna prehrana bogata zasićenim i trans masnim kiselinama i ugljikohidratima uz nedovoljnu fizičku aktivnost i sjedilački način života. Dodatni rizični čimbenici su; starija životna dob, život u ruralnoj sredini, niža razina obrazovanja, niži socioekonomski status i prekomjerna konzumacija alkohola.<sup>6</sup>

Pothranjenost ( $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$ ) je stanje koje nastaje kao posljedica nedovoljnog unosa energije hranom kao i manjka mikronutrijenata. Također može biti i posljedica neuravnotežene prehrane kojoj nedostaju važni nutrijenti pa je moguće i da pretile osobe pokazuju znakove pothranjenosti. Prema procjenama WHO-a, 462 milijuna ljudi u svijetu je pothranjeno.<sup>7</sup> Neka istraživanja govore kako je kod oko 10% svjetske populacije prisutan neki oblik neplodnosti dok je u zemljama u razvoju kao što su Etiopija, Nigerija i Gambija gdje vlada nestašica hrane, prisutan kod 20% stanovništva što govori u prilog važnosti dostatne i pravilne prehrane na reprodukcijско zdravlje.<sup>8</sup> Polovica trudnica u siromašnim zemljama svijeta boluje od anemije te manjka vitamina i minerala što je povezano s većim rizikom razvoja komplikacija u trudnoći i većim maternalnim mortalitetom.<sup>9</sup>



Uzroci pothranjenosti su brojni te ovise o socio-ekonomskim prilikama populacija i/ili pojedinaca, postojanju nekih somatskih bolesti poput bolesti crijeva te postojanju psihijatrijskih bolesti od kojih je bitno istaknuti anorexiu nervosu, tipičnu za žene mlađe životne dobi.<sup>10</sup>

Previsok ili prenizak BMI dovodi poremećaja brojnih organskih sustava te predstavlja rizični čimbenik za razvoj brojnih bolesti. Mnoge studije su dokazale povezanost visokog ili niskog BMI-a s razvojem neplodnosti. Jedan od najčešćih uzroka leži u poremećaju ovulacije koji dovodi do oligomenoreje ili amenoreje. Neplodnost se dijeli na primarnu i sekundarnu. Primarna se definira kao nemogućnost postizanja kliničke trudnoće nakon 12 ili više mjeseci redovitih nezaštićenih spolnih odnosa dok je sekundarna neplodnost nemogućnost postizanja trudnoće nakon prethodne trudnoće<sup>11</sup> te prema procjenama WHO-a, 50-80 milijuna žena u svijetu pati od neplodnosti različitih uzroka.<sup>12</sup> Uz neplodnost se veže i pojam subfertilitet koji označava stanje pri kojemu trudnoća može nastupiti nakon dužeg razdoblja nego što je to očekivano u zdravog para.<sup>13</sup>

#### 4. Indeks tjelesne mase (BMI)

Već se u 19. stoljeću javila ideja za osmišljavanjem mjere koja bi procjenjivala i uspoređivala populacije po tjelesnoj masi. Belgijski matematičar Quetelet bio je prvi koji je predložio omjer tjelesne mase i kvadrata tjelesne visine kao mjere za procjenu tjelesne mase u populacijama. Izvorna namjena BMI-a nikad nije bila procjena individualnog sastava tijela kao ni zdravlja jer su Queteletova istraživanja bila orijentirana na populacije zapadne Europe, a ne na opću populaciju. Kasnije je WHO uveo klasifikaciju prema kojoj se osobe kategoriziraju u 4 glavne skupine stoga se razlikuje; pothranjenost ( $<18.5\text{kg/m}^2$ ), normalna tjelesna masa ( $18.5\text{--}24.9\text{kg/m}^2$ ), prekomjerna tjelesna masa ( $25.0\text{--}29.9\text{kg/m}^2$ ), te pretilost ( $>30.0\text{kg/m}^2$ ) dok se pothranjenost i pretilost dalje klasificiraju u podskupine kako bi se preciznije mogli odrediti rizici za pojedine bolesti pa se dijele na umjerenu pretilost (pretilost prve kategorije) ( $30.0\text{kg/m}^2\text{--}34.9\text{kg/m}^2$ ), tešku pretilost (pretilost druge kategorije) ( $35.0\text{--}39.9\text{kg/m}^2$ ), te iznimno tešku pretilost (pretilost treće kategorije) ( $>40\text{kg/m}^2$ ) dok se pothranjenost dijeli na blagu ( $17\text{--}18.49\text{kg/m}^2$ ), umjerenu ( $16\text{--}16.99\text{kg/m}^2$ ) i tešku ( $<16\text{kg/m}^2$ ).<sup>14</sup> Cilj BMI-a je procijeniti sadržaj tjelesne masti u sastavu tijela te korelira s nekim od direktnih metoda mjerenja tjelesne masti kao što su mjerenje kožnog nabora, podvodno vaganje, bioelektrična impedancija, rendgenska apsorpciometrija s dvostrukom energijom ili razrjeđenje izotopa. No ove metode su skupe, nisu dostupne u svim zemljama svijeta, potrebno je educirano i kvalificirano osoblje koje bi ih provodilo te bi se javile poteškoće u standardizaciji svih metoda, uređaja i osoba koje vrše mjerenje što bi u velikoj mjeri otežalo uspoređivanje rezultata različitih studija. Iz tog se razloga BMI nalazi u širokoj uporabi jer je jeftin, lak za izračunati, potrebni podaci su lako dostupni i nije potrebna posebna edukacija osoblja. Dokazano je kako promjene BMI kategorija koreliraju s rizikom od razvoja različitih bolesti, a koje pak koreliraju sa sadržajem tjelesne masti te služi kao dobra aproksimacija rizika za praćenje populacija i promjene trendova. Pri tom je važno naglasiti kako BMI nije dijagnostički alat, već metoda probira te kao takav ima svoja ograničenja.

Indeks tjelesne mase ne uzima u obzir sastav tijela, tj. ne razlikuje koštanu, mišićnu i masnu masu što može dovesti do pogrešne klasifikacije osoba kao rizičnih za određenu bolest, a zapravo to nisu. Tipičan primjer za takvu grešku predstavljaju sportaši koji zbog većeg sadržaja mišićne mase u sastavu tijela mogu biti svrstani u kategoriju s prekomjernom masom ili u pretile. Također, u obzir se ne uzimaju podaci kao dob, spol, rasa i sl. Poznato je kako žene imaju veći sadržaj masnog tkiva od muškaraca, a osobe starije životne dobi imaju više masnog

tkiva od mlađih što potencijalno dovodi do pogreške u interpretaciji. Uspoređujući različite populacije, ističe se i kako pripadnici mongolidne rase imaju više masnog tkiva od kavkaske te se kod njih rizici od bolesti podcjenjuju dok se kod negrodine rase nalazi najmanje masnog tkiva, ali zbog većeg sadržaja mišićnog, rizici se mogu precijeniti kada bi BMI koristili kao jedini parametar u procjeni. Ovi podaci proizlaze iz mnogih studija kojima su se nastojale utvrditi i precizirati vrijednosti BMI-a za pojedine populacije pa su primjerice korejski istraživači otkrili veći rizik obolijevanja od dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti ispod granice od  $25\text{kg/m}^2$  te da 2 puta više ljudi ima znakove metaboličkog sindroma u odnosu na populaciju SAD-a istog BMI-a.<sup>15</sup> Osim rase, razlike su uočljive i u spolu što pokazuje brazilska studija iz 2017. godine koja je pokazala kako je granična vrijednost za definiranje pretilosti od  $29.9\text{kg/m}^2$  više primjenjiva za muškarce dok se za žene preporuča vrijednost od  $24.9\text{kg/m}^2$ .<sup>16</sup> Ove razlike također dolaze do izražaja uspoređujući BMI djece koji iako se identično računa, drugačije se interpretira u odnosu na odrasle pri čemu se pretilost u dobi od 2 do 19 godina definira kao vrijednost BMI-a iznad 95. percentile za dob i spol.<sup>17 18</sup>

Usprkos svim nedostacima, BMI ostaje općeprihvaćeni parametar procjene rizika od nastanka bolesti u odnosu na tjelesnu masu zbog svoje dobre korelacije, pogotovo kod visokih vrijednosti ( $>30\text{kg/m}^2$ ) gdje je primijećena veća preciznost jer se smatra kako osobe s vrlo visokim BMI vrijednostima imaju i veći sadržaj masnog tkiva, a oni su ujedno i najrizičnije skupine. Pri interpretaciji BMI vrijednosti treba imati na umu i navedene nedostatke te je pacijenta potrebno sagledati u cjelini te koristiti više dostupnih metoda za procjenu tjelesne mase i sastava tijela kako bi se najbolje procijenili rizici, ali i odabrala najbolja metoda liječenja.

## 5. Utjecaj visokog BMI-a na plodnost

### 5. 1. Molekularna podloga

Kod žena postoje brojni evolucijski mehanizmi koji uključuju okolišne, nutritivne i hormonske signale čiji je zadatak osigurati i kontrolirati normalnu reprodukciju u energetski povoljnim uvjetima kao i inhibirati ju u nepovoljnim. Takva kontrola dovodi do smanjenja plodnosti u slučajevima premale zalihe energije, tj. kod pothranjenosti te u stanjima intenzivne fizičke aktivnosti ili u slučajevima prevelikih zaliha energije, tj. kod pretilosti, a na način da dovodi do promjene u djelovanju hormona kao što su inzulin i adipokini.

U žena s povišenim BMI-om, poremećena je sekrecija gonadotropina zbog povećane periferne aromatizacije androgena u estrogene, te zbog hiperandrogenizma uzrokovanog hiperinzulinemijom i inzulinskom rezistencijom. Globulin koji veže spolne hormone (SHBG), hormon rasta (GH) te proteini koji vežu inzulinske čimbenike rasta (IGFBP) su sniženi dok su razine leptina povišene. Ove promjene, posljedica su činjenice da masno tkivo djeluje kao endokrini organ koji sudjeluje u brojnim fiziološkim procesima kao što su reprodukcija, imuni odgovor, te metabolizam lipida i glukoze, a preko sekrecije različitih bioaktivnih citokina, tj. adipokina. U skupinu adipokina, specifičnih citokina porijeklom iz adipocita, pripadaju leptin, adiponektin, rezistin, visfatin te omentin (Slika 1.) dok su pripadnici skupine citokina nespecifičnih za masno tkivo protein koji veže retinol 4 (RBP4), lipokalin 2 (LCN2), chemerin, interleukin 6 (IL6), interleukin 1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ) te tumor nekrotizirajući faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Dokazano je kako poremećene razine ovih citokina imaju značajnu povezanost s razvojem stanja kao što su inzulinska rezistencija, šećerna bolest tipa 2, dok je u pacijentica sa sindromom policističnih jajnika (PCOS) primijećena velika produkcija proinflamatornih citokina kao što su TNF $\alpha$ , kao i smanjenje potrebnih citokina kao što je adiponektin.



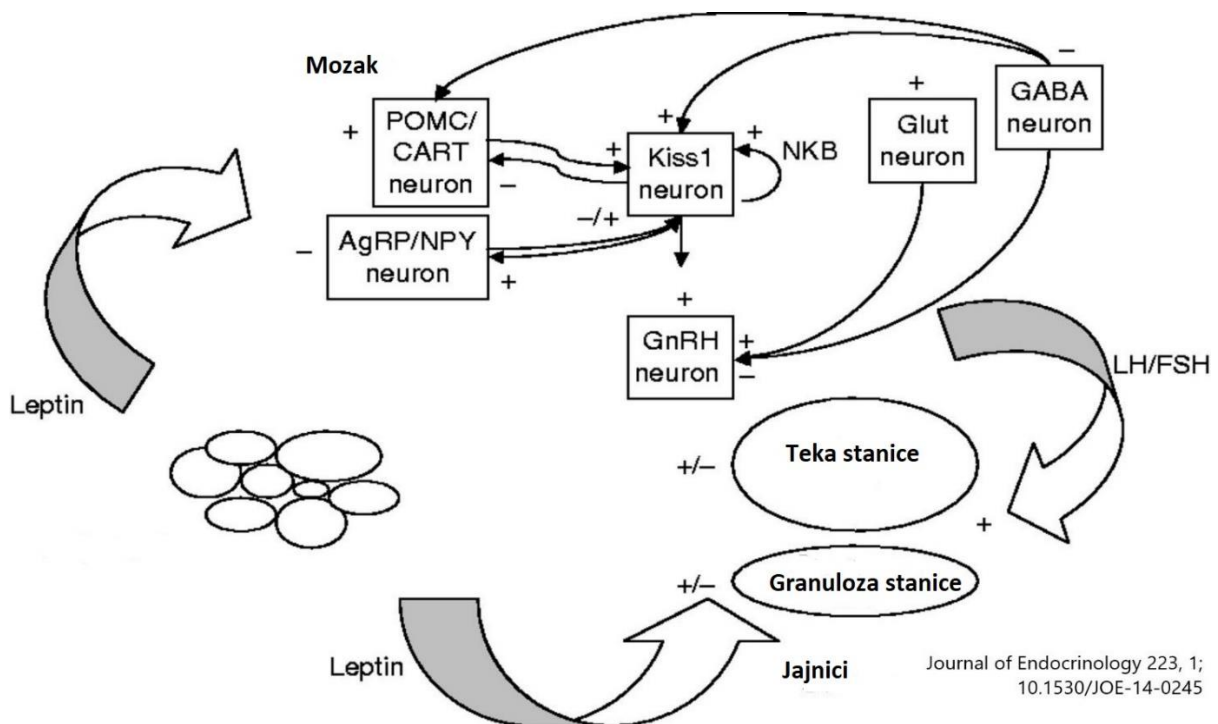
**Slika 1.** Adipokini specifični za masno tkivo

**Leptin** je hormon uključen u regulaciju uzimanja hrane, balansa energije i tjelesne mase te je iznimno bitan u regulaciji menstrualnog ciklusa, a ujedno je i prvi adipokin pomoću kojeg je otkrivena endokrina funkcija masnog tkiva. Razine leptina se povisuju nakon obroka dok se smanjuju prilikom gladovanja<sup>19</sup>. Dominantno se proizvodi u adipocitima i to ovisno o količini masnog tkiva, a nalazi se još u želucu, hipofizi, hipotalamusu, placenti i mliječnoj žlijezdi. Glavne uloge su održavanje metaboličke homeostaze i kontrola uzimanja hrane na način da djeluje na grupu neurotransmitera kao što su neuropeptid Y (NYP) i proopiomelanokortin (POMC), kao i na neurone koji luče kipeptin, dinorfin i bradikinin. (Slika 2.)

Svi navedeni neurotransmiteri, sudjeluju u regulaciji neurona koji luče GnRH bilo izravno ili preko posrednih neurona. Većina djelovanja leptina koje se odnosi na kontrolu unosa hrane, uključuje djelovanje na arkuatnu jezgru hipotalamusa, aktivirajući POMC neurone koji produciraju anoreksigenične molekule kao što je  $\alpha$  melanocit stimulirajući hormon ( $\alpha$ MSH), a istovremeno deaktivirajući oreksigenične neurone kao NYP.<sup>20</sup> Ističe se kako leptin ima bitnu ulogu u početku puberteta, signalizirajući dovoljnu zalihu energije i sadržaja masnog tkiva kako bi pubertet mogao započeti. Koncentracije leptina rastu prije puberteta, i kod dječaka i kod djevojčica nakon čega se javlja i porast LH, FSH kao i steroidnih spolnih hormona. Primijećeno je kako kod djevojčica razine leptina nastavljaju rasti, vjerojatno zbog stimulirajućeg učinka estrogena dok se kod dječaka smanjuju usprkos povećanju BMI-a zbog inhibitornog djelovanja testosterona.<sup>21</sup> Iako se isprva smatralo kako je leptin okidač početka puberteta, kasnije je shvaćeno da je ta uloga više permisivna, tj. čini samo jedan od mnogih čimbenika uključenih u taj proces. Važnim regulatorom puberteta smatraju se KISS 1 neuroni u arkuatnim jezgrama

preko kojih djeluju brojni metabolički čimbenici, a među njima i leptin koji direktno ili indirektno stimulira KISS neurone na lučenje kisseptina koji pak stimulira lučenje GnRH jer zbog nedostatka receptora na GnRH neuronima, leptin ne može izravno djelovati na sekreciju istog.<sup>22</sup>

Periferni učinak leptina očituje su u porastu koncentracije u folikularnoj tekućini koja korelira s koncentracijom u serumu i tako utječe na steroidogenezu u granulosa stanicama te dovodi do smanjenja estrogena i progesterona i to u ovisnosti o njegovoj koncentraciji u serumu.<sup>23</sup> Dodatan periferni učinak leptina dovodi do proinflamatornog djelovanja na imunološki sustav pri čemu dolazi do aktivacije stanica poput Th1 limfocita te poticanja monocita na sekreciju proupalnih citokina poput TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6<sup>24</sup>. Također je dokazano i da utječe na kemotaksiju neutrofila kao i na razvoj i aktivaciju prirodno ubilačkih T stanica (NK stanice).<sup>25</sup> Ovo imunološko djelovanje predstavlja jedan od rizičnih čimbenika za poremećaj oplodnje i implantacije.



**Slika 2.** Shematska ilustracija leptina s osi hipotalamus – hipofiza – gonade, Preuzeto iz: Journal of Endocrinology 223, 1; 10.1530/JOE-14-0245<sup>26</sup>

**Adiponektin** je citokin specifičan za masno tkivo iz kojeg se i izlučuje. Njegovi su receptori prisutni u mnogim tkivima pa i u spolnom sustavu žene gdje su tipično smješteni u jajniku, jajovodu, posteljici i endometriju.<sup>27</sup> Cirkulirajuće koncentracije adiponektina smanjuju se s pretilosti, a rastu gubitkom tjelesne mase. Najvažnije uloge su povećanje inzulinske osjetljivosti na način da potiče unos glukoze u mišiće i jetru, istovremeno inhibirajući glukoneogenezu te potičući  $\beta$  oksidaciju masnih kiselina u skeletnim mišićima i posljedično dovodi do smanjenja nakupljanja triglicerida.<sup>28</sup> Pokazano je kako adiponektin može imati centralni učinak na način da inhibira oslobađanje LH i GnRH<sup>29</sup> dok mu se periferni učinak očituje u smanjenoj ekspresiji receptora na endometriju što sugerira bitnu ulogu u materničnoj receptivnosti, mogućim neuspjesima implantacije te ranim spontanim pobačajima kod pretilih žena.<sup>30</sup>

**Rezistin** je citokin koji predstavlja vezu između pretilosti i razvoja šećerne bolesti tipa 2 djelujući na diferencijaciju adipocita. Većinom se stvara u perifernoj krvi u mononuklearima, kao što su makrofagi te u stromalnim stanicama masnog tkiva dok je njegova mRNA pronađena i u hipotalamusu i hipofizi.<sup>31</sup> Jedna randomizirana placebo - kontrolna studija pokazala je kako terapija inzulinskim senzibilizatorom, rosiglitazonom, značajno smanjuje serumske razine rezistina u pretilih žena s PCOS-om te na taj način sugerira njegovu ulogu u inzulinskoj rezistenciji.<sup>32</sup>

**Visfatin** je citokin eksprimiran u raznim tkivima i tipovima stanica, uključujući, adipocite, limfocite, koštanu srž, jetru, mišiće, trofoblast te fetalne membrane. Studije pokazuju utjecaj visfatina na metabolizam glukoze na način da povećava unos u adipocite i mišićne stanice dok istovremeno smanjuje izlučivanje iz jetre. Jedna meta-analiza pokazuje značajno povišene vrijednosti visfatina kod pretilih žena te kod pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 i metaboličkim sindromom.<sup>33</sup> Također je dokazano kako su njegove vrijednosti povišene kod pacijentica s PCOS-om u odnosu na kontrolnu skupinu s istim BMI-om i dobi.

**Omentin** je protein porijeklom iz stromalnih vaskularnih stanica visceralnog masnog tkiva, a nalazi se još u tankom crijevu, kolonu, timusu i srcu te se smatra da ima bitnu ulogu u fiziološkim razlikama visceralnog i supkutanog masnog tkiva. Specifično je da su njegove razine više kod žena, nego kod muškaraca. Njegova uloga u reprodukciji još nije u potpunosti poznata, dok u metabolizmu glukoze povećava transdukciju signala inzulina te transport glukoze ovisan o inzulinu (preko GLUT4 transportera), no bez utjecaja na inzulin neovisan unos, tj. na GLUT 1 i 3 transportere stoga se snižene koncentracije povezuju s pretilosti i inzulinskom rezistencijom.<sup>34</sup>

**Tablica 1.** Razine i uloge adipokina kod visokog BMI-a

| Adipokini   | Serumske razine kod visokog BMI-a (>30) | Utjecaj na reprodukciju  |
|-------------|---|--|
| Leptin      | Povećan                                 | Inhibira produkciju estradiola potaknutu LH-om u granulosa stanicama |
| Adiponektin | Smanjen                                 | Smanjenje inzulinske osjetljivosti perifernih tkiva                  |
| Rezistin    | Povećan                                 | Porast inzulinske rezistencije                                       |
| Visfatin    | Povećan                                 | Povećan unos glukoze u adipocite i miocite                           |
| Omentin     | Smanjen                                 | Potiče djelovanje inzulina na stanicama                              |

## 5. 2. Utjecaj visokog BMI-a na reprodukciju

Dosadašnjim istraživanjima je dokazano kako pretila žene ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) imaju do 4 puta veći rizik od nastanka poremećaja menstrualnog ciklusa u odnosu na one normalne mase.<sup>35</sup> Poremećaji obuhvaćaju promjene duljine trajanja pojedinih faza ciklusa te povećan gubitak krvi tijekom menstruacije.<sup>36</sup> Uzroci takve pojave leži u poremećaju osi hipotalamus – hipofiza – gonade koji dovodi do smanjenog lučenja GnRH te promjenama u razinama već opisanih adipokina ili poremećaja steroidogeneze, a odgovorni mehanizmi su brojni i složeni. Inhibicija lučenja GnRH nastaje zbog povećane periferne aromatizacije u masnom tkivu što dovodi do povećane koncentracije slobodnog estrogena te negativnom povratnom spregom djeluje na hipotalamus.

Inzulinska rezistencija češća je kod pretilih žena te dovodi do hiperinzulinemije koja na razini teka stanica jajnika stimulira steroidogenezu i dovodi do hiperandrogenizma koji pak može potaknuti preranu folikularnu atreziju.<sup>37</sup> Bitnu ulogu u tom mehanizmu ima i SHBG čija snižena razina također dovodi do hiperandrogenemije. IGF-1 djeluje na vlastite receptore na jajnicima, no ti receptori nisu specifični za IGF-1, već se i inzulin može na njih vezati te dovesti do aktivacije  $\beta$  podjedinice receptora i posljedično tirozin kinaznog puta te na taj način dovesti do



potenciranja učinaka IGF-a. U navedeni su mehanizam uključeni i posebni proteini koji se stvaraju u jetri, a to su proteini koji vežu IGF-1 i IGF-2 (IGFBP) čija je glavna zadaća modulacija učinka IGF-1 i IGF-2 na način da sprečavaju njihovo vezanje za IGF receptor i produljuju im vrijeme poluživota u plazmi.

Postoji i mogućnost pojačanog djelovanja IGF-a na receptor, a ona nastaje pod utjecajem specifičnih proteaza od kojih je najpoznatija trudnički plazmatski protein A (PAPP-A), koji dovodi do razlaganja IGFBP-a te na taj način do većih koncentracija slobodnog IGF-a koji onda djelujući na vlastite receptore, potiče stvaranje androgena u jajniku.<sup>38</sup>

Dokaz navedenim mehanizmima predstavlja Laronov sindrom. Radi se o rijetkoj nasljednoj endemskoj autosomno recesivnoj bolesti, specifičnoj za područje Mediterana, Bliskog istoka i jugoistočne Azije. Karakterizirana je neosjetljivošću na hormon rasta zbog defekta u njegovom receptoru<sup>39</sup> te kongenitalnom nedostatku IGF-a. Jedan od karakterističnih simptoma uz patuljast rast je i pretilost koja se javlja u ranom djetinjstvu te se ne smanjuje terapijom IGF-om. S vremenom, takvi pacijenti razvijaju hiperlipidemiju, nealkoholnu masnu degeneraciju jetre te metabolički sindrom dok je za žene karakteristična neplodnost.<sup>40</sup>

Brojne su studije pokazale povezanost BMI-a višeg od  $25\text{kg}/\text{m}^2$  s povećanim rizikom od razvoja poremećaja menstrualnog ciklusa koji pozitivno korelira s kategorijama BMI-a što znači kako veća tjelesna masa nosi i veći rizik.<sup>41</sup> Prema rezultatima istraživanja provedenog na 220 žena, primijećeno je kako je učestalost poremećaja menstrualnog ciklusa u skupini žena s normalnim BMI-om iznosila 9.5%, u skupini s prekomjernom tjelesnom masom 14.09% dok je kod pretilih iznosila 24%.<sup>42</sup> Najčešći poremećaji uključuju oligomenoreju koja se prema podacima određenih istraživanja javlja u 33.33% kod žena s prekomjernom tjelesnom masom i pretilih te amenoreju s učestalošću od 34.10%.<sup>43</sup>

Utjecaj BMI-a na menstrualni ciklus dobro ilustrira studija koja je za cilj imala istražiti povezanost kategorija BMI-a s karakteristikama ciklusa kao što su duljina trajanja ciklusa, duljina trajanja pojedinih faza ciklusa i vjerojatnost za ovulaciju dok je sekundarni cilj bio procijeniti imaju li eventualne promjene u lutealnoj fazi utjecaj na mogućnost postizanja trudnoće. Sudionice ove studije su podijeljene u 3 skupine s obzirom na BMI, na one s normalnom masom ( $20.0\text{--}24.9\text{kg}/\text{m}^2$ ), prekomjernom masom ( $25.0\text{--}29.9\text{kg}/\text{m}^2$ ) i pretile ( $>30\text{kg}/\text{m}^2$ ) te su im praćeni ciklusi pri čemu je nalaz LH-a u urinu predstavljao kriterij razlikovanja faze ciklusa.

Rezultati su pokazali kako je kod žena s većim BMI-om ( $>25\text{kg/m}^2$ ) češće dolazilo do anovulacije, tj. rjeđe je detektiran porast LH-a u urinu te je duljina trajanja lutealne faze ciklusa također bila različita među grupama s tim da je trajanje cijelog ciklusa bilo približno jednako.<sup>44</sup>

Osim na duljinu trajanja, visok BMI utječe i na količinu izgubljene krvi tijekom menstruacije. Iako nedostaje dovoljan broj studija provedenih na velikom uzorku koje bi s velikom statističkom značajnošću potvrdile ovu tezu, manje studije sugeriraju trend koji pokazuje kako pretile žene gube veći volumen krvi. Jedna od studija koja je nastojala dokazati tu povezanost, uključivala je 1012 žena kategoriziranih u 3 skupine s obzirom na BMI pri čemu je skupina s normalnim BMI-om bila referentna. Kao mjera procjene krvarenja, korišten je broj uložaka potreban ženama tijekom menstruacije te upitnik s antropometrijskim podacima i podacima vezanima uz ciklus. Podaci pokazuju kako je OR za teško krvarenje u skupini pretilih ( $\text{BMI}>30\text{kg/m}^2$ ) 2.28, a u skupini s prekomjernom tjelesnom masom ( $\text{BMI } 25\text{-}29.9\text{kg/m}^2$ ) 1.26 iako u toj skupini nije dokazana statistička značajnost. Broj uložaka utrošen u skupini s normalnim BMI-om iznosio je 2.75 dok u skupini pretilih 3.21. Razlozi ove pojave nisu u potpunosti poznati. Smatra se kako važnu ulogu ima povećana razina estrogena kod pretilih žena, nastala povećanom aromatizacijom u masnom tkivu.<sup>45</sup>

Visok BMI nema utjecaj na menstrualni ciklus samo kod odraslih, već je važno istaknuti kako su i djeca zahvaćena ovom problematikom. Djevojčice s prekomjernom tjelesnom masom (BMI viši od 1 standardne devijacije (SD) za dob i spol) i pretila djevojčice (BMI viši od 2 SD za dob i spol) dobivaju menarhu prije svojih vršnjakinja. Ovakav je trend uočljiv iz rezultata studije u koju je bilo uključeno 2127 djevojčica u dobi od 9 do 16 godina. Primijećeno je kako su pretile ( $\text{BMI}>2\text{SD}$ ) i djevojčice s prekomjernom masom ( $\text{BMI}>1\text{SD}$ ) menarhu dobivale u dobi od 11.98 godina što je ranije od medijana koji je iznosio 12.83.

Detaljan mehanizam ove pojave još nije u potpunosti istražen te se smatra kako bitnu ulogu ima genetika kao i brojni fiziološki faktori te okolišni čimbenici. Važno je istaknuti kako su djevojčice s povišenim BMI pod rizikom na nastanak pretilosti u odrasloj dobi kao i pod većim rizikom od razvoja bolesti i stanja povezanih s pretilošću.<sup>46</sup>

Osim poremećaja u menstrualnom ciklusu i utjecaja na ovulaciju, visok BMI utječe i na druge načine na reproduktivni sustav žene te dovodi do poremećaja oplodnje, mejoze te implantacije.<sup>47</sup> Povećana razina slobodnih masnih kiselina jedan je od čimbenika koji svojim djelovanjem na tkiva stvara stalno oštećenje stanica i stanje kronične upale što dovodi do poremećaja diobenih vretena kao i rasporeda metafaznih kromosoma.<sup>48</sup>

Neovisno o kromosomima, pretilost utječe i na promjenu funkcije mitohondrija u oociti. Uzrok takvim oštećenjima staničnih organela je lipotoksičnost. Višak masnih kiselina unesenih prehranom, sprema se u adipocite u obliku triglicerida koji su neškodljivi za ostale stanice, ali ako dođe do zasićenja kapaciteta za pohranu zbog stalno povišenog unosa hranom, slobodne se masne kiseline nakupljaju i u ostalim tkivima u kojima dovode do toksičnog oštećenja.<sup>49</sup> Biokemijski mehanizam oštećenja odvija se preko stvaranja većih količina kisikovih radikala, nestabilnih molekula koje dovode do oksidacijskog oštećenja organela i posljedično apoptoze različitih stanica, uključujući i oocite.<sup>50</sup> To se manifestira kroničnim upalnim odgovorom što je dokazano povišenim razinama C reaktivnog proteina (CRP), laktata i triglicerida u folikularnoj tekućini kao i pojačanom ekspresijom proinflammatoryh (CXCL2) gena i gena vezanih uz oksidativni stres (DUSP).<sup>51</sup> Posljedica ovih događaja je smanjena kvaliteta i sposobnost razvoja oocita.<sup>52</sup>

Osim zahvaćanja pojedinih stanica, preimplantirani embrio također je pod utjecajem oksidativnog stresa kao i ostalih navedenih štetnih učinaka te predstavlja jedan od razloga za nemogućnost postizanja trudnoće.

O problemima poremećaja decidualizacije i implantacije kao i anatomskih te fizioloških razlika maternica, istraživanja pokazuju različite rezultate te još nije u potpunosti poznat mehanizam kojim bi pretilost djelovala štetno u tom smislu.

Studija provedena na miševima od kojih je jedna skupina bila pretila, a druga nije, pokazala je da se poremećaji u decidualizaciji češće javljaju u pretilih.<sup>53</sup>

Retrospektivna studija provedena na 136 žena klasificiranih u 2 skupine (skupina s normalnom težinom ( $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ) i skupina s prekomjernom težinom ( $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ )) ne pokazuje značajne razlike u morfologiji endometrija te zaključuje kako su potrebna daljnja istraživanja s ciljem razlučivanja utjecaja poremećaja implantacije od poremećaja u samom fetusu na sposobnost zanošenja.<sup>54</sup>

Najdetaljniju sliku ove problematike daje 12-godišnja retrospektivna kohortna studija, provedena u Španjolskoj u 3 grada koja je analizirala ishode kod pacijentica primateljica jajnih stanica u ovisnosti o BMI-u. Primateljice su podijeljene 4 skupine, pothranjene ( $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$  ( $n=1458$ ; 15.2%)), skupina s normalnom masom ( $BMI 20-24.9 \text{ kg/m}^2$  ( $n=5706$ ; 59.5%)), skupina s prekomjernom masom ( $BMI 25-29.9 \text{ kg/m}^2$  ( $n=1770$ ; 18.5%)) i pretile ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$  ( $n=653$ ; 6.8%)). U istraživanju su sudjelovale žene kod kojih je ultrazvučno isključena

patologija maternice (anomalije, adhezije, polipi, adenomioza) te su isključene one koje su imale ponavljane spontane pobačaje. Donori su bile žene u dobi od 18-35 godina bez genetskih bolesti u obiteljskoj anamnezi, s negativnim screening testom na infektivne bolesti te urednim ginekološkim nalazom. Također je izvršena i kariotipizacija te psihološko testiranje. Kao ishod, pratila se implantacija, biokemijska i klinička trudnoća, stopa živorođene djece i spontani pobačaji.

U rezultatima je jasno pokazano kako su se svi ishodi smanjivali kako se BMI povećavao. Od najmanjeg prema najvećem BMI, stope implantacije su bile 40.4%, 39.9%, 38.5% i 30.9%, stope kliničke trudnoće 56.9%, 55.9%, 54.3% i 45.3%, stope živorođenih 38.6%, 37.9%, 34.9%, i 27.7% dok je stopa spontanih pobačaja bila slična u svim skupinama. Time je zaključeno kako pretilost utječe na receptivnost endometrija s tim da u trenutku istraživanja nisu bile dostupne sve informacije o ispitanicama kao što su konzumacija cigareta, pretilost muškaraca, distribucija masnog tkiva i druge bolesti poput PCOS-a te je istaknuta potreba za preciznijim određivanjem opsežnost utjecaja pretilosti na materničnu receptivnost.<sup>55</sup>

Ističe se i utjecaj tjelevoježbe te gubitka tjelesne mase koji nedvojbeno dovode do regulacije menstrualnog ciklusa te povećavaju šansu spontane ovulacije kao i oplodnje. Takav pozitivan učinak na plodnost se uočava u brojnim istraživanjima, a jedno takvo provedeno je od 2013. do 2014. godine u kojem je sudjelovalo 3 skupine žena generativne dobi. U prvoj skupini su bile kontrole, u drugoj pacijentice s PCOS-om, a u trećoj pretile žene te su tijekom 12 tjedana sudjelovale u programu aerobne tjelevoježbe nakon koje su mjereni razni parametri poput FSH, adiponektina i tjelesne mase te je primijećena pozitivna korelacija s fizičkom aktivnosti i gubitkom tjelesne mase te pozitivan utjecaj na plodnost kod pretilih žena bez obzira na dijagnozu PCOS-a.<sup>56</sup>

Prospektivna studija provedena na 18 žena pokazuje kako već gubitak od 5%-10% tjelesne mase značajno utječe na plodnost. U istraživanju su sudjelovale pretile žene generativne dobi s  $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$  koje nisu mogle zanijeti dulje od 2 godine. Podvrgnute su programu tjelevoježbe i pravilne prehrane tijekom 6 mjeseci. Žene koje nisu završile program, bile su skupina za usporedbu dok su žene nakon uspješno završenog programa izgubile prosječno 6.3kg, a primijećen je i spontan povratak ovulacije. Neke od žena uspješno su spontano zanijele. Uz ove promjene, uočen je i pad razine inzulina i testosterona dok je razina SHBG-a narasla. Takve promjene nisu zabilježene u skupini žena koje nisu završile program.<sup>57</sup>

Iz svega navedenog, mršavljenje i promjena životnog stila zvuče kao idealno rješenje, ali to i nije uvijek u slučaju starijih žena kod kojih je dob glavni uzročnik neplodnosti, pogotovo iznad 36 godina dok BMI, tj. tjelesna masa nema velik značaj kao kod mlađih žena. Stoga je evidentno kako promjena životnih navika i mršavljenje nisu idealna opcija jer zahtijevaju vrijeme koje je kod starijih žena ograničeno.<sup>58</sup>

## 6. Utjecaj visokog BMI-a na ishod trudnoće

Posljedice pretilosti mogu se uočiti i tijekom trudnoće te u znatnoj mjeri narušiti kratkoročno i dugoročno zdravlje kako majke tako i ploda te dovesti do neželjenih ishoda trudnoće, ali i do značajnih zdravstvenih poteškoća u kasnijem životu. Majke s povišenim BMI-om imaju visok rizik od antenatalnih, intrapartalnih i postpartalnih komplikacija. Moguće komplikacije uključuju razvoj gestacijskog dijabetesa, preklampsiju, eklampsiju, veću učestalost porođaja dovršenih carskim rezom, češće plućne embolije i viši maternalni mortalitet dok fetalne komplikacije uključuju kongenitalne malformacije, mrtvorodenost i makrosomiju. Majka i dijete nisu ugroženi samo u vrijeme začeća i trudnoće, već i u kasnijem životu gdje je primijećena veća pojavnost kroničnih nezaraznih bolesti poput kardiovaskularnih.<sup>59</sup>

Opsežnost utjecaja pretilosti na ishode trudnoće opisana je brojnim studijama<sup>60</sup>, a zaključci jedne velike studije koja se bavila tim pitanjem na uzorku od 16102 pacijentice potvrđuje navedene tvrdnje. Pacijentice su bile podijeljene u 3 skupine s obzirom na BMI. Kontrolna je skupina definirana s BMI <30kg/m<sup>2</sup>, dok su preostale dvije bile skupina pretilih (BMI 30-34.9kg/m<sup>2</sup>) i iznimno pretilih (BMI >35kg/m<sup>2</sup>). Primijećena je snažna povezanost visokog BMI-a i povećane učestalosti hipertenzije (OR 2.5 za BMI 30-34.9kg/m<sup>2</sup> i 3.2 za BMI>35kg/m<sup>2</sup>), dijabetesa (OR 2.6 i 4.0), preeklampsije (OR 1.6 i 3.3), fetalne makrosomije i porođaja carskim rezom (učestalost 33.8% kod pretilih i 47.4% kod iznimno pretilih) dok je slabija povezanost dokazana između pretilosti i češćih infekcija, prijevremenog poroda, IUGR-a, abrupcije placente i sl.<sup>61</sup>

Problem ne predstavlja samo visok BMI prije nastupa trudnoće, već i prekomjeren dobitak na tjelesnoj masi za vrijeme trudnoće. Preporuke o poželjnom dobitku na tjelesnoj masi s obzirom na BMI kategoriju proizlaze iz kohortne studije koja je uključivala 298648 žena podijeljenih u 5 kategorija (BMI<20kg/m<sup>2</sup>, 20-24.9kg/m<sup>2</sup>, 25-29.9kg/m<sup>2</sup>, >30kg/m<sup>2</sup>). Preporučene vrijednosti su dobivene analizirajući određene ishode koji su prema autorima imali najveću kliničku važnost za majku i dijete poput preeklampsije, eklampsije, postpartalnog krvarenja, mrtvorodenosti, traume pri porodu, APGAR-a manjeg od 7... te ih uspoređivali s vrijednostima dobitka na masi kod pacijentica u pojedinoj BMI kategoriji.

Na temelju povezanosti određenog dobitka na masi sa značajno smanjenim rizikom od nastupa klinički najznačajnijih opstetričkih i neonatalnih ishoda, zaključeno je kako je idealan dobitak na masi s obzirom na kategoriju 4-10kg za BMI<20kg/m<sup>2</sup>, 2-10kg za BMI 20-24.9kg/m<sup>2</sup>, manje

od 9kg za BMI 25-29.9kg/m<sup>2</sup> i manje od 6kg za BMI>30kg/m<sup>2</sup>.<sup>62</sup> I druge studije pokazuju identične trendove te naglašavaju povoljan učinak malog dobitka mase tijekom trudnoće na razvoj neželjenih ishoda.<sup>63</sup>

Ističe se kako i izostanak mršavljenja nakon trudnoće, predstavlja značajan rizičan faktor za nastanak pretilosti kasnije u životu i nosi potencijalni rizik za sljedeće trudnoće stoga se naglašava važnost tjelovježbe, ali i dojenja na redukciju tjelesne mase.<sup>64</sup>

## **6. 1. Gestacijski dijabetes**

Jedna od najčešćih bolesti koja se veže uz visok BMI i pretilost te koja dovodi do komplikacija u trudnoći jest gestacijski dijabetes koji se definira kao podvrsta dijabetesa tipa 2 jer nastaje istim patofiziološkim mehanizmom, tj. zbog inzulinske rezistencije i insuficijencije gušterače, no prezentira se i dijagnosticira u trudnoći, tipično u drugom tromjesečju.<sup>65</sup>

Važnost dodatno leži u činjenici kako od 60% žena koje razviju gestacijski dijabetes, ujedno razvije i dijabetes tipa 2 u kasnijoj dobi.<sup>66</sup> Najvažniji rizični čimbenik za nastanak je visok BMI, što pokazuju rezultati metaanalize u koju je bilo uključeno 20 studija. Dokazano je kako se omjer šansi (OR) za razvoj gestacijskog dijabetesa znatno povećava s obzirom na BMI pa tako iznosi 2.14 u skupini s prekomjernom težinom, 3.56 u skupini pretilih te 8.56 u skupini iznimno pretilih žena.<sup>67</sup> Ističe se kako je i dobitak na masi 5 godina prije trudnoće također važan čimbenik za razvoj gestacijskog dijabetesa, a to proizlazi iz case control studije u kojoj je skupina žena koja je na masi dobivala stopom od 1.1 do 2.2 kg po godini imala OR 1.63 dok je skupina sa stopom dobitka na masi od 2.3 do 10kg po godini imala OR 2.61.<sup>68</sup>

Gestacijski dijabetes uzrokuje značajne promjene majčine i fetalne homeostaze stoga utječe na intrauterini i postnatalni razvoj i stanje ploda, a u majčinom organizmu uzrokuje komplikacije za vrijeme trudnoće.<sup>69</sup> Bitno je napomenuti kako i sama trudnoća djeluje dijabetogeno iz ne još potpuno jasnih razloga. Do ovakvog zaključka došlo se empirijskom potvrdom u slučajevima genetski predisponiranih žena koje u trudnoći razviju dijabetes, a kasnije imaju normalan metabolizam ugljikohidrata, zatim povišenih vrijednosti glukoze 2h nakon opterećenja te smanjenim odgovorom na egzogeno dan inzulin.

Smatra se kako bitnu ulogu u patogenezi imaju hormoni posteljice čija je najviša koncentracija upravo u drugoj polovini trudnoće kada se dijagnoza najčešće i postavlja. Neki od najvažnijih

su humani placentarni laktogen (HPL) koji se stvara u sinciotrofoblastu i ima djelovanje slično hormonu rasta, a utječe na smanjeno iskorištavanje glukoze čak uz povišene razine inzulina te ima lipolitički učinak i potiče mobilizaciju slobodnih masnih kiselina, zatim estrogen i progesteron od kojih dominantan učinak ima estrogen dok uloge progesterona nisu do kraja razjašnjene, ali se smatra kako djeluje sinergistički te slobodni kortizol čije su vrijednosti također povišene.

Utjecaj dijabetesa na majku, plod i ishode trudnoće najbolje opisuje i objedinjuje CEMAH studija u kojoj je primijećeno kako se u majki s dijabetesom trudnoća češće dovršava carskim rezom, češći su preuranjeni porodi i hitni carski rezovi zbog komplikacija u trudnoći, povećana je incidencija distocije ramena pri porodu i Erbove paralize, 3 puta je veća prevalencija kongenitalnih anomalija srca i neuralne cijevi, 4 puta je veći perinatalni mortalitet, porodna masa djece je većinom iznad 90. percentile za dob, te je primijećen i veći broj prijema na jedinicu intenzivnog liječenja, a važno je napomenuti kako nisu pronađene značajnije razlike u ishodima između dijabetesa tipa 1 i 2.<sup>70</sup>

## **6.2. Načini dovršenja trudnoće**

Utjecaj visokog BMI-a na način dovršenja trudnoće uočava se analizom rezultata retrospektivne kohortne studije provedene na 5162 žena u Irskoj podijeljenih u 5 BMI kategorija. Žene s premalom tjelesnom masom ( $<19.8\text{kg/m}^2$ ) (ukupno 2.6%), s normalnom tjelesnom masom ( $20-24.9\text{kg/m}^2$ ) (ukupno 49.2%), s prekomjernom masom ( $25-29.9\text{kg/m}^2$ ) (ukupno 22.8%), pretile ( $30-34.9\text{kg/m}^2$ ) (ukupno 19.8%) te iznimno pretile ( $>35\text{kg/m}^2$ ) (ukupno 5.6%) i to posebno za prvo- i višerotkinje. Rezultati jasno pokazuju kako se stopa vaginalnog poroda smanjuje s porastom BMI-a i kod prvo- kao i kod višerotkinja.

Za prvotkinje to sniženje iznosi 33.5% (od 83.1% kod iznimno pretilih do 55.3% kod onih normalne težine) dok za višerotkinje iznosi 23.6% (od 86% kod iznimno pretilih do 65.7% kod onih normalne težine). Također je primijećeno kako je u skupini pretilih i iznimno pretilih povećan broj hitnih carskih rezova za 50%, s 5.4% u skupini s normalnom težinom na 10.6% kod pretilih, odnosno 13.1% kod iznimno pretilih. Specifično, nisu pronađene razlike u načinima dovršenja porođaja kod mršavih žena u usporedbi s onima normalne tjelesne mase (RR 0.98), ali je primijećen veći rizik od hitnog carskog reza što se objašnjava lošijim



socioekonomskim statusom tih pacijentica kao i lošijom prehranom. Žene s niskim BMI-om su pod rizikom od prijevremenog porođaja kao i od IUGR-a.<sup>71</sup>

U SAD-u je 1996. godine započeo trend porasta poroda dovršenih carskim rezom koji se dovodi u vezu s porastom prevalencije pretilosti u zadnja 2 desetljeća koja iznosi oko 30% kod žena reproduktivne dobi.<sup>72 73</sup> Rezultati brojnih studija su pokazali kako pretile žene češće rađaju carskim rezom zbog češćih komplikacija u trudnoći. Prospektivna kohortna studija provedena u SAD-u na 738 prvorođkinja, nastojala je procijeniti rizik za porod carskim rezom u ovisnosti o tjelesnoj masi prije trudnoće i antropometrijskim faktorima. Primijećen je linearan trend porasta relativnog rizika u ovisnosti o BMI-u. U usporedbi sa ženama normalne tjelesne mase, žene s prekomjernom masom (BMI 25–29.9kg/m<sup>2</sup>) imale su rizik 1.95 dok je kod pretilih (BMI 30–34.9kg/m<sup>2</sup>) on iznosio 2.69. Kada se u izračun ukalkulirala i visina, vrijednosti su pokazale kako je najrizičnija skupina niskih (definirano kao visina manja od 1.63m) i pretilih s rizikom od 2.79 dok najmanji rizik imaju niske i mršave žene (BMI <20kg/m<sup>2</sup>). Referentna su skupina bile žene normalne tjelesne mase i visine veće od 1.63m. Time je sugerirana značajnost pretilosti kao važnog rizičnog čimbenika.<sup>74</sup> Biološki uzroci koji dovode do potrebe za dovršenjem trudnoće carskim rezom su brojni. Kod dijabetesa je vrlo česta već spomenuta makrosomija koja dovodi do cefalopelvine disproporcije i nemogućnosti vaginalnog poroda, zatim je kod pretilih pronađen višak mekog tkiva oko porodnog kanala koje ga sužava i povećava rizik od distocije, a također se u literaturi spominju i smanjena osjetljivost na oksitocin kao i dulji tijek poroda u odnosu na trudnice normalne mase. Sam visok BMI uzrokuje i komplikacije kao primjerice preeklampsiju, koje mogu predstavljati indikaciju za carski rez. No bez obzira na uzroke, visok se BMI „per se“ smatra važnim rizičnim čimbenikom za dovršenje trudnoće carskim rezom bez obzira na njene druge komplikacije.<sup>75</sup>

### **6.3. Prijevremeni porod**

Visok BMI dovodi i do prijevremenog poroda (porod prije 37. tjedna trudnoće) koji daje bitan doprinos perinatalnom mortalitetu i dugoročnom morbiditetu. Jedna meta analiza pokazuje kako se kod pretilosti 1. stupnja ne nalazi povećan rizik, dok je kod 2. i 3. stupnja on iznosio do 80%, a mogući uzroci takvih događaja leže u činjenici kako je pretilost upalno stanje.<sup>76</sup> Djelovanjem proupalnih citokina poput IL1, IL6, TNF $\alpha$  koji ubrzavaju sazrijevanje cerviksa, dolazi do slabljenja fetalnih membrana kao i poticanja kontrakcije preko stimulacije sinteze prostaglandina što dovodi do razvoja prijevremenog poroda. Drugi predloženi mehanizmi

uključuju stanja kao što su endotelna disfunkcija, inzulinska rezistencija, lipotoksičnost i oksidativni stres, a najvažniji dodatan čimbenik rizika su infekcije u trudnoći.<sup>77</sup>

#### **6.4. Mrtvorodenost**

Važna posljedica visokog BMI-a je i mrtvorodenost koja se definira kao smrt ploda s navršenih 22 tjedna gestacije i postignutom masom od 500g. U razvijenim zapadnim zemljama se stope smrtnosti smanjuju zbog napretka u liječenju, pravovremenog dijagnosticiranja bolesti i boljih socioekonomskih uvjeta. Postoje brojni rizični čimbenici koji dovode do mrtvorodenosti kao što su fetalne abnormalnosti, IUGR, infekcije, abrupcija placente, starija životna dob majke, pušenje tijekom trudnoće, ali uzroci polovine slučajeva ostaju nerazjašnjeni. Zbog toga, ali i porasta prevalencije pretilosti u svijetu, važno je uočiti i definirati povezanost između visokog BMI-a, i mrtvorodenosti koja je objašnjena u metanalizi koja je sažela sve dostupne epidemiološke dokaze o toj problematici. Prema rezultatima, rizik od mrtvorodenosti je skoro 2 puta veći kod trudnica s visokim BMI-om iako ostaje nejasno je li uzrok sam BMI, tj. pretilost ili komorbiditeti povezani s njom.<sup>78</sup> Točan biološki put koji vodi od pretilosti do smrti ploda nije do kraja utvrđen, ali je predloženo nekoliko mehanizama od već spomenutih stanja kao što su hipertenzija i dijabetes sa svojim komplikacijama pa povećan rizik hiperlipidemije koja smanjuje produkciju prostaciklina te povećava produkciju produkata peroksidaze što rezultira vazokonstrikcijom i agregacijom trombocita.<sup>79</sup> Predložena je mogućnost kako pretile žene češće noću hrču te imaju dulje periode apneje kao i hipoksije što može negativno utjecati na protok krvi prema fetusu.<sup>80</sup> A i jedan od predloženih mehanizama pretpostavlja mogućnost kako mršavije žene lakše i brže primijete smanjenje fetalnih pokreta pa se eventualno pogoršanje zdravstvenog statusa može brže dijagnosticirati i liječiti.

#### **6.5. Spontani pobačaj**

Još jedan bitan aspekt su i spontani pobačaji koji su definirani kao nenamjerni gubitak trudnoće prije 22. tjedna, a tipično pogađaju 12% - 15% trudnoća i najčešće su uzrokovani kromosomskim promjenama embrija, ali i drugim razlozima u kojima pretilost igra bitnu ulogu kao što su kvaliteta oocita, smanjena receptivnost uterusa i promjene u endometriju.<sup>81</sup> Case control studija provedena na 1644 pretile (BMI>30kg/m<sup>2</sup>) prvorotke uz 3288 kontrola normalne tjelesne težine (BMI 20-24.9kg/m<sup>2</sup>) pokazuje veći omjer šansi za razvoj spontanog pobačaja u

ranoj trudnoći (definiran kao pobačaj između 6. i 12. tjedna trudnoće) kao i ponavljano pobačaja kod pretilih,<sup>82</sup> a i sistemski pregled literature u kojem su uspoređivane učestalosti spontanih pobačaja prema BMI kategorijama dolazi do istog zaključka te govori kako je učestalost kod pretilih trudnica 13.6% u odnosu na skupinu s normalnom masom od 10.7% uz napomenu kako je upitna klinička značajnost dobivenog rezultata te je istaknuta potreba za daljnjim prospektivnim studijama koje bi s većom značajnošću utvrdile tu povezanost.<sup>83</sup>

Ističe se kako posljedice visokog BMI-a nisu ograničene samo na gestacijski i perinatalni period, već su vidljive i u kasnijem životu.

Jedan od čestih problema u današnje vrijeme je pretilost djece, koja je u porastu kao i pretilost u odraslih.<sup>84</sup> Osim utjecaja životnog stila i čimbenika poput smanjene fizičke aktivnosti, nepravilne prehrane i sl. nastojalo se otkriti postoji li povezanost s majčinom pretilosti tijekom trudnoće kako bi se otkrio dodatni rizični čimbenik kao i strategija prevencije pretilosti u dječjoj dobi.

Ovakvu povezanost je pokazala retrospektivna kohortna studija provedena na 8494 djece dobi 2 – 4 godine koji su lošijeg socioekonomskog statusa gdje se uspoređivao BMI djece rođene od majki koje su prije i za vrijeme trudnoće bile pretile ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) u odnosu na one normalne težine ( $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ ). Pretilost je u djece definirana kao BMI veći od 95. percentile za dob i spol te je prevalencija iznosila 9.5%, 12.5% i 14.8% za dob od 2, 3 i 4 godine. Do 4. godine, 24.1% djece je bilo pretilo ako su im i majke bile pretile u prvom trimestru za razliku od 9% u skupini djece čije su majke imale normalnu težinu. Nakon što su u analizu uključeni ostali čimbenici kao porodna težina, spol djeteta, rasa, pušenje u trudnoći, stupanj obrazovanja majke i sl. dolazi se do zaključka kako je RR za razvoj pretilosti 2, tj. 2 puta je veća šansa da dijete bude pretilo ako je i majka bila u trudnoći.<sup>85</sup> Mnogi su mehanizmi kojima majčina pretilost dovodi do pretilosti u dječjoj dobi od kojih su neki prijenos gena odgovornih za pretilost jer je primijećeno kako se u pojedinim obiteljima ona češće javlja<sup>86</sup>, zatim utjecaj poremećenog prijenosa tvari i uvjeta unutar maternice kao i metabolizma te posljedičnog viška dostupne energije kod majki dijabetičarki koji vodi do porasta porođajne težine i posljedično pretilosti<sup>87</sup>, a bitan je i postnatalni utjecaj te učenje pravilne prehrane i redovite fizičke aktivnosti.

## 7. Utjecaj niskog BMI-a na plodnost

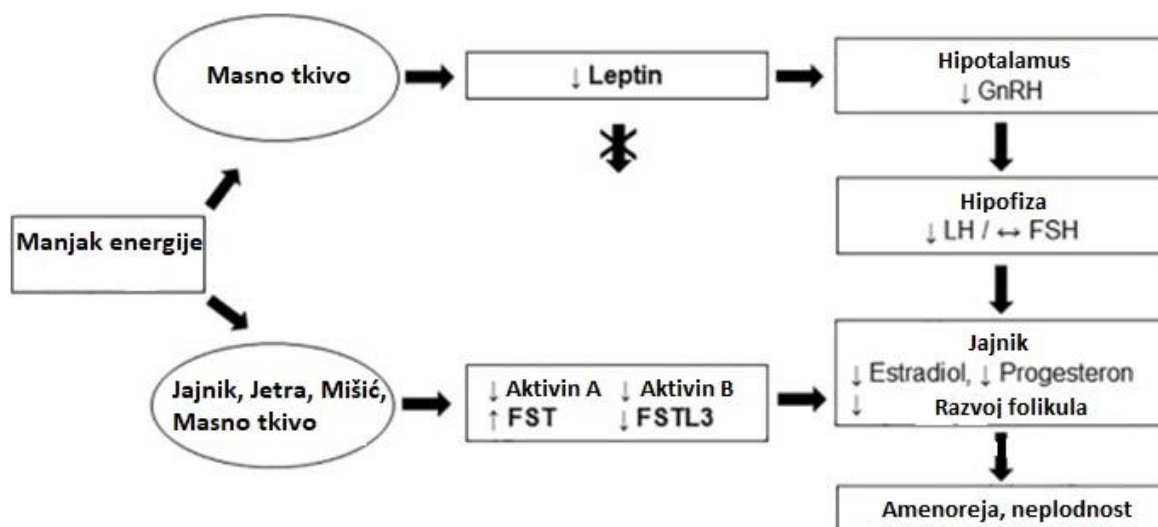
### 7.1. Molekularna podloga

Reprodukcija je proces koji zahtijeva dovoljne zalihe energije. Stanja koja dovode do manjka energije, prvenstveno dovode do poremećaja u aktivnosti osi hipotalamus – hipofiza – gonade te do funkcionalne hipotalamičke amenoreje i neplodnosti. Glavni patofiziološki čimbenik koji dovodi do poremećaja u reprodukciji je hipoestrinizam koji nastaje zbog manjka GnRH. Do manjka estrogena dolazi zbog manjka masnog tkiva te time smanje pretvorbe androgena u estrogene, hipoleptinemije, somatskih bolesti koje dovode do smanjene apsorpcije ili unosa hrane, poremećaja prehrane i posljedične promjene u razinama neuropeptida koji utječu na sekreciju GnRH.

Manjak leptina koji nastaje kao posljedica manjka masnog tkiva ne samo da utječe na lučenje gonadotropina i hipoestrinizam, već i na smanjenje razine kortikotropin oslobađajućeg hormona (CRH), adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i kortizola, tireotropnog hormona (TSH) i hormona štitnjače, hormona rasta i IGF-1<sup>88</sup>. Utjecaj leptina na plodnost, dokazan je davanjem rekombinantnog leptina ženama sa smanjenim zalihama masnog tkiva u kojih je došlo do ponovne uspostave menstruacijskog ciklusa, osi hipotalamus – hipofiza – gonade te poboljšanja plodnosti zbog adekvatnog pulsatilnog lučenja gonadotropina.<sup>89</sup> Međutim takav učinak nije primijećen kod svih pacijentica u toj skupini što dovodi do zaključka kako postoje drugi još nedovoljno istraženi mehanizmi i medijatori koji sudjeluju u regulaciji ciklusa. Jedan od leptin neovisnih mehanizama je djelovanje aktivina, inhibina i folistatina. Aktivin A, B te inhibin B pripadaju istoj obitelji transformirajućih čimbenika rasta  $\beta$  (TGF  $\beta$ ). Strukturno su slični te imaju uloge u brojnim organima i tkivima od kojih je najvažnija uloga u regulaciji lučenja FSH. Folistatin i folistatinu sličan protein 3 su glikoproteini koji ne pokazuju strukturne sličnosti s aktivinima i inhibinima. Dominantno se stvaraju u jetri, hipofizi i jajniku te antagoniziraju učinak aktivina. Akutni i kronični manjak energije dovodi do pada aktivina A i B kao i do porasta folistatina i kod muškaraca i kod žena dok nadomjesna terapija leptinom dovodi do porasta samo aktivina B što se očituje u porastu broja antralnih folikula, ali bez utjecaja na FSH. (Slika 3.)

Ovaj je mehanizam neovisan o leptinu, međutim još nisu poznate sve pojedinosti i medijatori koji sudjeluju u njemu te je za bolje razumijevanje potrebno provesti dodatna istraživanja.<sup>90</sup>

Uloge leptina su proučavane u jednoj randomiziranoj, kliničkoj, placebo studiji. Sudionice studije su bile žene s dijagnosticiranom hipotalamičkom amenorejom, podijeljene u 2 skupine od kojih je jedna primala placebo, a druga metreleptin (ljudski rekombinantni leptin) te su praćene kroz 36 tjedana. Učinak leptina je praćen obzirom na reproduksijski ishod, utjecaj na metabolizam kostiju i neuroendokrinu funkciju te je potvrđen njegov pozitivan učinak. Skupina koja je primala leptin imala je veću koncentraciju estrogena, progesterona, slobodnog trijodtironina, IGF-a kao i osteokalcina te je primijećena češća ponovna uspostava menstruacijskog ciklusa dok je snižena bila razina kortizola. Time je sugeriran velik utjecaj hipoleptinemije na reproduksijske, neuroendokrine te koštane abnormalnosti uzrokovane hipotalamičkom amenorejom što predstavlja novu opciju liječenja koja bi svoj učinak postigla mnogo brže od promjena životnih navika. Međutim potrebne su studije na većem uzorku kako bi se detaljnije mogao procijeniti učinak leptina kao i njegove nuspojave, ali i dulje trajanje studije da bi se jasnije mogle uočiti promjene u koštanom metabolizmu.<sup>91</sup>



**Slika 3.** Glavni hormonski putevi regulacije reproduktivne funkcije u žena s hipotalamičkom amenorejom (kronični manjak energije), preuzeto iz: Regulation of the activins-follistatins-inhibins axis by energy status: impact on reproductive function<sup>92</sup>

## 7.2. Poremećaji prehrane

Bitan čimbenik u patogenezi neplodnosti uzrokovane manjkom energije su poremećaji prehrane poput anoreksije i bulimije koji uzrokuju promjene u neuropeptidima. U današnjem svijetu, ovi poremećaji predstavljaju bitan epidemiološki problem mladih žena generativne dobi. Anoreksija je psihijatrijski poremećaj, karakteriziran smanjenom tjelesnom masom, intenzivnim strahom od dobitka na tjelesnoj masi i iskrivljenom slikom vlastitog tijela dok je bulimija poremećaj u kojem osoba prekomjerno jede, a te se nastoji dobivenih kalorija riješiti na nezdrav način kao što je samoizazvano povraćanje, korištenje laksativa, diuretika ili preparata za mršavljenje.<sup>93</sup> Iako su ovi poremećaji tipični za mlađe žene, nisu i specifični za njih te zahvaćaju sve dobne skupine i spolove. Iako je incidencija anoreksije stabilna u proteklih nekoliko desetljeća, incidencija u vrlo mladim dobnim skupinama (<15 godina) se povećava, stoga je nejasno je li to posljedica rane dijagnostike ili ranog nastupa bolesti. Prevalencija kod mladih žena u svijetu je oko 4%.

Kod bulimije, stopa incidencije je u padu dok prevalencija u svijetu iznosi oko 3%.<sup>94</sup> Postoje brojna istraživanja o uzrocima anoreksije, međutim slika patogeneze još uvijek nije u potpunosti poznata. U literaturi se navode brojni mogući uzroci poput stimulacije sustava nagrade mozga zbog oslobađanja veće količine endogenih opioda uslijed prekomjernog vježbanja i mršavosti, utjecaja mikrobioma, genetike ili stresa.<sup>95</sup> Jedna od tipičnih manifestacija anoreksije su hormonske promjene, a primarno je zahvaćena os hipotalamus – hipofiza – gonade zbog smanjenog pulsatilnog lučenja LH koje se obično vrati u normalu nakon dobitka na tjelesnoj masi. Zbog sistemskog djelovanja anoreksije i zahvaćanja više hormonskih sustava, utjecaju na hipotalamičku os pridonose i promjene u razinama serotonina, endogenih opioda, sniženje IGF-a i leptina te porast kortizola.<sup>96</sup> Jedan od bitnih ciljeva liječenja anoreksije je uspostava menstrualnog ciklusa kako bi se spriječile dugotrajne somatske i psihičke posljedice, no teško je definirati koja je vrijednost BMI-a prihvatljiva s obzirom na to kako se u adolescentskoj dobi mijenja sastav tijela kao i visina te tjelesna masa. Mnogi istraživači predlagali su različite mjere, od korištenja percentila pri čemu bi 14.-40. percentila za dob predstavljala terapijski cilj do postotka očekivane tjelesne mase gdje je pokazano kako se u 2/3 pacijentica menstrualni ciklus vrati kada dosegnu 95% od svoje očekivane tjelesne mase.<sup>97,98</sup> Randomizirana multicentrična klinička studija, provedena u nekoliko njemačkih gradova u koju su bile uključene 172 adolescentice s dijagnozom anoreksije prema DSM 4 imala je za cilj utvrditi granice BMI-a za postizanje menstruacije kao i usporediti rezultate liječenja onih koji su hospitalizirani i onih koji su liječeni u dnevnoj bolnici. Nakon 12 mjeseci praćenja, rezultati

su pokazali kako postizanje i održavanje tjelesne mase između 15. i 20. percentile BMI-a djeluje povoljno na pojavu menstruacije dok su pacijentice s predmenarhalnim nastupom anoreksije u većem riziku od protrahirane amenoreje usprkos stabilizaciji tjelesne mase.<sup>99</sup>

Još jedan važan aspekt glede poremećaja plodnosti kod žena s poremećajima prehrane je i smanjen libido. Mnoge su studije pokazale kako smanjena tjelesna masa, tj. nizak BMI dovode do smanjene seksualne želje, što zbog psiholoških uzroka, kao što su iskrivljena slika o sebi i seksualna anksioznost, pa do promjena na razini neuropeptida u mozgu. Jedno istraživanje pokazuje kako 2/3 od 242 žene uključene u istraživanje javlja gubitak libida, seksualnu anksioznost, sudjelovanje u vezama bez spolnih odnosa te češće probleme u vezama, ali isto tako 97% ispitanica javlja da su sudjelovale u vezama te da one povoljno utječu na njihov oporavak. Također je važno napomenuti kako su ispitanice s anoreksijom prijavljivale veći gubitak libida od onih oboljelih od bulimije ili nespecifičnih poremećaja prehrane, a u vezu je doveden i BMI te je pokazano kako ispitanice s nižim BMI-om pokazuju i lošije rezultate. Nedostatak ove studije je nedovoljno istražen utjecaj depresije koja može biti prisutna u poremećajima prehrane, a poznato je i da utječe na spolnu funkciju.<sup>100</sup> Uzroke ovakve pojave proizlaze iz promjena na razini neuropeptida, konkretno u djelovanju neuropeptida Y koji predstavlja oreksigenični put čija je aktivnost u anoreksiji povišena, a samim time i razina NYP-a. Uloga NYP-a je da potiče organizam na aktivnost s ciljem traženja hrane i preživljenja te mu na taj način skreće pažnju od ostalih aktivnosti koje nisu u takvom stanju primarne, kao što je reprodukcija.<sup>101</sup> Osim neurobioloških promjena, važnu ulogu predstavlja i karakter te psihičko stanje pojedine osobe što je i teško definirati zbog velike individualne varijabilnosti, ali je primijećeno kako oni koji imaju lošiju sliku o svom tijelu i koji su emocionalno ustegnuti, javljaju i rjeđe spolne kontakte od otvorenijih, impulzivnih i osoba sklonijih samouništenju i rizičnim ponašanjima.<sup>102 103</sup>

Jedna od pojava primijećenih kod anoreksije je i povećan rizik od neplanirane trudnoće. U kohortnoj studiji u kojoj je sudjelovalo 62060 žena izračunat je relativni rizik 2.11 za pojavu neplanirane trudnoće kod žena s dijagnozom anoreksije. Također je pokazano kako je njihova prosječna dob niža te kako su učestaliji inducirani pobačaji. Ovakav fenomen se objašnjava nepravilnim ciklusima te nemogućnošću praćenja plodnih dana kao i rjeđe upotrebe kontracepcije jer žene smatraju kako je mogućnost trudnoće niska. Ovakvi slučajevi ovulacije nakon amenoreje nisu rijetki i već su opisani u literaturi kao trudnoće kod djevojaka prije menarhe, kod majki koje doje, starijih žena u menopauzi i žena sa sekundarnom amenorejom.<sup>104</sup>

### 7.3. Prekomjerna fizička aktivnost – trijada sportašica

Još jedan bitan aspekt koji bolje razjašnjava ovu problematiku je i nizak BMI kao posljedica prekomjernog bavljenja sportom koje dovodi do stanja smanjene energije iz kojeg proizlaze brojni poremećaji koji se manifestiraju neplodnošću. Iako nesumnjivo sportske aktivnosti pridonose zdravlju i pravilnom funkcioniranju hormona, pretjerano profesionalno bavljenje sportom može biti izvor poremećaja menstrualnog ciklusa. Američko društvo za sportsku medicinu je 1992. godine uvelo pojam „trijasa sportašica“ koji predstavlja složen skup simptoma koji uvelike utječu kako na fizičko tako i na psihičko zdravlje sportašica, ali je primijećen i kod sportaša. Sastoji se od 3 glavna simptoma, a to su sekundarna amenoreja, poremećaj prehrane i manjak energije te smanjena gustoća kostiju, tj. osteopenija. Karakteristika ovog sindroma je veća pojavnost u sportovima koji zahtijevaju vitku građu tijela kao što su gimnastika, plesanje, klizanje, zatim sportovima koji zahtijevaju veliku izdržljivost kao primjerice trčanje i biciklizam te u sportovima s težinskim kategorijama kao boks ili hrvanje.<sup>105</sup> Epidemiološki gledano, prevalencija sekundarne amenoreje značajno varira u općoj populaciji i populaciji sportašica i može biti i do 69% u usporedbi s 2%-5% u općoj populaciji.<sup>106 107</sup> Poremećaji prehrane koji nužno ne uključuju poremećaje koji se klasificiraju kao anoreksija ili bulimija, također su vrlo česti u populaciji sportaša iako vrijednosti znatno variraju u ovisnosti o vrsti sporta pa tako određeni oblik poremećaja ima čak do 70% sportaša dok klinički signifikantni kod elitnih sportaša varira od 14% do 47%.<sup>108</sup> Osteopenija je također proučavana te je pokazano kako njena prevalencija varira između 22% i 50% dok je učestalost osteoporoze niža i nalazi se između 0% i 13%.<sup>109</sup>

Nedostatak energije je ključan pokretač patofizioloških mehanizama koji rezultiraju neplodnošću kao i smanjenom gustoćom kostiju. Naime, u stanjima snižene količine dostupne energije, organizam će reducirati sve funkcije koje ne predstavljaju vitalnu važnost, kao što su reprodukcija, rast, termoregulacija i sl. s ciljem održavanja energetske ravnoteže i poboljšavanja šansi za preživljenje. Do takvog deficita može doći ili smanjenim unosom energije hranom ili prekomjernom potrošnjom vježbanjem. Kod sportaša nalazimo oba mehanizma, oni su izloženi velikim fizičkim naporima s ciljem postizanja boljih rezultata, a to prati i poremećaje prehrane kao što su korištenje različitih dijeta, prejedanja pa zatim povraćanje, konzumacija laksativa i diuretika i sl.<sup>110</sup>

Poremećaji menstrualnog ciklusa, izravna su posljedica manjka energije. Nekada se smatralo kako je za pojavu menarhe potrebno da žena ima najmanje 20% masnog tkiva u sastavu tijela,



ali prema novim saznanjima je poznato da je potrebna samo dovoljna količina raspoložive energije koja u slučaju napornog vježbanja i neadekvatne prehrane nije raspoloživa.<sup>111</sup>

Iz tog su razloga, menstrualni poremećaji puno češći u skupini sportašica, a manifestiraju se oligomenorejom, disfunkcijom žutog tijela, kroničnim anovulacijama i amenorejom. Tipičan poremećaj kod sportašica je funkcionalna hipotalamička amenoreja koja nema specifičnog anatomskog niti organskog uzroka, već se veže uz pretjeranu tjelovježbu i stres<sup>112</sup>, a nastaje zbog smanjenog pulsatilnog lučenja GnRH koji onda utječe na smanjenje lučenja LH i posljedično dovodi do manjka estrogena. No to nije i jedini endokrinološki poremećaj. Naime, zbog hipoglikemije se odvijaju i druge hormonske promjene s ciljem glukoregulatorne adaptacije manjka energije, a očituju se porastom razina hormona rasta, IGFBP-1 i endorfina, kao i sniženjem razine inzulina i IGF-1.<sup>113</sup> No kod sportašica koje pate od oligomenoreje predložen je drugačiji mehanizam, neovisan o energijskom statusu, a to je povećana razina testosterona. U case control studiji, analizirano je dnevno lučenje mnogih hormona, a između ostalih i testosterona i LH, i to u sportašica koje su se bavile sportovima u kojima je bitna izdržljivost, poput trčanja. Sve sudionice su imale BMI 18-24kg/m<sup>2</sup>, a bile su podijeljene u 3 grupe s obzirom na vrstu poremećaja ciklusa, a to su amenoreja, oligomenoreja te uredan ciklus. Kontrolna je skupina predstavljala djevojke iste po dobi i BMI-u samo se nisu bavile sportom te nisu imale poremećaja u ciklusima. Nakon provedene analize, zaključeno je kako je menarha nastupila najkasnije u djevojaka u grupi s oligomenorejom (OM), a najmanji udio masnog tkiva u sastavu tijela imale su djevojke u grupi s amenorejom (AM). Razine estrogena bile su približno jednake u svim grupama, dok su dnevne razine testosterona bile znatno više u OM, pulsatilnost LH niža u AM dok je razina u OM bila neznatno niža u odnosu na ostale skupine što govori u prilog hiperandrogenom utjecaju, a ne inhibiciji osovine hipotalamus – hipofiza – gonade.<sup>114</sup>

115

Utjecaj intenzivnog bavljenja sportom na razvoj poremećaja ciklusa vidi se iz istraživanja provedenog u Zagrebu u kojem su sudjelovale 72 sportašice u dobi 15-21 godine od kojih su se neke bavile trčanjem, neke košarkom, neke odbojkom, a neke baletom. Njihovi su podaci uspoređeni s kontrolnom skupinom od 96 djevojaka koje su uparene po dobi, ali se nisu bavile sportom. Za prikupljanje podataka korišten je upitnik u kojem su se ispitivale osobne informacije, informacije o menstrualnom ciklusu kao što su duljina trajanja krvarenja, bolnost ciklusa, duljina trajanja ciklusa, nastup menarhe i sl. dok je skupina sportašica uz navedeni, rješavala još jedan upitnik koji se ticao vrste sportova, duljine i vrste treninga te duljine bavljenja

pojedinin sportom. Rezultati su pokazali kako je nastup menarhe odgođen u sportašica koje su počele sa sportskim aktivnostima prije njene pojave. Također je prevalencija primarne i sekundarne amenoreje bila značajno viša u sportašica za razliku od kontrolne grupe. Najveća prevalencija sekundarne amenoreje je zabilježena kod djevojaka koje su se bavile trčanjem dok je najmanja primijećena kod košarkašica. To govori u prilog činjenici kako intenzitet aktivnosti pogoršava promjene u ciklusu kao i sastav tijela jer djevojke koje se bave trčanjem, tj. imaju treninge koji zahtijevaju izdržljivost, imaju manju tjelesnu masu i drugačiji sastav tijela od onih koje većinom izvode vježbe snage.<sup>116</sup>

Važnost utjecaja manjka masnog tkiva vidi se u heterogenim bolestima pod nazivom lipodistrofije koje su karakterizirane selektivnim manjkom masnog tkiva bez nutritivnih promjena ili stanja povećanog katabolizma.<sup>117</sup> Tipično je zahvaćeno masno tkivo na udovima i trupu uz akumulaciju istog na licu i leđima. Taj gubitak masnog tkiva uzrokuje ograničenu mogućnost skladištenja što posljedično dovodi do hipertrigliceridemije kao i do inzulinske rezistencije, hipoleptinemije, hepatičke steatoze i niskih razina adipokina.<sup>118</sup> Jedan od mnogih simptoma takvih pacijentica je i poremećaj ciklusa u vidu oligomenoreje, amenoreje, PCOS-a, hiperandrogenizma i u konačnici neplodnosti.<sup>119</sup>

#### **7.4. Sistemske bolesti**

Zadnji aspekt koji treba spomenuti je i postojanje kroničnih sistemskih bolesti koje svojim patogenetskim tijekom utječu na gubitak tjelesne mase ili onemogućavaju normalno hranjenje ili apsorpciju. Gubitak mase se javlja u 15% - 40% oboljelih od raka dok je prevalencija najviša u onih s rakom pluća ili gornjeg gastrointestinalnog sustava.<sup>120</sup>

Endokrinopatije poput diabetesa melitusa tipa 2 ili hipertireoze, također uzrokuju gubitak na masi kao i infektivne bolesti, primjerice HIV infekcija ili tuberkuloza. Kod brojnih uznapredovalih kroničnih bolesti kao što su zatajenje srca, KOPB, reumatoidni artritis, kronična bolest bubrega ili neuroloških bolesti kao amiotrofična lateralna skleroza ili moždani udar, gubitak mase smatra se čestim i očekivanim simptomom. Sva navedena stanja dovode do pojačane potrošnje energije i stanja katabolizma u kojem organizam održava jedino funkcije bitne za preživljenje dok su ostale inhibirane.

## 8. Utjecaj niskog BMI-a na ishode trudnoće

Pravilna prehrana i dovoljna količina energije predstavljaju važnu ulogu u zdravlju majke i djeteta. Loš majčin nutritivni status, povezan je s brojnim neželjenim ishodima trudnoće, međutim ta povezanost nije jednoznačna i pod utjecajem je brojnih bioloških, socioekonomskih i demografskih čimbenika koji ovisno o populaciji, mogu znatno varirati. Razumijevanje povezanosti majčine prehrane i ishoda trudnoće može služiti kao podloga za bolje razumijevanje, osmišljavanje i implementaciju novih strategija u liječenju koje će dovesti do smanjenja neželjenih ishoda kao što su niska porodna masa, IUGR i prijevremeni porod koji predstavljaju najvažnije uzroke neonatalne smrti među djecom bez kongenitalnih anomalija<sup>121</sup>, uključujući predispozicije za zdravstvene probleme u kasnijem životu<sup>122</sup>. Iako je važnost pravilne prehrane demonstrirana u brojnim istraživanjima na životinjskim modelima, istraživanja kod ljudi ne daju konzistentne podatke zbog varijacija u metodologiji istraživanja, odabiru populacije, socioekonomskom statusu i sl. Ističe se kako se većina bazira na proučavanju utjecaja manjka pojedinog (mikro)nutrijenta na ishode trudnoće što je svakako korisno za dublje razumijevanje tematike, ali kod osoba s nutritivnim deficitom, tipično se radi o smanjenju više nutrijenata istovremeno, bilo zbog socioekonomskih razloga, bilo zbog različitih bolesti i stanja.<sup>123</sup> Još jedna specifičnost leži u tome kako nije dovoljno samo povećati kalorijski unos tijekom trudnoće jer neka istraživanja pokazuju kako su dovoljne količine specifičnih nutrijenata (prvenstveno proteina i mikronutrijenata) ključne u ranim fazama trudnoće, tj. prilikom implantacije i razvoja posteljice<sup>124</sup>, kao i u ranim stadijima razvoja embrija što može utjecati na njegov daljnji razvoj.<sup>125</sup>

Trudnoća predstavlja energetski zahtjevno stanje i dovodi do promjena u metabolizmu koje su individualne i variraju kod pojedine žene kao i u različitim fazama trudnoće. Porast bazalnog metabolizma nastupa zahvaljujući povećanoj masi aktivnog tkiva kao i većem opterećenju majčinih organskih sustava te kao takav zahtijeva adekvatnu nadoknadu energije. Prema teoretskim izračunima Agencije za hranu i poljoprivredu Ujedinjenih naroda optimalna nadoknada iznosi dodatnih 85kcal/dan u prvom, 285kcal/dan u drugom te 475kcal/dan u trećem trimestru<sup>126</sup>, a prema Akademiji za prehranu i dijetetiku u SAD-u, dnevni unos kalorija trebao bi biti 2200-2900kcal/dan.<sup>127</sup> Ukoliko se deficit ne nadoknadi, može doći do brojnih komplikacija i neželjenih posljedica.

### **8.1. Intrauterini zastoj u rastu (IUGR)**

Jedna od najčešćih posljedica niskog BMI-a, tj. pothranjenosti je intrauterini zastoj u rastu (IUGR). To je stanje koje podrazumijeva usporenje rasta fetusa čiji je potencijal za rast veći od izmjerenog i predstavlja jedan od najvažnijih uzroka perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. U literaturi postoje različite granice za razlikovanje normalnog od abnormalnog rasta. Neki autori kao granicu navode vrijednosti niže od 2 standardne devijacije za dob dok drugi granice određuju centilnim vrijednostima, a treći pak pokušavaju rast definirati ponderalnim indeksom. To je mjera koja predstavlja omjer porođajne mase izražene u gramima i duljine ploda izražene u centimetrima na 3. potenciju, pomnožene sa 100. Djeca čija porodna masa odstupa od očekivane mogu zaostajati u rastu, a mogu biti i konstitucijski malena, a parametar koji pomaže u diferencijaciji tih stanja je upravo ponderalni indeks. Njegovom je primjenom uočeno da 40% djece koja su proglašena zaostalima u rastu, zapravo to nisu bila. Iako ne postoji idealna mjera, danas se za granicu zaostatka u rastu smatra odstupanje od 10. centile za dob i spol. Etiologija IUGR-a vrlo je složena te može biti uzrokovana čimbenicima majke, kao što su infekcije, toksini, različite bolesti udružene s hipoksijom, malformacije uterusa te stanja gladovanja i sniženih zaliha energije i sl. Zatim čimbenicima samog fetusa kao primjerice kromosomskim anomalijama, kongenitalnim anomalijama ili višeplođnim trudnoćama, ali i čimbenicima posteljice kao što su kronične abrupcije, kronične infekcije, idiopatska upalna stanja, infarkti, tromboze i druga stanja koja mogu remetiti uteroplacentarnu cirkulaciju.<sup>128</sup>

Zastoj u rastu se klasificira u 2 kategorije s obzirom na vrijeme nastanka i kliničku prezentaciju. Simetrično, tj. intrinzično zaostajanje u rastu može biti posljedica ili niskog potencijala za rast i biti determinirano genetskim čimbenicima kao što su rasa ili genetika roditelja, a ono će rezultirati rađanjem potpuno zdravog djeteta, samo manjih dimenzija ili posljedica kongenitalnih anomalija i/ili djelovanja teratogenih čimbenika rano u trudnoći što će u konačnici dovesti do hipoplazije, tj. smanjenog broj stanica.

S druge pak strane nalazi se asimetrični, tj. ekstrinzični tip zaostajanja koji je posljedica vanjskog uzroka, tipično poremećaja na razini posteljice, ali i gladovanja majke. Plod je u takvom slučaju normalne duljine i opsega glave, ali nema masnog tkiva, mršav je te se razvija intrauterina hipoksija i hipoglikemija te kao rezultat nalazimo hipotrofično dijete. Specifičnost u podjelama IUGR-a uvjetuje upravo gladovanje koje po dosad navedenom spada u ekstrinzični tip, ali je primijećeno kako se u majki koje gladuju od početka trudnoće rađaju hipotrofična djeca male duljine i opsega glave pa se takav zaostatak u rastu smatra simetričnim ekstrinzičnim

IUGR-om.<sup>129</sup> Manifestacija koja je posljedica IUGR-a, ali i drugih komplikacija povezanih s manjkom dostupne energije tijekom trudnoće te predstavlja značajan utjecaj na perinatalni morbiditet i mortalitet kao i na zdravlje djece u budućnosti, je smanjena porodna masa koja se definira kao masa manja od 2500g te se dodatno dijeli na vrlo nisku porodnu masu (<1500g) i ekstremno nisku porodnu masu (<1000g).<sup>130</sup>

Utjecaj gladovanja na zastoje u rastu zapažen je još za vrijeme Nizozemske gladi u 2. svjetskom ratu kada je primijećeno kako restrikcija unosa kalorija u određenim fazama trudnoće koja dovodi do znatnog gubitka na tjelesnoj masi ili izostanka adekvatnog dobitka na masi tijekom trudnoće uzrokuje smanjenu porodnu masu.<sup>131</sup> U prilog tome govori i istraživanje provedeno u Splitu na uzorku od 4678 žena kategoriziranih u 5 skupina s obzirom na BMI koje je imalo za cilj istražiti upravo tu povezanost. Pokazano je kako u skupini žena s BMI<18.5kg/m<sup>2</sup> porodna masa djeteta bila manja za 167g, a porodna duljina manja za 0,8cm u odnosu na kontrolnu grupu (BMI 20-24.9kg/m<sup>2</sup>) dok je prevalencija djece male za gestacijsku dob bila 2 puta veća u grupi pothranjenih, a isto je tako primijećeno kako BMI nije utjecao na simetriju rasta djece.<sup>132</sup> Ovo je istraživanje istaknulo i još jednu bitan aspekt, a to je pitanje adekvatnog dobitka na težini u trudnoći.

Prema preporukama IOM-a, žene s niskim BMI-om prije trudnoće trebale bi tijekom trudnoće dobiti 12.5-18kg, što je više od preporučenog dobitka na težini kod žena normalne mase koji iznosi 11.5-16kg.<sup>133</sup> Prema splitskoj studiji, žene koje su u trudnoći dobile adekvatnu masu, imale su 2 puta manju šansu roditi dijete s niskom porodnom težinom u odnosu na one koje su imale manji dobitak dok je dobitak veći od preporučenih vrijednosti uzrokovao statistički značajno nižu prevalenciju djece s niskom porodnom težinom. Detaljniju analizu ove problematike daje studija provedena na 2 kohorte ispitanika u kojoj je praćen dobitak na masi tijekom različitih faza trudnoće te je primijećeno kako niži porast mase žena u prvom trimestru ne utječe znatno na prevalenciju zastoja u rastu koji je definiran kao prirast manji od 0,1kg/tjedan niti na nisku porodnu masu (<2500g) za razliku od onih koje su na masi manje dobivale tijekom drugog i trećeg trimestra. Iz analize su isključena djeca rođena prije 37. tjedna trudnoće kao i ona s kongenitalnim malformacijama. Bitno je napomenuti kako su kao posebno ugrožene skupine navedene žene starije od 35 godina te one s visokim BMI-om jer je kod njih primijećen najmanji porast mase dok su najmanje ugrožene žene adolescentske dobi.

Ovim je istraživanjem sugerirano kako nije svejedno u kojoj fazi trudnoće nastupa energijski deficit te se rezultat tumači činjenicom kako u prvom trimestru fetus prolazi kroz organogenezu

dok je rast minimalan tako da nokse koje se pojave u ovom periodu djeluju teratogeno s minimalnim posljedicama na fetalni rast, a dodatan čimbenik je i neznatno povećana potreba za energijom zbog veličine fetusa. U drugom je trimestru fetalni rast najbrži te zbog tog i pod najvećim rizikom da bude pod utjecajem majčine prehrane jer se masa fetusa povećá 12 puta između 14. i 28. tjedna trudnoće te se i rizik od zastoja u rastu povećá 2 puta. Pritom je bitno napomenuti kako u tom periodu masa fetusa zanemarivo pridonosi masi majke za razliku od trećeg trimestra u kojem se masa fetusa učeterostruči te ona pridonosi i do polovine majčinog prirasta mase stoga takav smanjeni prirast može biti i posljedica zastoja u rastu, a ne uzrok.<sup>134</sup>

Važno je spomenuti i kratkoročne i dugoročne posljedice IUGR-a koje se mogu manifestirati tijekom života. Odmah po rođenju, javljaju se poremećaji metabolizma, hematološki poremećaji, zatim poremećaji termoregulacije kao i stanja poput RDS-a, nekrotizirajućeg enterokolitisa (NEC) ili retinopatije prematuriteta. Metabolički poremećaji rezultat su promjena metabolizma glukoze, inzulina i masnih kiselina. Opasnost predstavlja hipoglikemija koja nastaje u prvih nekoliko dana kada se novorođenče adaptira na vanjski svijet, a kao posljedica smanjenih rezervi glikogena, zatim supstrata potrebnih za glukoneogenezu, te povećane, kao i smanjene koncentracije inzulina u prvim danima života. Uz hipo- može se naći i hiperglikemija, uz koju se javlja i nemogućnost mobilizacije masnih kiselina zbog smanjenih rezervi u masnom tkivu. Dugoročna intrauterina hipoksija zbog disfunkcije placente može biti odgovorna za razvoj hematoloških poremećaja kao što su policitemija koja nastaje zbog povećanog lučenja eritropoetina kao odgovor na hipoksiju i trombocitopenije koja je u pravilu blaga. IUGR povećava učestalost i drugih perinatalnih stanja kao primjerice RDS-a, a ta se povezanost tumači remodelacijom plućnih krvnih žila i nastupom plućne hipertenzije zbog kronične intrauterine hipoksije s posljedičnom hipoksičnom ozljedom pluća i smanjenom mišićnom masom. Kronična hipoksija može uzrokovati i veću učestalost nekrotizirajućeg enterokolitisa uz druge moguće mehanizme kao što su smanjena duljina crijeva, promjene u veličini crijevnih resica i smanjenje jetre, kao i retinopatiju prematuriteta zbog smanjene koncentracije antioksidativnih molekula i promijenjenih razina faktora rasta. IUGR ostavlja i brojne dugoročne posljedice kao i rizike za razvoj bolesti, a najznačajnija je sklonost za razvoj dijabetesa tipa 2 i metaboličkog sindroma koji posljedično dovode do razvoja kardiovaskularnih bolesti. Bitnu ulogu u ovom mehanizmu imaju smanjena osjetljivost fetalnih tkiva na inzulin, postojanje epigenetskih promjena te promijenjene razine leptina. Od ostalih posljedica ističe se insuficijencija bubrega za koju se pretpostavlja da nastaje zbog smanjenog broja nefrona, zatim endokrinološki poremećaji kao što su manjak hormona rasta jer je primijećeno da su djeca s

IUGR-om nižeg rasta, pa promjene u lučenju ACTH i adrenalnih hormona zbog poremećenog razvoja osi uslijed povećanih koncentracija kortizola u perinatalnom periodu te nastup preuranjenog puberteta i PCOS-a zbog promijenjenog metabolizma leptina i epigenetskih promjena u DNA. Zadnja posljedica koju valja spomenuti su neurološke sekvele. Usporenje rasta glave povezano je sa smanjenom kognicijom, koncentracijom, poremećajima kratkotrajnog pamćenja, motorike, percepcije kao i općenito usporenim psihomotornim razvojem djeteta što rezultira lošijim uspjesima u školi i zahtijeva posebnu skrb za takvu djecu.<sup>135</sup>

IUGR znatno ovisi i o stupnju pothranjenosti što je dokazala studija na populaciji pothranjenih žena podijeljenih u 4 kategorije s obzirom na BMI. Referentna skupina je predstavlja žene s BMI 18.5-24.9kg/m<sup>2</sup>, blago pothranjene (17-18.5kg/m<sup>2</sup>), umjereno pothranjene (16-16.9kg/m<sup>2</sup>) i iznimno pothranjene (BMI<16kg/m<sup>2</sup>) te su kao ishodi praćene mjere poput niske porodne mase, iznimno niske porodne mase, zastoja u rastu i prijevremenog poroda. Primijećeno je kako se vrijednosti promatranih ishoda pogoršavaju sa sniženjem BMI-a po principu doza-učinak, a prve razlike su se počele pojavljivati nakon 30. tjedna trudnoće. Time je naglašena važnost adekvatne tjelesne mase prije trudnoće kao i boljeg razumijevanja učinaka pothranjenosti na fetalni rast.<sup>136</sup>

## **8.2. Prijevremeni porod**

Još jedan negativan ishod trudnoće povezan s niskim BMI-om je prijevremeni porod koji se definira kao svaki porod koji je nastupio prije navršenih 37 tjedana gestacije. Njegova se učestalost u svijetu razlikuje ovisno o definiciji, zemljama i populacijama te iznosi 5% - 15% s tim da se u svijetu godišnje prijevremeno rodi oko 15 milijuna djece. Prijevremeni je porod jedan od vodećih uzroka neonatalne smrtnosti te se smatra kako je 70% smrti u ranom neonatalnom razdoblju kao i 75% pobola novorođenčadi uzrokovano upravo time. Gledano prema trajanju gestacije, može se podijeliti na kasni (34. do 37. tjedan gestacije), rani (32. do 34. tjedan gestacije), vrlo rani (28. do 32. tjedan gestacije) i ekstremno rani (<28 tjedana gestacije), a prema patofiziološkom mehanizmu se dijeli na spontani koji započinje kontrakcijama maternice i nalazi se u 70%-80% svih slučajeva, zatim prijevremeno prsnuće vodenjaka prije termina i ijtrogeni koji je induciran zbog neke indikacije koja potencijalno ugrožava majku i/ili dijete. Konkretni uzrok prijevremenog poroda još nije pronađen, a najčešće se povezuje s infekcijama, stresom, hipoksijom, ali i tjelesnom masom. Prijevremeno

rođeno dijete, u usporedbi s terminskim, nezrelo je i manje sposobno prilagoditi se životnim uvjetima izvan maternice stoga je ključno na vrijeme prepoznati prijevremeni porod. Iako ne postoji idealna dijagnostička metoda, najviše se koristi cervikometrija, digitalna palpacija te određivanje specifičnih parametara kao što su serumski kolagenaza ili granulocitna elastaza koji pokazuju koriodecidualnu aktivaciju, a koja pak predstavlja početak faze stimulacije uterusa.<sup>137</sup>

Povezanost niskog BMI-a i prijevremenog poroda nije do kraja razjašnjena, no prema nekim autorima uzrok leži u lošem nutritivnom statusu majke s posljedičnim manjkom brojnih mikro i makronutrijenata koji onemogućavaju pravilan rast fetusa, ali i posteljice za koju je primijećeno kako je snižene mase i površine, ali s urednim razinama biokemijskih komponenata.<sup>138</sup> Kao dodatan čimbenik spominje se i anemija koja dovodi do povećane produkcije stres hormona poput noradrenalina i kortizola.<sup>139</sup> Povećana fetalna patnja u smislu razvoja hipoksije i stresa, dovest će do povećanih razina CRH i posljedično kortizola u nadbubrežnoj žlijezdi i placenti koji mijenja omjer aktivnosti prostaglandinske sintetaze i dehidrogenaze što će dovesti do povećanih koncentracija prostaglandina koji stimuliraju aktivnost uterusa. Upale i infekcije također doprinose ovoj patogenezi zbog slabijeg imuniteta pothranjenih žena koje su sklonije razvoju kroničnih infekcija, ali i činjenici da intraamnijske infekcije mogu dovesti do oštećenja koriona i smanjenja aktivnosti prostaglandinske dehidrogenaze u njemu što dovodi do prelaska prostaglandina iz plodove vode do decidue i na taj se način stimulira porod.

Povezanost niskog BMI-a i prijevremenog poroda, dokazana je u brojnim studijama iako uzroci nisu potpuno poznati što pokazuju rezultati retrospektivnog kohortnog istraživanja čiji je cilj bio utvrditi utjecaj niskog BMI-a na poznate rizične faktore za prijevremeni porod kao i procijeniti utjecaj stupnja pothranjenosti. Žene s niskim BMI-om su podijeljene u 3 kategorije na blago (BMI 17-18.49kg/m<sup>2</sup>), umjereno (BMI 16-16.99kg/m<sup>2</sup>) i iznimno (BMI<16kg/m<sup>2</sup>) pothranjene dok je referentna skupina imala normalan BMI (18.5-24.9kg/m<sup>2</sup>). Analizom rezultata primijećen je pozitivan trend prijevremenog poroda s padom BMI-a pa je tako pojavnost u skupini blago pothranjenih iznosila 7,8%, u skupini umjereno pothranjenih 9,0% dok je kod iznimno pothranjenih bila 10,2%. Uočeno je kako relativni rizik raste s 1.22 na 1.41 i 1.56 sa svakom BMI kategorijom pri čemu se nije pronašla statistički značajna razlika između spontanog i medicinski inducirano poroda kao niti pojačan utjecaj drugih neovisnih bihevioralnih i medicinskih čimbenika za razvoj prijevremenog poroda kao što su konzumacija droga, alkohola, cigareta, anemija u trudnoći, dijabetes, hipertenzija i sl. što govori u prilog još



nedovoljno istraženom patofiziologiji preranog poroda i ističe potrebu za daljnjim istraživanjima.<sup>140</sup> Kao što je slučaj kod zastoja u rastu, tako je i kod prijevremenog poroda važan aspekt dobitak na masi tijekom trudnoće što je bio jedan od čimbenika proučavan u studiji iz SAD-a koja je osim samog utjecaja sniženog BMI-a prema kategorijama, proučavala pojavnost prijevremenog poroda u ovisnosti o dinamici dobitka na tjelesnoj masi. Dobitak na tjelesnoj masi je razvrstan u 5 skupina koje je činio vrlo mali (<0,12kg/tjedan), mali (0,12-0,22kg/tjedan), umjereni (0,23-0,68kg/tjedan), visok (0,69-0,79kg/tjedan) i vrlo visok (>0,79kg/tjedan) dobitak. Pokazalo se kako su najugroženije skupine iznimno pothranjenih žena s najmanjim i najvećim prirastom dok su pothranjene žene s umjerenim prirastom imale manji rizik kako za prijevremeni tako i za rani prijevremeni porod. Uzrok takve manifestacije nije poznat, a predlaže se objašnjenje po kojem preveliki dobitak na masi dovodi do nakupljanja masnog tkiva i posljedično većeg rizika od razvoja infekcija i upala dok se niski dobitak na masi povezuje s većim rizikom od IUGR-a i manjom masom posteljice.

Od ostalih zapažanja, ističe se kako je i ovo istraživanje dokazalo da se sniženjem BMI-a po kategorijama, povećava rizik za prijevremeni (oko 40%) i rani prijevremeni porod (oko 50%), ali za razliku od prethodno opisanog, ova studija je pokazala kako je veći rizik od spontanog u odnosu na medicinski indicirani prijevremeni porod što se tumači manjom vjerojatnošću da žene s niskim BMI-om razviju komplikacije poput preeklampsije i gestacijske hipertenzije koje bi zahtijevale hitan porod.<sup>141</sup> Ranije je spomenuto kako BMI iako vrlo raširen i u stalnoj uporabi, nije idealna mjera jer se odnosi isključivo na visinu i težinu te zanemaruje ostale parametre, a taj nedostatak ilustrira studija koja je uspoređivala rizik od prijevremenog poroda zbog niskog BMI-a kod žena u azijskim zemljama u razvoju te pokazala kako nema značajne statističke povezanosti iako je poznato da žene u tom dijelu svijeta imaju niži BMI kao i veću stopu prijevremenih poroda. Problem leži upravo u drugačijim granicama za kategorije BMI-a jer je poznato kako azijska rasa ima niži BMI, ali ujedno i veći postotak masnog tkiva koji je ključan kada se govori o neplodnosti i ishodima trudnoće i znatno je utjecao na rezultate ove studije. Od ostalih čimbenika koji su mogli utjecati na rezultat, navedeni su još i nemogućnost određivanja trajanja gestacije zbog nepreciznih anamnestičkih podataka i ograničene dostupnosti zdravstvene skrbi u ruralnim područjima koja je u pravilu ograničena samo na urbana kao i postojanje genetske predispozicije jer je primijećeno kako žene koje su prijevremeno rodile, imaju veću vjerojatnost da će i sljedeći porod završiti istim ishodom.<sup>142</sup> Ova studija skreće pažnju na veliku varijabilnost među skupinama ljudi i ističe važnost pravilne

interpretacije istraživanja, a ujedno predlaže prilagođene vrijednosti BMI-a ovisno o specifičnostima pojedine populacije ili korištenje vrijednosti koji bi bile univerzalnije i prilagođene cijeloj populaciji kao što je postotak masnog tkiva u sastavu tijela.

### **8.3. Poremećaji prehrane**

Poremećaji prehrane važan su čimbenik koji dovodi do niskog BMI-a te na taj način utječu i na ishode trudnoće. Prema nekim epidemiološkim istraživanjima 7,5% žena pati od poremećaja prehrane tijekom trudnoće<sup>143</sup>, a najčešća je anoreksija čiji učinci proizlaze iz retrospektivne kohortne studije provedene u Kanadi na uzorku od preko 2 milijuna trudnoća između 1989. i 2016. godine.

Utjecaj anoreksije je mjereno s obzirom na broj hospitalizacija te interval između zadnje hospitalizacije i poroda, a kao ishodi su praćeni poremećaji koji se tiču majke kao što su: razvoj preeklampsije, abrupcije posteljice, placente previe, dijabetesa, infekcija i sepse, zatajenja jetre i bubrega, postpartalno krvarenje, prijem na odjel intenzivnog liječenja i dr., zatim poremećaji samog poroda kao primjerice porod carskim rezom, instrumentalni porod, stav nogama, prijevremeni porod, ubrzan porod, te poremećaji kod samog fetusa poput niske porodne mase, zastoja u rastu, nedonešenosti, žutice, sepse, porodne traume... Od ukupnog broja trudnoća uključenih u studiju, oko 2000 je bilo kod žena s dijagnozom anoreksije prije ili za vrijeme trudnoće. Rezultati su pokazali kako nije pronađena povezanost između većine loših ishoda kod majke i anoreksije osim u slučaju akutnog zatajenja jetre i posljedičnog češćeg prijema na jedinicu intenzivnog liječenja što se objašnjava već postojećim oštećenjem jetre zbog nutritivne nedostatnosti. Također je primijećena i veća učestalost brzih poroda koji se tumače malom masom djeteta, a rizici za razvoj gestacijskog dijabetesa i postpartalnog krvarenja bili su smanjeni. No analizirajući ishode praćene kod djece, vidi se kako anoreksija znatno pridonosi riziku od njihove pojavnosti pa je tako rizik od mrtvorodenja bio 2 puta veći u odnosu na žene normalne tjelesne mase, a rizik od prijevremenog poroda 30% veći. 70% veća je bila šansa za rađanje djeteta niske porodne mase kao i 30% veća šansa za prijem na jedinicu intenzivnog liječenja. Od ostalih stanja, anoreksija se dovodi u vezu s razvojem neonatalne žutice te kardiovaskularnih i respiratornih poremećaja. Pokazano je kako su navedeni rizici veći kod žena koje su hospitalizirane zbog anoreksije u periodu od 2 godine prije poroda dok su se smanjivali u periodima 2-4 godine prije i više od 5 godina prije poroda, a svakako su najveći

rizici bili kod žena koje su hospitalizirane u trudnoći gdje je rizik od rađanja djeteta niske porodne mase bio čak 3 puta veći.<sup>144</sup>

Promatrajući utjecaj bulimije kao još jednog čestog poremećaja prehrane koji podrazumijeva nekontrolirano prejedanje, rezultati su nešto drugačiji. Iz studije koja je osim već opisanog utjecaja anoreksije, proučavala i utjecaj bulimije proizlazi da veći dobitak na masi tijekom trudnoće uzrokovan čestim prejedanjem, dovodi do češćeg razvoja gestacijske hipertenzije i dijabetesa, djece rođene s većom porodnom težinom, produljenje prve i druge faze poroda, češćeg razvoja kongenitalnih anomalija, prijevremenog poroda, poroda carskim rezom i mrtvorodenja. Specifično je pronađen i 2x veći rizik za neonatalnu reanimaciju nakon poroda, prijevremene kontrakcije te nizak APGAR u 1. minuti.<sup>145</sup>

## 9. Zaključak

Utjecaj BMI-a na plodnost i ishode trudnoće vrlo složen. Iz svega navedenog možemo zaključiti kako posljedice visokog i niskog BMI-a rezultiraju sistemskim učincima te zahvaćaju brojne organske sustave, a spolni sustav je samo jedan od njih.

Brojni su opisani molekularni i metabolički putevi kojima nastojimo razumjeti patogenezu tih poremećaja i njihov utjecaj na reprodukciju zdravlje žene kao i na razvoj i zdravlje ploda s ciljem ranog otkrivanja i bržeg liječenja. Ženama koje se bore s pretilošću i pothranjenošću bitno je pravilno pristupiti. Obzirom na složenost patofiziologije i utjecaj brojnih opisanih čimbenika, ključan je multidisciplinarni pristup koji ne uključuje nužno samo liječnike, već i profesionalce ostalih struka poput nutricionista, psihologa ili kineziologa.

Nije bitno samo simptomatsko liječenje, već i funkcionalno te se ističe važnost pravodobnog prepoznavanja rizika, edukacije o važnosti pravilne prehrane i redovite tjelesne aktivnosti koja se preporuča već od prvog trimestra 30-60 min dnevno, 3-5 puta tjedno.<sup>146</sup>

Promjena životnog stila i prehrane, postizanje optimalne tjelesne mase te psihološka pomoć imaju znatan utjecaj u postizanju hormonskog balansa te povećavaju mogućnost spontanog začeća. Također je važan redovan nadzor pacijentica s ciljem ranog otkrivanja i brzog liječenja eventualnih komplikacija te takvim cjelovitim pristupom možemo u znatnoj mjeri pridonijeti poboljšanju ne samo zdravstvenog stanja majke i djeteta, već i društva kao i zdravstvenog sustava.

## **10. Zahvale**

Veliku zahvalnost dugujem svojoj mentorici, doc. dr.sc. Maji Banović, dr. med., koja me je svojim razumijevanjem, savjetima, znanjem i iskustvom usmjeravala tijekom izrade i pisanja ovog diplomskog rada, te dodatno zainteresirala za proučavanje ove teme iz područja kojim se od početka studija želim baviti.

Zahvaljujem svojoj obitelji, prijateljima i prijateljicama na podršci koju su mi pružili kroz sve godine studija.

Posebnu zahvalnost iskazujem svojim roditeljima koji su uvijek vjerovali u mene i moj uspjeh pružajući mi bezuvjetnu podršku i ljubav.

## 11. Literatura

---

<sup>1</sup> World Health Organization. Preventing and managing the global epidemic. In: Report of the World Health Organization on obesity. Geneva: World Health Organization; 1997.

<sup>2</sup> World health organisation [Internet], Obesity and overweight [ažurirano 09-06-2021, pristupljeno 24.05.2022], dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

<sup>3</sup> Finucane MM et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. *Lancet*. 2011 Feb 12;377(9765):557-67

<sup>4</sup> Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, Gillman MW. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Dec;4(12):1025-1036. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27743975.

<sup>5</sup> Eurostat, EHIS 2019, Overweight and obesity - BMI statistics, database [Internet], [ažurirano 26.07.2021, pristupljeno 24.05.2022.], dostupno na: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight\\_and\\_obesity\\_-\\_BMI\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics)

<sup>6</sup> Musić Milanović, S. Demografske, bihevioralne i socioekonomske odrednice debljine odraslih u Hrvatskoj. [disertacija], [Internet], Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, (2010), [Pristupljeno 23.06.2022], Dostupno na: <https://www.bib.irb.hr/549759>

<sup>7</sup> World Health Organisation [Internet], Malnutrition [ažurirano 09.06.2021, pristupljeno 24.05.2022], dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>

<sup>8</sup> Ebomoyi E, Adetoro O. Socio-biological factors influencing infertility in a rural Nigerian community. *Int J Gynaecol Obstet*. 1990 Sep;33(1):41-7. doi: 10.1016/0020-7292(90)90653-3. PMID: 1974531.

<sup>9</sup> Food and Agriculture Organization of the United Nations. Economic and Social Department. The state of food insecurity in the world, 2005: eradicating world hunger - key to achieving the Millennium Development Goals; 2005, [Internet], [Pristupljeno 23.06.2022], Dostupno na: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.fao.org/3/a0200e/a0200e.pdf>

<sup>10</sup> MSD priručnik dijagnostike i terapije, 2014 Placebo d.o.o. Split [internet], [pristupljeno 24.05.2022], dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/poremecaji-prehrane/pothranjenost>

- 
- <sup>11</sup> Renić A., Analiza uzroka neplodnosti i postupaka liječenja medicinski potpomognutom oplodnjom u centru za medicinski potpomognutu oplodnju KBC-a Split u 2016. godini. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, 2017
- <sup>12</sup> Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Mar 9;16(1):22. doi: 10.1186/s12958-018-0336-z. PMID: 29523133; PMCID: PMC5845358.
- <sup>13</sup> Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod*. 2005 May;20(5):1144-7. doi: 10.1093/humrep/deh870. Epub 2005 Mar 31. PMID: 15802321.
- <sup>14</sup> World Health Organisation, Regional Office for Europe [Internet], [pristupljeno 24.05.2022.], dostupno na: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
- <sup>15</sup> Lim JU, Lee JH, Kim JS, Hwang YI, Kim TH, Lim SY, Yoo KH, Jung KS, Kim YK, Rhee CK. Comparison of World Health Organization and Asia-Pacific body mass index classifications in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Aug 21;12:2465-2475. doi: 10.2147/COPD.S141295. PMID: 28860741; PMCID: PMC5571887.
- <sup>16</sup> Wollner M, Paulo Roberto BB, Alysson Roncally SC, Jurandir N, Edil LS. Accuracy of the WHO's body mass index cut-off points to measure gender- and age-specific obesity in middle-aged adults living in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *J Public Health Res*. 2017 Sep 21;6(2):904. doi: 10.4081/jphr.2017.904. PMID: 29071256; PMCID: PMC5641638.
- <sup>17</sup> Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services, About Adult BMI [Internet], [ažurirano 27.08.2021, pristupljeno 24.05.2022.], dostupno na: [https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult\\_bmi/index.html#InterpretedAdults](https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/index.html#InterpretedAdults)
- <sup>18</sup> Medical News Today, Red Ventures, Fort Mill, USA, BMI calculators and charts [Internet], [ažurirano 03.05.2022., pristupljeno 24.05.2022], dostupno na: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/323586#bmi-charts>
- <sup>19</sup> Budak E, Fernández Sánchez M, Bellver J, Cerveró A, Simón C, Pellicer A. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertil Steril*. 2006 Jun;85(6):1563-81. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.09.065. PMID: 16759918.
- <sup>20</sup> Boutari C, Pappas PD, Mintziori G, Nigdelis MP, Athanasiadis L, Goulis DG, Mantzoros CS. The effect of underweight on female and male reproduction. *Metabolism*. 2020 Jun;107:154229. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154229. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32289345.
- <sup>21</sup> Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal

---

hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Sep;82(9):2849-55. doi: 10.1210/jcem.82.9.4235. PMID: 9284709.

<sup>22</sup> Chou SH, Mantzoros C. 20 years of leptin: role of leptin in human reproductive disorders. *J Endocrinol.* 2014 Oct;223(1):T49-62. doi: 10.1530/JOE-14-0245. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25056118.

<sup>23</sup> 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. doi: 10.1093/humrep/14.6.1445. PMID: 10357956.

<sup>24</sup> Sánchez-Margalet V, Martín-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Najib S, Gonzalez-Yanes C. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clin Exp Immunol.* 2003 Jul;133(1):11-9. doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02190.x. PMID: 12823272; PMCID: PMC1808745.

<sup>25</sup> Fernández-Riejos P, Najib S, Santos-Alvarez J, Martín-Romero C, Pérez-Pérez A, González-Yanes C, Sánchez-Margalet V. Role of leptin in the activation of immune cells. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:568343. doi: 10.1155/2010/568343. Epub 2010 Mar 23. PMID: 20368778; PMCID: PMC2846344.

<sup>26</sup> Chou, S. H., and Mantzoros, C.. 20 years of leptin: Role of leptin in human reproductive disorders. *Journal of Endocrinology* 223, 1, T49-T62, (2014), available from: <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0245> [Accessed 24 May 2022]

<sup>27</sup> 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 U S A.* 2004 Jul 13;101(28):10308-13. doi: 10.1073/pnas.0403382101. Epub 2004 Jun 21. PMID: 15210937; PMCID: PMC478568.

<sup>28</sup> Michalakis KG, Segars JH. The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction. *Fertil Steril.* 2010;94:1949–1957. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.05.010.

<sup>29</sup> Psilopanagioti A, Papadaki H, Kranioti EF, Alexandrides TK, Varakis JN. Expression of adiponectin and adiponectin receptors in human pituitary gland and brain. *Neuroendocrinology.* 2009;89:38–47. doi: 10.1159/000151396

<sup>30</sup> Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS. A cysteine-rich adipose tissue specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem.* 2001;276:11252–11256. doi: 10.1074/jbc.C100028200.

<sup>31</sup> Schwartz DR, Lazar MA. Human resistin: found in translation from mouse to man. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22:259–265

<sup>32</sup> 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;124:19–27. doi: 10.1016/j.anireprosci.2011.01.005



- 
- <sup>33</sup> Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307:426–430. doi: 10.1126/science.1097243.
- <sup>34</sup> de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, Ndubuizu K, Patil S, Schwartz A, Kligman M, Fried SK, Gong DW, Shuldiner AR, Pollin TI, McLenithan JC. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007 Jun;56(6):1655-61. doi: 10.2337/db06-1506. Epub 2007 Feb 28. PMID: 17329619.
- <sup>35</sup> Rogres J, Mitchell GW Jr. The relation of obesity to menstrual disturbances. *N Engl J Med*. 1952 Jul 10;247(2):53-5. doi: 10.1056/NEJM195207102470204. PMID: 14941282.
- <sup>36</sup> Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP, Rimm AA. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes*. 1979;3(1):57-73. PMID: 528119.
- <sup>37</sup> Dağ ZÖ, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2015 Jun 1;16(2):111-7. doi: 10.5152/jtgga.2015.15232. PMID: 26097395; PMCID: PMC4456969.
- <sup>38</sup> Duan C. IGF-Binding Proteins: Why Do They Exist and Why Are There So Many? *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:117.
- <sup>39</sup> Laron Z, Pertzalan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone – a new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci*. 1966;2:152–155.
- <sup>40</sup> Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958–2003. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1031–1044. doi: 10.1210/jc.2003-031033.
- <sup>41</sup> Jain S, Ghike S, Somalwar S, Joshi S. Association of body mass index with menstrual cycle irregularities in women between 16-40 year ages. *PJMS*. 2014 Jan-June; 4(1):59–61
- <sup>42</sup> Mustaqeem M, Sadullah S, Waqar W, Farooq MZ, Khan A, Fraz TR. Obesity with irregular menstrual cycle in young girls. *Mymensingh Med J*. 2015 Jan;24(1):161-7. PMID: 25725683.
- <sup>43</sup> Lakshmanan G., Palanisamy V, Jaishankar L, Kamaludeen F, Umapathy R. and Hephzibah Kirubamani N., Correlation between Body Mass Index, Waist-Hip Ratio and Menstrual Abnormalities, *Indian Journal of Science and Technology*, Vol 10(24), June 2017, DOI: 10.17485/ijst/2017/v10i24/110765,
- <sup>44</sup> Lasquety MG, Rodriguez D, Fehring RJ. The Influence of BMI Levels on Phases of the Menstrual Cycle and Presumed Ovulation. *Linacre Q*. 2012 Nov;79(4):451-459. doi: 10.1179/002436312804827082. Epub 2012 Nov 1. PMID: 30082988; PMCID: PMC6027099.

- 
- <sup>45</sup> Tang Y, Chen Y, Feng H, Zhu C, Tong M, Chen Q. Is body mass index associated with irregular menstruation: a questionnaire study? *BMC Womens Health*. 2020 Oct 8;20(1):226. doi: 10.1186/s12905-020-01085-4. PMID: 33032583; PMCID: PMC7545932.
- <sup>46</sup> Bralić I, Tahirović H, Matanić D, Vrdoljak O, Stojanović-Spehar S, Kovacić V, Blazeković-Milaković S. Association of early menarche age and overweight/obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(1-2):57-62. doi: 10.1515/jpem-2011-0277. PMID: 22570951.
- <sup>47</sup> Jungheim ES, Travieso JL, Hopeman MM. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutr Rev*. 2013;71:3–8. doi: 10.1111/nure.12056.
- <sup>48</sup> Machtinger R, Combelles CM, Missmer SA, Correia KF, Fox JH, Racowsky C. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes. *Hum Reprod*. 2012;27:3198–3207. doi: 10.1093/humrep/des308.
- <sup>49</sup> Sorensen TI, Virtue S, Vidal-Puig A. Obesity as a clinical and public health problem: is there a need for a new definition based on lipotoxicity effects? *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801:400–404. doi: 10.1016/j.bbali.2009.12.011.
- <sup>50</sup> Broughton DE, Jungheim ES. A focused look at obesity and the preimplantation trophoblast. *Semin Reprod Med*. 2016;34:5–10. doi: 10.1055/s-0035-1570032.
- <sup>51</sup> Robker RL, Akison LK, Bennet 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;94:1533–1540. doi: 10.1210/jc.2008-2648.
- <sup>52</sup> Purcell SH, Moley KH. The impact of obesity on egg quality. *J Assist Reprod Genet*. 2011 Jun;28(6):517-24. doi: 10.1007/s10815-011-9592-y. Epub 2011 May 28. PMID: 21625966; PMCID: PMC3158259.
- <sup>53</sup> Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, Schulte MB, Asghar Z, Stephens C, Chi MM, Moley KH. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Hum Reprod*. 2016 Jun;31(6):1315-26. doi: 10.1093/humrep/dew048. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27052498; PMCID: PMC4871191.
- <sup>54</sup> Metwally M, Tuckerman EM, Laird SM, Ledger WL, Li TC. Impact of high body mass index on endometrial morphology and function in the periimplantation period in women with recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2007;14:328–34.
- <sup>55</sup> 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):1050-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.001. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23830106.
- <sup>56</sup> Al-Eisa E, Gabr SA, Alghadir AH. Effects of supervised aerobic training on the levels of anti-Mullerian hormone and adiposity measures in women with normo-ovulatory and polycystic ovary syndrome. *J Pak Med Assoc*. 2017 Apr;67(4):499-507. PMID: 28420905.

- 
- <sup>57</sup> Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod.* 1995 Oct;10(10):2705-12. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a135772. PMID: 8567797.
- <sup>58</sup> Sneed ML, Uhler ML, Grotjan HE, Rapisarda JJ, Lederer KJ, Beltsos AN. Body mass index: impact on IVF success appears age-related. *Hum Reprod.* 2008 Aug;23(8):1835-9. doi: 10.1093/humrep/den188. Epub 2008 May 24. PMID: 18503054.
- <sup>59</sup> Nurul-Farehah S, Rohana AJ. Maternal obesity and its determinants: A neglected issue? *Malays Fam Physician.* 2020 Jul 6;15(2):34-42. PMID: 32843943; PMCID: PMC7430315.
- <sup>60</sup> Yazdani S, Yosofniyapasha Y, Nasab BH, Mojaveri MH, Bouzari Z. Effect of maternal body mass index on pregnancy outcome and newborn weight. *BMC Res Notes.* 2012 Jan 17;5:34. doi: 10.1186/1756-0500-5-34. PMID: 22251801; PMCID: PMC3292487.
- <sup>61</sup> Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Eddleman K, Carter SM, Craigo SD, Carr SR, D'Alton ME; FASTER Research Consortium. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate--a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Apr;190(4):1091-7. doi: 10.1016/j.ajog.2003.09.058. PMID: 15118648.
- <sup>62</sup> Cedergren MI. Optimal gestational weight gain for body mass index categories. *Obstet Gynecol.* 2007 Oct;110(4):759-64. doi: 10.1097/01.AOG.0000279450.85198.b2. PMID: 17906006.
- <sup>63</sup> Kiel DW, Dodson EA, Artal R, Boehmer TK, Leet TL. Gestational weight gain and pregnancy outcomes in obese women: how much is enough? *Obstet Gynecol.* 2007 Oct;110(4):752-8. doi: 10.1097/01.AOG.0000278819.17190.87. PMID: 17906005.
- <sup>64</sup> Rooney BL, Schauburger CW. Excess pregnancy weight gain and long-term obesity: one decade later. *Obstet Gynecol.* 2002 Aug;100(2):245-52. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02125-7. PMID: 12151145.
- <sup>65</sup> Đelmiš J. Dijabetes i trudnoća. U: Đelmiš J, Orešković S i sur., ur. *Fetalna medicina i opstetricija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 401-416.
- <sup>66</sup> Noctor E, Dunne FP. Type 2 diabetes after gestational diabetes: The influence of changing diagnostic criteria. *World J Diabetes.* 2015 Mar 15;6(2):234-44. doi: 10.4239/wjd.v6.i2.234. PMID: 25789105; PMCID: PMC4360417.
- <sup>67</sup> Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, Dietz PM. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2007 Aug;30(8):2070-6. doi: 10.2337/dc06-2559a. Epub 2007 Apr 6. PMID: 17416786.
- <sup>68</sup> Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS, Ferrara A. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Apr;198(4):409.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.09.028. Epub 2008 Feb 20. PMID: 18068138; PMCID: PMC2696228.

- 
- <sup>69</sup> Latin V. Diabetes melitus i trudnoća. U: Kurjak A i sur., ur. Ginekologija i perinatologija. Zagreb; Medicinska Biblioteka 1989. Str. 831-849
- <sup>70</sup> Confidential Enquiry into Maternal and Child Health: Pregnancy in Women with Type 1 and Type 2 Diabetes in 2002–03, England, Wales and Northern Ireland. London: CEMACH; 2005.
- <sup>71</sup> Lynch CM, Sexton DJ, Hession M, Morrison JJ. Obesity and mode of delivery in primigravid and multigravid women. *Am J Perinatol*. 2008 Mar;25(3):163-7. doi: 10.1055/s-2008-1061496. Epub 2008 Feb 25. PMID: 18300188.
- <sup>72</sup> Menacker F. Trends in cesarean rates for first births and repeat cesarean rates for low-risk women: United States, 1990-2003. *Natl Vital Stat Rep*. 2005 Sep 22;54(4):1-8. PMID: 16220739.
- <sup>73</sup> Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1549-55. doi: 10.1001/jama.295.13.1549. PMID: 16595758.
- <sup>74</sup> Dempsey JC, Ashiny Z, Qiu CF, Miller RS, Sorensen TK, Williams MA. Maternal pre-pregnancy overweight status and obesity as risk factors for cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005 Mar;17(3):179-85. doi: 10.1080/14767050500073456. PMID: 16147820.
- <sup>75</sup> Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, Lau J, Curtis KM. Maternal obesity and risk of cesarean delivery: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2007 Sep;8(5):385-94. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00397.x. PMID: 17716296.
- <sup>76</sup> Torloni MR, Betrán AP, Daher S, Widmer M, Dolan SM, Menon R, Bergel E, Allen T, Merialdi M. Maternal BMI and preterm birth: a systematic review of the literature with meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009 Nov;22(11):957-70. doi: 10.3109/14767050903042561. PMID: 19900068.
- <sup>77</sup> Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Edstedt Bonamy AK, Persson M, Wikström AK, Granath F. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA*. 2013 Jun 12;309(22):2362-70. doi: 10.1001/jama.2013.6295. PMID: 23757084.
- <sup>78</sup> Chu SY, Kim SY, Lau J, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, Curtis KM. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Sep;197(3):223-8. doi: 10.1016/j.ajog.2007.03.027. PMID: 17826400.
- <sup>79</sup> Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1994 Mar;83(3):357-61. PMID: 8127525.
- <sup>80</sup> Maasilta P, Bachour A, Teramo K, Polo O, Laitinen LA. Sleep-related disordered breathing during pregnancy in obese women. *Chest*. 2001 Nov;120(5):1448-54. doi: 10.1378/chest.120.5.1448. PMID: 11713118.

---

<sup>81</sup> Zinman MJ, Clegg DE, Brown CC, O'Connor J and Selvan SG ( 1996) Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 65 , 503–509.

<sup>82</sup> H. Lashen, K. Fear, D.W. Sturdee, Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case–control study, *Human Reproduction*, Volume 19, Issue 7, July 2004, Pages 1644–1646

<sup>83</sup> Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med.* 2011 Nov;29(6):507-13. doi: 10.1055/s-0031-1293204. Epub 2011 Dec 8. PMID: 22161463.

<sup>84</sup> World Health Organisation [Internet], Prevalence of obesity among children and adolescents, BMI > +2 standard deviations above the median (crude estimate), [ažurirano 29.09.2022, pristupljeno 23.06.2022], Dostupno na: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-children-and-adolescents-bmi-2-standard-deviations-above-the-median-\(crude-estimate\)-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-children-and-adolescents-bmi-2-standard-deviations-above-the-median-(crude-estimate)-(-))

<sup>85</sup> Whitaker RC. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics.* 2004 Jul;114(1):e29-36. doi: 10.1542/peds.114.1.e29. PMID: 15231970.

<sup>86</sup> Chagnon YC, Rankinen T, Snyder EE, Weisnagel SJ, Pérusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2002 update. *Obes Res.* 2003 Mar;11(3):313-67. doi: 10.1038/oby.2003.47. PMID: 12634430.

<sup>87</sup> Whitaker RC, Dietz WH. Role of the prenatal environment in the development of obesity. *J Pediatr.* 1998 May;132(5):768-76. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70302-6. PMID: 9602184.

<sup>88</sup> Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, Hamnvik OP, Koniaris A. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011 Oct;301(4):E567-84. doi: 10.1152/ajpendo.00315.2011. Epub 2011 Jul 26. PMID: 21791620; PMCID: PMC3191548.

<sup>89</sup> Perakakis N, Upadhyay J, Ghaly W, Chen J, Chrysafi P, Anastasilakis AD, Mantzoros CS. Regulation of the activins-follistatins-inhibins axis by energy status: Impact on reproductive function. *Metabolism.* 2018 Aug;85:240-249. doi: 10.1016/j.metabol.2018.05.003. Epub 2018 May 9. PMID: 29752954; PMCID: PMC6062472.

<sup>90</sup> Perakakis N, Upadhyay J, Ghaly W, Chen J, Chrysafi P, Anastasilakis AD, Mantzoros CS. Regulation of the activins-follistatins-inhibins axis by energy status: Impact on reproductive function. *Metabolism.* 2018 Aug;85:240-249. doi: 10.1016/j.metabol.2018.05.003. Epub 2018 May 9. PMID: 29752954; PMCID: PMC6062472.

<sup>91</sup> Chou SH, Chamberland JP, Liu X, Matarese G, Gao C, Stefanakis R, Brinkoetter MT, Gong H, Arampatzi K, Mantzoros CS. Leptin is an effective treatment for hypothalamic

---

amenorrhoea. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Apr 19;108(16):6585-90. doi: 10.1073/pnas.1015674108. Epub 2011 Apr 4. PMID: 21464293; PMCID: PMC3080974.

<sup>92</sup> Perakakis N, Upadhyay J, Ghaly W, Chen J, Chrysafi P, Athanasios D, Anastasilakis, Christos Mantzoros S, Regulation of the activins-follistatins-inhibins axis by energy status: Impact on reproductive function, *Metabolism*, Volume 85, 2018, Pages 240-249, ISSN 0026-0495

<sup>93</sup> Mayo clinic, Rochester, Minnesota, USA, Anorexia Nervosa [Internet], [ ažurirano 18.02.2018., pristupljeno 24.05.2022.], dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/anorexia-nervosa/symptoms-causes/syc-20353591>

<sup>94</sup> van Eeden AE, van Hoeken D, Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Curr Opin Psychiatry*. 2021 Nov 1;34(6):515-524. doi: 10.1097/YCO.0000000000000739. PMID: 34419970; PMCID: PMC8500372.

<sup>95</sup> Gorwood P, Blanchet-Collet C, Chartrel N, Duclos J, Dechelotte P, Hanachi M, et al. New insights in anorexia nervosa. *Front Neurosci* 2016;10:256

<sup>96</sup> Misra M, Klibanski A. Anorexia Nervosa and Its Associated Endocrinopathy in Young People. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(3):147-57. doi: 10.1159/000443735. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26863308; PMCID: PMC4792745.

<sup>97</sup> Golden NH, Jacobson MS, Sterling WM, Hertz S. Treatment goal weight in adolescents with anorexia nervosa: use of BMI percentiles. *Int J Eat Disord*. 2008 May;41(4):301-6. doi: 10.1002/eat.20503. PMID: 18176951.

<sup>98</sup> Faust JP, Goldschmidt AB, Anderson KE, Glunz C, Brown M, Loeb KL, Katzman DK, Le Grange D. Resumption of menses in anorexia nervosa during a course of family-based treatment. *J Eat Disord*. 2013 Apr 8;1:12. doi: 10.1186/2050-2974-1-12. PMID: 24926411; PMCID: PMC4053648.

<sup>99</sup> Dempfle A, Herpertz-Dahlmann B, Timmesfeld N, Schwarte R, Egberts KM, Pfeiffer E, Fleischhaker C, Wewetzer C, Bühren K. Predictors of the resumption of menses in adolescent anorexia nervosa. *BMC Psychiatry*. 2013 Nov 15;13:308. doi: 10.1186/1471-244X-13-308. PMID: 24238469; PMCID: PMC3832684.

<sup>100</sup> Pinheiro AP, Raney TJ, Thornton LM, Fichter MM, Berrettini WH, Goldman D, Halmi KA, Kaplan AS, Strober M, Treasure J, Woodside DB, Kaye WH, Bulik CM. Sexual functioning in women with eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2010 Mar;43(2):123-9. doi: 10.1002/eat.20671. PMID: 19260036; PMCID: PMC2820601.

<sup>101</sup> Södersten P, Nergårdh R, Bergh C, Zandian M, Scheurink A. Behavioral neuroendocrinology and treatment of anorexia nervosa. *Front Neuroendocrinol*. 2008 Oct;29(4):445-62. doi: 10.1016/j.yfrne.2008.06.001. Epub 2008 Jun 14. PMID: 18602416.

- 
- <sup>102</sup> Westen D, Harnden-Fischer J. Personality profiles in eating disorders: rethinking the distinction between axis I and axis II. *Am J Psychiatry*. 2001 Apr;158(4):547-62. doi: 10.1176/appi.ajp.158.4.547. PMID: 11282688.
- <sup>103</sup> Eddy KT, Novotny CM, Westen D. Sexuality, personality, and eating disorders. *Eat Disord*. 2004 Summer;12(3):191-208. doi: 10.1080/10640260490481410. PMID: 16864318.
- <sup>104</sup> Bulik CM, Hoffman ER, Von Holle A, Torgersen L, Stoltenberg C, Reichborn-Kjennerud T. Unplanned pregnancy in women with anorexia nervosa. *Obstet Gynecol*. 2010 Nov;116(5):1136-40. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181f7efdc. PMID: 20966699; PMCID: PMC3632206.
- <sup>105</sup> Nedić A, Sorić M, Trijas sportašica [Internet], Zagreb, Kineziološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2011. [pristupljeno 23.06.2022]. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/71348>
- <sup>106</sup> Pettersson F, Fries H, Nillius SJ. Epidemiology of secondary amenorrhea. I. Incidence and prevalence rates. *Am J Obstet Gynecol*. 1973 Sep 1;117(1):80-6. doi: 10.1016/0002-9378(73)90732-1. PMID: 4722382.
- <sup>107</sup> Bachmann GA, Kemmann E. Prevalence of oligomenorrhea and amenorrhea in a college population. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Sep 1;144(1):98-102. doi: 10.1016/0002-9378(82)90402-1. PMID: 7114117.
- <sup>108</sup> Sundgot-Borgen J, Torstveit MK. Prevalence of eating disorders in elite athletes is higher than in the general population. *Clin J Sport Med*. 2004 Jan;14(1):25-32. doi: 10.1097/00042752-200401000-00005. PMID: 14712163.
- <sup>109</sup> Khan KM, Liu-Ambrose T, Sran MM, Ashe MC, Donaldson MG, Wark JD. New criteria for female athlete triad syndrome? As osteoporosis is rare, should osteopenia be among the criteria for defining the female athlete triad syndrome? *Br J Sports Med*. 2002 Feb;36(1):10-3. doi: 10.1136/bjism.36.1.10. PMID: 11867483; PMCID: PMC1724456.
- <sup>110</sup> Manore MM, Ciadella Kam L., Loucks AB: The female athlete triad: Components, nutrition issues, and health consequences, *Journal of Sports Sciences*, (2007) 25:S1, S61-S71
- <sup>111</sup> Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, Sanborn CF, Sundgot-Borgen J, Warren MP; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 Oct;39(10):1867-82. doi: 10.1249/mss.0b013e318149f111. PMID: 17909417.
- <sup>112</sup> Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2010 Jul 22;363(4):365-71. doi: 10.1056/NEJMc0912024. PMID: 20660404.
- <sup>113</sup> Laughlin GA, Yen SS. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in amenorrheic athletes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Dec;81(12):4301-9. doi: 10.1210/jcem.81.12.8954031. PMID: 8954031.

- 
- <sup>114</sup> Rickenlund A, Thorén M, Carlström K, von Schoultz B, Hirschberg AL. Diurnal profiles of testosterone and pituitary hormones suggest different mechanisms for menstrual disturbances in endurance athletes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):702-7. doi: 10.1210/jc.2003-030306. PMID: 14764784.
- <sup>115</sup> Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, Sanborn CF, Sundgot-Borgen J, Warren MP; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 Oct;39(10):1867-82. doi: 10.1249/mss.0b013e318149f111. PMID: 17909417.
- <sup>116</sup> Dusek T. Influence of high intensity training on menstrual cycle disorders in athletes. *Croat Med J.* 2001 Feb;42(1):79-82. PMID: 11172662.
- <sup>117</sup> Garg A. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov;96(11):3313-25. doi: 10.1210/jc.2011-1159. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21865368; PMCID: PMC7673254.
- <sup>118</sup> Reitman ML, Arioglu E, Gavrilova O, Taylor SI. Lipoatrophy revisited. *Trends Endocrinol Metab.* 2000 Dec;11(10):410-6. doi: 10.1016/s1043-2760(00)00309-x. PMID: 11091118.
- <sup>119</sup> Vantyghem MC, Vincent-Desplanques D, Defrance-Faivre F, Capeau J, Fermon C, Valat AS, et al. Fertility and obstetrical complications in women with LMNA -related familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2223–9.
- <sup>120</sup> Sutton LM, Demark-Wahnefried W, Clipp EC. Management of terminal cancer in elderly patients. *Lancet Oncol.* 2003 Mar;4(3):149-57. doi: 10.1016/s1470-2045(03)01019-2. PMID: 12623360.
- <sup>121</sup> Goldenberg RL, Culhane JF. Low birth weight in the United States. *Am J Clin Nutr.* 2007 Feb;85(2):584S-590S. doi: 10.1093/ajcn/85.2.584S. PMID: 17284760.
- <sup>122</sup> Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006 Jun;49(2):270-83. doi: 10.1097/00003081-200606000-00009. PMID: 16721106.
- <sup>123</sup> Abu-Saad K, Fraser D. Maternal nutrition and birth outcomes. *Epidemiol Rev.* 2010;32:5-25. doi: 10.1093/epirev/mxq001. Epub 2010 Mar 17. PMID: 20237078.
- <sup>124</sup> Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition.* 2004 Jan;20(1):63-8. doi: 10.1016/j.nut.2003.09.011. PMID: 14698016.
- <sup>125</sup> Villar J, Rivera J. Nutritional supplementation during two consecutive pregnancies and the interim lactation period: effect on birth weight. *Pediatrics.* 1988 Jan;81(1):51-7. PMID: 3336594.
- <sup>126</sup> Food and Agriculture Organization/World Health Organization/United Nations University. Energy and Protein Requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Consultation. (WHO Technical Report Series no. 724). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1985



- 
- <sup>127</sup> Kaiser L, Allen LH; American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108(3):553–561.
- <sup>128</sup> Herman M. Zastoj u rastu fetusa. U: Đelmiš J, Orešković S i sur., ur. *Fetalna medicina i opstetricija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 385-394
- <sup>129</sup> Portal hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju [Internet], Hrvatski liječnički zbor , Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju, 2010. – IUGR i dismaturnost, 2009 [Pristupljeno 23.06.2022], Dostupno na: <https://www.hdgo.hr/Pages/Print.aspx?sifraStranica=145&kultura=hr>
- <sup>130</sup> Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, Bardají A, Chandrasekaran R, Lahariya C, Nisar MI, Tapia MD, Pathirana J, Kochhar S, Muñoz FM; Brighton Collaboration Low Birth Weight Working Group. Low birth weight: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine.* 2017 Dec 4;35(48 Pt A):6492-6500. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.049. PMID: 29150054; PMCID: PMC5710991.
- <sup>131</sup> Stein AD, Ravelli AC, Lumey LH. Famine, third-trimester pregnancy weight gain, and intrauterine growth: the Dutch Famine Birth Cohort Study. *Hum Biol.* 1995 Feb;67(1):135-50. PMID: 7721275.
- <sup>132</sup> Jeric M, Roje D, Medic N, Strinic T, Mestrovic Z, Vulic M. Maternal pre-pregnancy underweight and fetal growth in relation to institute of medicine recommendations for gestational weight gain. *Early Hum Dev.* 2013 May;89(5):277-81. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.10.004. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23141000.
- <sup>133</sup> Viswanathan M, Siega-Riz AM, Moos MK, Deierlein A, Mumford S, Knaack J, Thieda P, Lux LJ, Lohr KN. Outcomes of maternal weight gain. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2008 May;(168):1-223. PMID: 18620471; PMCID: PMC4781425.
- <sup>134</sup> Strauss RS, Dietz WH. Low maternal weight gain in the second or third trimester increases the risk for intrauterine growth retardation. *J Nutr.* 1999 May;129(5):988-93. doi: 10.1093/jn/129.5.988. PMID: 10222390.
- <sup>135</sup> Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Feb;26(3):222-5. doi: 10.3109/14767058.2012.715006. Epub 2012 Oct 3. PMID: 23030765.
- <sup>136</sup> Salihu HM, Lynch O, Alio AP, Mbah AK, Kornosky JL, Marty PJ. Extreme maternal underweight and feto-infant morbidity outcomes: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 May;22(5):428-34. doi: 10.1080/14767050802385764. PMID: 19530001.

- 
- <sup>137</sup> Elvedi-Gašparović V. Prijevremeni porođaj. U: Đelmiš J, Orešković S i sur., ur. *Fetalna medicina i opstetricija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 358-367
- <sup>138</sup> Lechtig A, Yarbrough C, Delgado H, Martorell R, Klein RE, Béhar M. Effect of moderate maternal malnutrition on the placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 1975 Sep 15;123(2):191-201. doi: 10.1016/0002-9378(75)90526-8. PMID: 808965.
- <sup>139</sup> Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *J Nutr*. 2001 Feb;131(2S-2):581S-589S. doi: 10.1093/jn/131.2.581S. PMID: 11160591.
- <sup>140</sup> Girsen AI, Mayo JA, Carmichael SL, Phibbs CS, Shachar BZ, Stevenson DK, Lyell DJ, Shaw GM, Gould JB; March of Dimes Prematurity Research Center at Stanford University School of Medicine. Women's prepregnancy underweight as a risk factor for preterm birth: a retrospective study. *BJOG*. 2016 Nov;123(12):2001-2007. doi: 10.1111/1471-0528.14027. Epub 2016 May 13. PMID: 27172996; PMCID: PMC5069076.
- <sup>141</sup> Salihu HM, Mbah AK, Alio AP, Clayton HB, Lynch O. Low pre-pregnancy body mass index and risk of medically indicated versus spontaneous preterm singleton birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Jun;144(2):119-23. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.02.047. Epub 2009 Mar 27. PMID: 19328619.
- <sup>142</sup> Neggers YH. The relationship between preterm birth and underweight in Asian women. *Reprod Toxicol*. 2015 Aug 15;56:170-4. doi: 10.1016/j.reprotox.2015.03.005. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25801177.
- <sup>143</sup> Easter A, Bye A, Taborelli E, Corfield F, Schmidt U, Treasure J, Micali N. Recognising the symptoms: how common are eating disorders in pregnancy? *Eur Eat Disord Rev*. 2013 Jul;21(4):340-4. doi: 10.1002/erv.2229. Epub 2013 Mar 14. PMID: 23495197.
- <sup>144</sup> Ante Z, Luu TM, Healy-Profítos J, He S, Taddeo D, Lo E, Auger N. Pregnancy outcomes in women with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2020 May;53(5):403-412. doi: 10.1002/eat.23251. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32100355.
- <sup>145</sup> Linna MS, Raevuori A, Haukka J, Suvisaari JM, Suokas JT, Gissler M. Pregnancy, obstetric, and perinatal health outcomes in eating disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Oct;211(4):392.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.067. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24705128.
- <sup>146</sup> Farpour-Lambert NJ, Ells LJ, Martinez de Tejada B, Scott C. Obesity and Weight Gain in Pregnancy and Postpartum: an Evidence Review of Lifestyle Interventions to Inform Maternal and Child Health Policies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Sep 26;9:546. doi: 10.3389/fendo.2018.00546. PMID: 30319539; PMCID: PMC6168639.

---

## 12. Životopis

Rođen sam 10.03.1997. godine u Zagrebu.

Školovanje sam započeo 2003. godine u osnovnoj školi „Gornje Vrapče“ u Zagrebu. Kroz sve razrede osnovne škole bio sam odličan učenik. Školovanje nastavljam u VII gimnaziji u Zagrebu gdje sam maturirao s odličnim uspjehom.

U sklopu programa srednje škole, pohađao sam DSD, nastavu za njemačku jezičnu diplomu te posjedujem B2/C1 certifikat Njemačkog ministarstva kulture.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2015. godine te uz redovne obaveze na fakultetu bio sam demonstrator na Zavodu na Medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju na hrvatskom i engleskom studiju od 2017./2018. do 2019./2020. kao i demonstrator na kolegiju Patofiziologija u akademskoj godini 2019./2020.

Kroz studij, zainteresirao sam se i za znanost te sam aktivno sudjelovao na kongresu „Croatian Student Summit“ (CROSS) s prikazom slučaja; A rare case of hemorrhagic renal angiomyolipoma during pregnancy, a case report.

Član sam CroMSIC-a.