

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

VLIV OBEZITY NA PLODNOST ŽENY

Magda Plachá

Bakalářská práce

2017

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2014/2015

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Magda Plachá**
Osobní číslo: **C12371**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**
Název tématu: **Vliv obezity na plodnost ženy**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Bakalářská práce by měla obsahovat:

- stručnou anotaci, obsah, teoretický úvod do dané problematiky, závěr
- aktuální informace zpracované formou rešerše, vychází se především ze zahraniční literatury
- seznam literatury, seznam používaných zkratk, schémata, tabulky

Doporučení pro zpracování tématu jsou:

- základní charakteristika ženského reprodukčního systému
- obezita, definice, charakteristika
- vliv obezity na ženskou reprodukci, hlavní příčiny neplodnosti
- léčba neplodnosti způsobené obezitou
- způsoby měření obezity pro vědeckou práci

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **RNDr. Radek Hampl, Ph.D.**

Centrum asistované reprodukce Pardubice

Konzultant bakalářské práce: **Mgr. Lucie Stříbrná, Ph.D.**

Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **12. prosince 2014**

Termín odevzdání bakalářské práce: **17. července 2015**



prof. Ing. Petr Lošťák, DrSc.
děkan

L.S.



prof. RNDr. Zuzana Bílková, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 27. února 2015

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst.1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Kolíně dne 16. 6. 2017

Magda Plachá

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych ráda poděkovala svému vedoucímu bakalářské práce, RNDr. Radku Hamplovi, Ph.D. za jeho rady a věcné připomínky, které mi pomohly při zpracování této práce. Dále bych chtěla poděkovat rodině především své mamince, Mgr. Blance Plaché, přáteli a kamarádům, kteří mě po celou dobu studia podporovali.

ANOTACE

Bakalářská práce se zabývá vlivem obezity na plodnost ženy, především vlivem obezity na výsledek in vitro fertilizace. V této práci je podrobněji rozepsané téma obezita. Kolik lidí na světě trpí nadváhou nebo obezitou, definicí indexu tělesné hmotnosti, který je nejpoužívanějším ukazatelem obezity avšak není přesný a jsou zde popsány její fyzické a psychické důsledky. Nejpodrobněji je zde rozepsaná kapitola o vlivech obezity na plodnost ženy a průběh jejího těhotenství.

KLÍČOVÁ SLOVA

obezita, BMI, plodnost, infertilita, in vitro fertilizace, asistovaná reprodukce

TITLE

The impact of obesity on female reproductive function and fertility

ANNOTATION.

Bachelor thesis deals with the influence of obesity on fertility of women, primarily the impact of obesity on the result in vitro fertilization. In this thesis the topic obesity is described in details: how many people suffer from overweight or obesity, the definition of the body weight index that is the most commonly used indicator of obesity, however it is not accurate and there are described its psychological and physical consequences. The chapter about influences of obesity on the fertility of women and the course of pregnancy is elaborated in the most detailed manner.

KEYWORDS

obesity, BMI, fertility, in vitro fertilization, assisted reproduction

OBSAH

SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK	10
SEZNAM ZKRATEK	11
ÚVOD.....	14
1. REPRODUKČNÍ SYSTÉM ŽENY	16
1.1 Zevní pohlavní orgány (organa genitalia externa).....	16
1.2 Vnitřní pohlavní orgány (organa genitalia interna).....	17
2. OBEZITA	19
2.1 Definice obezity.....	19
2.2 Tuková tkáň a hormonální sekrece.....	21
2.2.1 Leptin	21
2.2.2 Adiponektin	22
2.2.3 Rezistin	22
2.3 Klasifikace obezity podle BMI.....	23
2.4 Následky nadváhy a obezity	24
2.4.1 Fyzické následky.....	24
2.4.2 Anesteziologicko-chirurgické následky.....	24
2.4.3 Sociální následky	24
2.4.4 Kardiometabolické následky.....	24
2.4.5 Endokrinní následky	25
2.4.6 Psychologické následky	25
3. MĚŘENÍ OBEZITY PRO VĚDECKÉ ÚČELY	26
3.1 Množství tuku v těle	26
3.1.1 Zásady před měřením tělesného složení	27

3.1.2 Bioelektrická impedance.....	27
4. VLIV OBEZITY NA ŽENSKOU REPRODUKCI.....	29
4.1 Syndrom polycystických ovaríí (PCOS)	29
4.1.2 Co je PCOS	30
4.1.3 Diagnostika PCOS	31
4.1.4 Pozdní důsledky PCOS.....	32
4.1.5 Léčba PCOS.....	33
4.2 Obezita a ovulace	34
4.2.1 Co je ovulace	34
4.2.2 Anovulace	34
4.3 Amenorea a obezita	36
4.3.1 Co je amenorea	36
4.3.2 Příznaky, vyšetření a léčba amenorey.....	37
4.4 Obezita a ovariální prostředí	38
4.5 Vliv obezity na výsledky fertilizace in vitro u žen.....	39
4.6 Anomálie plodu	44
4.6.1 Vrozené rozštěpové vady neurální trubice.....	44
4.6.2 Vrozené rozštěpy obličeje.....	45
4.7 Obezita a riziko potratů	47
5. LÉČBA NEPLODNOSTI ZPŮSOBENÉ OBEZITOU.....	48
5.1 Asistovaná reprodukce	48
5.2 Národní registr asistované reprodukce (NRAR)	50
ZÁVĚR.....	52
CITOVANÁ LITERATURA	53

SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

Obrázek 1: Vnější pohlavní orgány ženy (organa genitalia externa).....	17
Obrázek 2: Vnitřní pohlavní orgány ženy (organa genitalia interna).	18
Obrázek 3: Výskyt obezity u žen (18+ let) ve světě v roce 2014.	19
Obrázek 4: Podíl osob (15+let) s nadváhou (BMI 25 – 29,9) a obezitou (BMI nad 30) v ČR	21
Obrázek 5: Graf hladiny leptinu u člověka.	22
Obrázek 6: Kaliperační kleště pro měření tělesného tuku.	26
Obrázek 7: Srovnání používaných diagnostických kritérií PCOS dle NIH a ESHRE..	31
Obrázek 8: Polycystická ovaria. Na pravém i levém ovariu jsou délka, šířka a plocha zvětšeny. Počet folikulů o rozměrech 2-5 mm je vyšší než 12 převážně s periferním rozmístěním.	32
Tabulka 1: Mezinárodní klasifikace u dospělého člověka podle BMI.....	23
Tabulka 2: Shrnutí následků nadváhy a obezity	25
Obrázek 9: Předpokládaná pravděpodobnost porodu živého plodu v závislosti na BMI.	43
Tabulka 1: Mezinárodní klasifikace u dospělého člověka podle BMI (10).....	23
Tabulka 2: Shrnutí následků nadváhy a obezity (20).....	25
Obrázek 10: 3 nejčastější typy - spina bifida.	45
Obrázek 11: Klasifikace rozštěpů obličeje – anatomická a embryologická.	46
Obrázek 12: Dítě narozené s rozštěpovou vadou obličeje před operací a po časně operaci.	46
Obrázek 13: Přehled center asistované reprodukce v České republice.	51

SEZNAM ZKRATEK

tzv.	takzvaný
FSH	follicle–stimulating hormone (z angl. folikuly stimulující hormon / folitropin)
LH	luteinizing hormone (z angl. luteinizační hormon / lutropin)
WHO	World Health Organization (z angl. Světová zdravotnická organizace)
BMI	body mass index (z angl. index tělesné hmotnosti)
kg	kilogram
m	metr
cm	centimetr
ČR	Česká republika
IL-6	interleucin 6 (z angl. interleukin 6)
TNF α	tumor necrosis factor alpha (z angl. tumor nekrotizující faktor alfa)
kg/m ²	kilogram / metr čtvereční
SAS	spánkový apnoický syndrom
DM	diabetes mellitus
BIA	bioelektrická impedance
např	například
WHR	Waist Hip Ratio (z angl. poměr boků a pasu)
BMR	basal metabolit rate (z angl. bazální metabolický výdej)
USA	Spojené státy americké

PCOS	Polycystic ovary syndrom (z angl. syndrom polycystických ovárií)
NIH	National Institutes of Health (z angl. Národní instituty zdraví)
mm	milimetr
ml	mililitr
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology (z angl. Evropská společnost pro lidskou reprodukci a embryologii)
NCAH	nonclassic adrenal hyperplasia (z angl. pozdní forma kortikální adrenální hyperplazie)
ICHS	ischemická choroba srdeční
HDL	high density lipoprotein (z angl. vysokodenzitní lipoprotein)
LDL	low density lipoprotein (z angl. nízkodenzitní lipoprotein)
TAG	Triacylglycerols (z angl. tryacylglyceroly)
SHBG	sex hormone-binding globulin (=globulin vážící pohlavní hormony)
Kč	koruna česká
CT	Computed Tomography (z angl. počítačová tomografie)
HRT	Hormone replacement therapy (z angl. hormonální substituční terapie)
IVF	in vitro fertilization (z angl. in vitro fertilizace)
kol	kolektiv
mIU/ml	miliinternational unit / milliliters (z angl. miliunit / mililitr)
hCG	Human chorionic gonadotropin (z angl. lidský humánní choriogonadotropin)
GIT	gastrointestinální trakt

AI	Artificial insemination (z angl. artificiální inseminace)
IVF ET	In vitro fertilization and embryo transfer (z angl. in vitro fertilizace a embryotransfer)
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection (z angl. intracytoplasmatická injekce spermie)
AH	Assisted hatching (z angl. asistovaný hatching)
KET	kryoembryotransfer
FET	frozen embryo transfer (z angl. kryoembryotransfer)
MESA	Microsurgical epididymal sperm aspiration (z angl. mikrochirurgická aspirace spermií z nadvarlete)
TESE	Testicular sperm extraction (z angl. extrakce spermií z varlete)
NRAR	Národní registr asistované reprodukce
LF MU	Lékařská fakulta Masarykovy univerzity
FN	fakultní nemocnice
ÚZIS	Ústav pro zdravotnické a informace a statistiku České republiky
PGD	preimplantation genetic diagnosis (z angl. preimplantační genetická diagnostika)
PGS	preimplantation genetic screening (z angl. preimplantační genetický screening)

ÚVOD

V této bakalářské práci se zabývám vlivem obezity na plodnost ženy. Myslím, že se jedná o velmi aktuální téma, proto jsem tento námět zvolila pro svou bakalářskou práci. Obezita je v dnešní době považována za pandemii 21. století. Každým rokem stoupá počet lidí s nadváhou a následně lidí obézních. Česká republika není výjimkou a bohužel patří na přední příčky mezi země ve světě s nejvíce obézními lidmi. V dnešní době je mnoho vnějších faktorů, které ovlivňují plodnost jak žen, tak mužů. Mezi tyto vnější faktory řadíme kouření, nadměrnou konzumaci alkoholu nebo jiných omamných látek, stres, nedostatečnou fyzickou aktivitou a špatné výživové návyky. Obezita je úzce spjata i s plodností. V současné době se posouvá věková hranice těhotenství směrem nahoru, kdežto lidé postižení obezitou jsou čím dál tím mladší. Neplodnost trápí zhruba 12% populace civilizovaných zemí. V ČR je cirka 20% procent neplodných párů.

Cílem této práce bylo zjistit, jaký vliv a negativní dopad má obezita na plodnost ženy. V první kapitole bakalářské práce popisují ženský reprodukční systém. V druhé obsáhlejší kapitole se zabývám obezitou a to definicí, výpočtem indexu tělesné hmotnosti, tukovou tkání jako samostatným endokrinním orgánem, klasifikací obezity podle indexu tělesné hmotnosti dle Světové zdravotnické organizace a na konci této kapitoly rozebírám fyzické a psychické následky obezity. Třetí kapitola se zabývá měřením obezity. Ve čtvrté nejdůležitější kapitole se věnuji vlivu obezity na plodnost ženy. Každá podkapitola je věnována jinému problému, který má negativní vliv na otěhotnění a je ovlivněn obezitou. Velmi častým problémem neplodnosti je PCOS (= polycystický syndrom ovárií), kterým je postiženo až 7% žen po celém světě a většinou se jedná o ženy obézní či s nadváhou. Zde je podrobně popsána definice, diagnostika, důsledky a léčba tohoto onemocnění. Dále rozebírám vliv obezity na ovulaci a menstruační cyklus. Touto problematikou se zabývá nejedna studie ve světě, já ve své práci podrobněji popisují jednu studii z USA. S obezitou a problémem otěhotnění je dále spojená amenorea a ovariální prostředí. Hlavní částí čtvrté kapitoly je vliv obezity na fertilizaci in vivo. Zde je popsáno několik studií, které se dopodrobna zabývaly tímto tématem, ale každá došla k jinému výsledku. Některé potvrzují, že obezita má vliv na otěhotnění již na úrovni vaječnicků nebo děložního mechanismu, jiné objevily vliv obezity

na kvalitu oocytů, embryí a výsledek IVF a jiné studie tato tvrzení vyvracejí. Další studie se rozebírá vliv BMI a věku na výsledek IVF a to počet klinických těhotenství a narozených dětí. V některých studiích byly pozorovány i průběhy těhotenství (vrozené vývojové vady, spontánní potraty a jiné problémy spojovány s obezitou). V poslední kapitole řeším léčbu neplodnosti, která je způsobena obezitou a nejen tou. Je zde podrobněji rozepsán dynamicky se rozvíjející medicínský obor asistovaná reprodukce, který každým rokem musí využít stále více neplodných párů.

1. REPRODUKČNÍ SYSTÉM ŽENY

Reprodukční systém ženy produkuje pohlavní buňky, vytváří a vylučuje pohlavní hormony, umožňuje pohlavní spojení a zajišťuje vývoj nového jedince. (1)

Z biologického hlediska zajišťuje reprodukční soustava pohlavní rozmnožování, tj. splynutí vajíčka se spermii za vzniku zygoty. Zygota je základem nového jedince s již plným počtem 46 chromozomů obsahující veškerou dědičnou informaci jedince jak od matky, tak od otce. Zygota podléhá dalšímu vývoji, tzv. rýhování. (2; 3)

Pohlavní systém ženy se sestává ze zevních pohlavních orgánů a vnitřních pohlavních orgánů.

1.1 Zevní pohlavní orgány (*organa genitalia externa*)

Mezi zevní pohlavní orgány ženy (Obrázek 1) patří stydký pahorek, velké a malé pysky, topořivá tělesa, vestibulární žlázy, panenská blána a hráz. (4)

Stydký pahorek (*mons pubis, mons Veneris*) starším českým označením hrma je vyklenutí nad dolní částí podbřišku a před stydkou sponou. Mons pubis je tvořena tukovou vrstvou krytou kůží, která je u pohlavně vyspělé ženy pokryta ochlupením. Mimo ochlupení se zde nachází mazové a potní žlázy. (2; 5)

Velké stydké pysky (*labia maiora pudendi*) jsou dva ochranné zákruty tukové tkáně lemující po obou stranách poševní předsíň. Na vnitřním povrchu jsou uloženy žlázy. (6)

Malé stydké pysky (*labia minora pudendi*) jsou dva tenké měkké záhyby tkáně, překryté velkými stydkými pysky. Pojivová tkáň tvořící labia minora pudendi obsahuje mazové žlázy vyúsťující na povrch kůže. Sekret tvořený mazovými žlázami má baktericidní účinek. (5; 6)

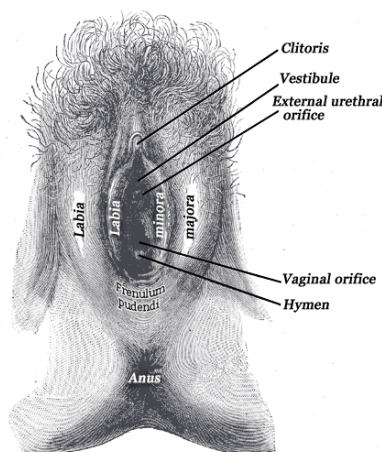
Při pohlavním dráždění **topořivých těles (*corpora cavernosa*)** dochází k městnání krve a tím zduření příslušných orgánů. Mezi corpora cavernosa patří poštvěváček (klitoris). (5)

Poštvěváček (*klitoris*) je malé erektilní tělísko v nejpřednější části labia minora pudendi. Z funkčního hlediska se jedná o eroticky nejcitlivější ženský orgán. Produkuje smegma – bělavý sekret mazových žláz, mající typický zápach. (6)

Vestibulární žlázy (*glandulae vestibulares*) jsou drobné žlázy nacházející se pod sliznicí poševního vchodu. Udržují vlhkost poševního vchodu. (5; 6)

Panenská blána (hymen) je slizniční řasa uzavírající neúplně poševní vchod (ostium vaginae). Při prvním pohlavním styku se její okraje roztrhnou za doprovodu slabého krvácení. (5)

Hráz (perineum) je silná svalnatá část mezi poševním otvorem (ostium vaginae) a análním otvorem (anus). Během porodu se může na hrázi provádět tzv. episiotomie (nástřih hráze), aby nedošlo k protrhnutí a následným komplikacím. (3; 5; 6)



Obrázek 1: Vnější pohlavní orgány ženy (organa genitalia externa).

Obrázek převzat z (7)

1.2 Vnitřní pohlavní orgány (organa genitalia interna)

Mezi vnitřní pohlavní orgány ženy (obrázek 2) řadíme pochvu, dělohu, vaječníky a vejcovody.

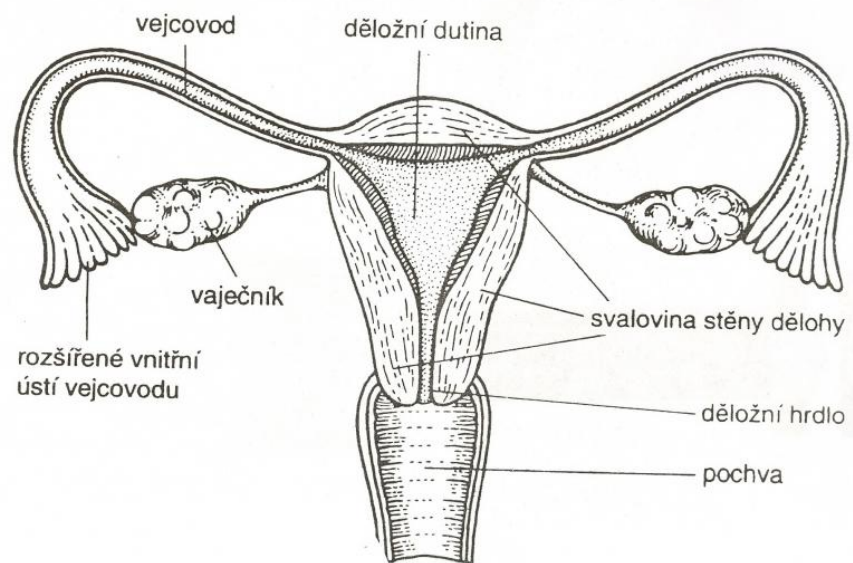
Pochva (vagina, kolpos) je dutý orgán o velikosti cca 10 cm, tvořený svaly a sliznicemi spojující organa genitalia externa s uterou. Vagina je poddajná a roztažitelná, což představuje důležitou roli během porodu pro postup plodu. Má samočisticí funkci. Ve vagině je přirozeně kyselé prostředí díky bakterii *Lactobacillus Doderleini* zkvašující glykogen na kyselinu mléčnou, což způsobuje kyselé pH 4 až 5. (3; 5; 6)

Děloha (utera, metra, hystera) je svalový orgán hruškovitého tvaru vážící okolo 60 g. Je asi 7,5 cm dlouhá, 5,5 cm široká a 2,5 cm silná, situována se mezi močovým měchýřem (vesica urinaria) a konečníkem (rectum). Skládá se ze dna (fundus), těla (corpus) a krčku (cervix). Uvnitř utery je šterbinovitá dutina, spojená v tzv. děložních rozích

s vejcovody. Stěna utery tvoří tři vrstvy: perimetrium, myometrium a endometrium. (4; 5; 6; 8)

Vaječníky (ovaria) párové ženské pohlavní žlázy o velikosti švestky, ležící na bočních stěnách pánevní dutiny. Ke stěnám pánve jsou ovaria připevněny řasou pobřišnice. Do období puberty je povrch ovarí hladký, později je jeho povrch zbrzděn drobnými jizvičkami po uvolněných vajíčkách. Ovaria se skládají z kůry (cortex) a dřeně (medulla). V kůře jsou při narození uložena nezralá vajíčka (folikuly), k jejichž postupnému dozrávání dochází až v pubertě vlivem hormonů - vysoké produkce hormonů adenohipofýzy FSH a LH. Změnám, které v dospělosti vedou k opakovanému tvoření vajíček s plně funkčními obaly, říkáme ovulační cyklus. (4; 5)

Vejcovody (tubae uterinae) jsou trubice dlouhé asi 10 cm, volně zavěšené na boční stěně pánve. Zevní ústí tubae uterinae se otevírá do utery. Transport ovaria vejcovodem je možné díky rytmicky se stahující hladké svaloviny ve stěně. Pokud spermie doputují do vejcovodu, může dojít k oplození ovaria a jeho následné dělení. (4; 5)



Obrázek 2: Vnitřní pohlavní orgány ženy (organa genitalia interna).

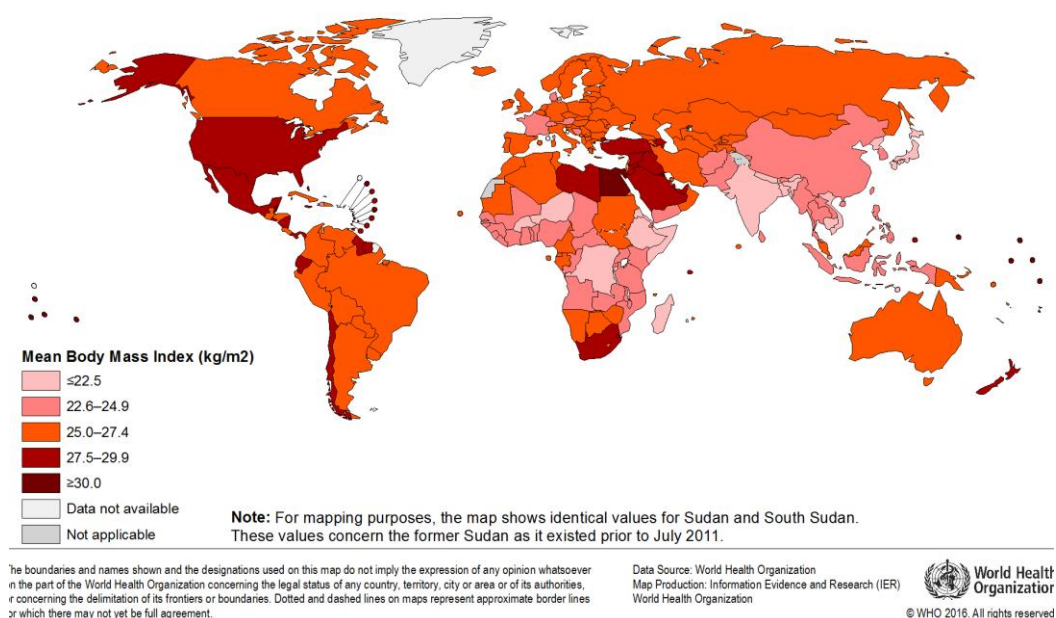
Obrázek převzat z (9)

2. OBEZITA

Nadváha a obezita jsou v dnešní době jedním z největších celosvětových problémů a každým rokem rapidně stoupá počet postižených. WHO (= World Health Organization) považuje obezitu za pandemii 21. století.

Celosvětový výskyt obezity se od roku 1980 až do roku 2008 téměř zdvojnásobil. Podle dostupných informací celosvětové zdravotnické organizace trpí zhruba 50% mužů a žen nadváhou, poté 23% žen (Obrázek 3) a 20% mužů jsou obézní. Ve výskytu obezity se Česká republika (Obrázek 4) řadí na přední příčky v Evropě i ve světě. (10)

Obézní lidé jsou často diskriminováni a těžce se zařazují do společnosti. (11)



Obrázek 3: Výskyt obezity u žen (18+ let) ve světě v roce 2014.

Obrázek převzat z (10)

2.1 Definice obezity

Jedná se o chronické onemocnění způsobené abnormálním či nadměrným hromaděním tuku postihující dospělé, děti i seniory. Nadváha posléze obezita je častým důsledkem špatné

výživy. Z toho vyplývá, že člověk ve své potravě přijímá více energie než je schopen vydat a nadbytek této energie se ukládá v podobě tuku. (12)

Toto onemocnění je spojeno s mnoha zdravotními problémy a riziky. Uvádí se, že zdravotní rizika u obezity jsou dvakrát vyšší než rizika spojená s kouřením. (11)

Na rozvoji obezity se často podílí genetická predispozice (ze 40 – 60%). Dalšími tzv. rizikovými faktory je stres, kouření, používání některých léčiv, změna v zaměstnání, jídelníčku, stravovacích návyků či pohybových aktivit, psychické onemocnění, dlouhodobé onemocnění nebo úraz. (11)

Míra obezity se nejčastěji udává pomocí indexu tělesné hmotnosti.

Index tělesné hmotnosti označován jako BMI je zkratka pocházející z anglického body mass index. BMI je jednoduchý index váhy pro výšku, používající ke klasifikaci nadváhy a obezity. Index tělesné hmotnosti umožňuje statické porovnání tělesné hmotnosti lidí s odlišnou výškou. (12)

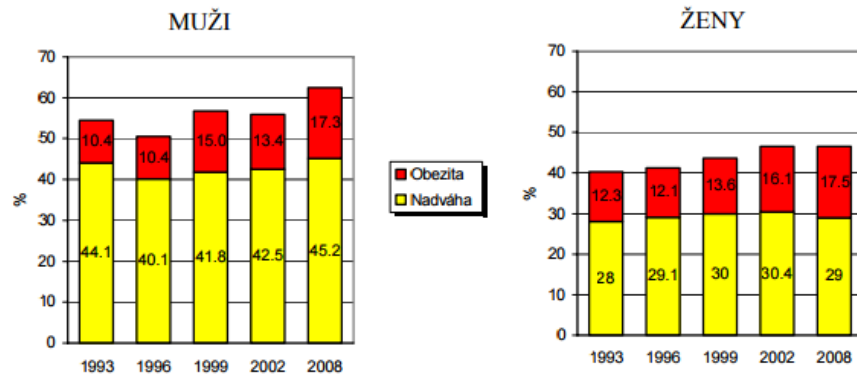
Výpočet BMI je definováno jako hmotnost člověka v kilogramech, dělené druhou mocninou jeho výšky v metrech. (12)

$$BMI = \frac{\text{hmotnost [kg]}}{(\text{výška [m]})^2}$$

Např.: Žena měřící 170 cm, vážící 60 kg bude mít BMI :

$$BMI = \frac{60}{(1,70)^2} = \mathbf{20,76}$$

Index tělesné hmotnosti sestavil belgický matematik a statik Adolphe Quetelet. BMI je někdy též označován jako Queteletův index. V poslední době je BMI považován za zastaralý a nedostatečný ukazatel. Dnes se pro vědecké účely využívá metoda dle Matiegky. (podrobněji v kapitole 3.2). (13; 14)



Obrázek 4: Podíl osob (15+let) s nadváhou (BMI 25 – 29,9) a obezitou (BMI nad 30) v ČR v letech 1993 – 2008. Obrázek převzat z (15)

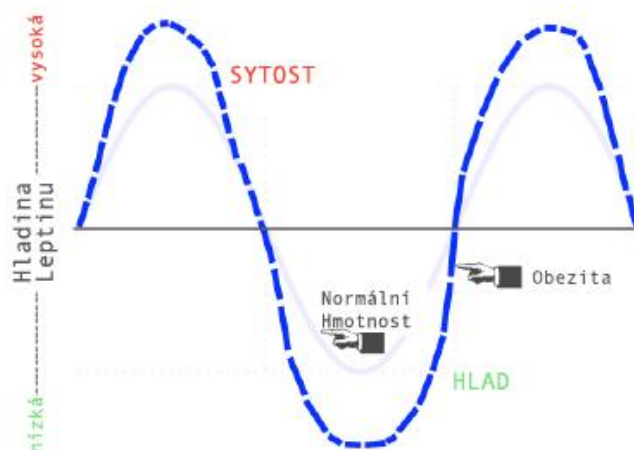
2.2 Tuková tkáň a hormonální sekrece

Moderní medicína dnešní doby pohlíží a uznává tukovou tkáň jako aktivní sekreční orgán. S ohledem na množství tukové tkáně se tedy jedná o důležitý endokrinní orgán. Buňky tukové tkáně se nazývají adipocyty. Adipocyty produkují peptidové hormony označované adipokyny. Jejich úlohou je zasahování do energetického metabolismu a ovlivňují tak regulaci tělesné hmotnosti, podporují činnost inzulínu, podílí se na růstu tukové tkáně a příjmu glukózy. Dále mají imunitní funkci a ovlivňují průběh zánětlivých procesů. Mezi nejvýznamnější hormony produkované tukovou tkání řadíme leptin, adiponektin a rezistin. Kromě podílení se tukové tkáně na sekreci hormonů ovlivňuje také hormony secernované jinými endokrinními orgány. (16; 17)

2.2.1 Leptin

U obezity svou roli hraje leptin tvořený v adipocytech bílé tukové tkáně. Leptin je proteinový hormon skládající se 167 aminokyselin regulující příjem, výdej energie (včetně chuti k jídlu) i metabolismus. Díky tomuto hormonu máme pocit sytosti (vysoká hladina leptinu) nebo naopak hladu (nízká hladina) (Obrázek č. 5). Nízká hladina leptinu vede k hladu a touze po jídle a to stimulací receptorů hypothalamu. Navázání leptinu na receptory hypothalamu podporuje uvolnění hormonů, jež potlačují chuť k jídlu. (17; 18; 19)

Pokud je hladina leptinu pravidelně zvyšována, mozek ztrácí senzitivitu a reaguje na leptin pouze omezeně. U obézních lidí tvoří tuková tkáň vysoké dávky leptinu, ale v tomto případě mozek na něj už nedokáže reagovat a nastává tzv. leptinová rezistence. (18; 19)



Obrázek 5: Graf hladiny leptinu u člověka.

Obrázek převzat z (18)

2.2.2 Adiponektin

Adiponektin je proteinový hormon tvořen o 244 aminokyselinách produkovaný adipocyty tukové tkáně. Jeho hladina v krvi je mnohokrát vyšší než leptinu. Funkcí tohoto hormonu je především ovlivnění metabolismu sacharidů i lipidů a zvyšuje citlivost tkání k inzulinu. Díky účinku adiponektinu se zvyšuje transport a utilizace glukózy a volných mastných kyselin ve svalových, jaterních a tukových buňkách. Adiponektin působí pozitivně proti rozvoji aterosklerózy. (16; 17)

2.2.3 Rezistin

I rezistin patří mezi proteinové hormony tvořené adipocyty v tukové tkáni a buňkami imunitního systému, jehož exprese je regulována hlavně cytokiny IL-6 a TNF α . V dnešní době není stále jasná jeho souvislost s obezitou. Po testech na zvířatech bylo prokázáno, že jeho podání snižuje inzulinovou senzitivitu a glukózovou toleranci. S velkou pravděpodobností se zvýšená hladina rezistinu podílí na rozvoji inzulinové tolerance. (16; 17)

2.3 Klasifikace obezity podle BMI

Obezita je obecně definována indexem tělesné hmotnosti vyšším než 30 kg/m^2 . U nadváhy se jedná o hodnotu BMI v rozmezí 25 až 30 kg/m^2 (Tabulka 1). Nadváha je častější u mužů než u žen, u obezity je tomu naopak. Index tělesné hmotnosti nemusí však odpovídat stejným stupněm tučnosti populace v různých zemích či kontinentech. (10)

Kvůli rostoucím diskuzím ohledně interpretace BMI stupně odlišnosti v populaci se v červenci roku 2002 v Singapuru konala odborná konzultace o indexu tělesné hmotnosti v asijské populaci. Odborníci z WHO došli k závěru, že hodnota BMI pro nadváhu a obezitu v asijské populaci je nižší, než hodnoty vydané WHO. (10)

Tabulka 1: Mezinárodní klasifikace u dospělého člověka podle BMI (10)

Klasifikace	BMI (kg/m^2)	
	Základní cut-off hodnoty	Dodatečné cut-off hodnoty
Podváha	< 18,50	< 18,50
Těžká podváha	< 16,00	< 16,00
Střední podváha	16,00 – 16,99	16,00 – 16,99
Lehká podváha	17,00 – 18,49	17,00 – 18,49
Normální váha	18,50 - 24,99	18,50 – 22,99
		23,00 – 24,99
Nadváha	$\geq 25,00$	$\geq 25,00$
Pre-obezita	25,00 – 29,99	25,00 – 27,49
		27,50 – 29,99
Obezita	≥ 30	≥ 30
Obezita 1. stupně	30,00 – 34,99	30,00 – 32,49
		32,50 – 34,99
Obezita 2. stupně	35,00 – 39,99	35,00 – 37,49
		37,50 – 39,99
Obezita 3. stupně	≥ 40	≥ 40

2.4 Následky nadváhy a obezity

Obezita zkracuje délku života. S nárůstem BMI v roce 2004 bylo spojováno téměř 2,8 miliónů úmrtí. Při nárůstu BMI s kombinací snížené fyzické aktivity se počet úmrtí zvýšil na neuvěřitelných 6 miliónů, což překonalo i mortalitu spojenou s užíváním tabákových výrobků. Následky nadváhy a obezity můžeme rozdělit na fyzické, anesteziologicko-chirurgické, sociální, kardiometabolické, endokrinní a psychologické (Tabulka 2). (11)

2.4.1 Fyzické následky

Mezi fyzické následky řadíme únavu, zkrácení dechu, bolesti zad, křečové žíly, otoky, svrbění kůže nebo stresová inkontinence. (20)

2.4.2 Anesteziologicko-chirurgické následky

Obezita i nadváha může způsobit řadu komplikací při menších a větších operativních zákrocích. Dochází k zhoršenému hojení a hnisání ran, trombóze či spánkové apnoe. Spánková apnoe neboli SAS je spánkový apnoický syndrom. Jde o poruchu spánku, při kterém se objevují přestávky s přerušením dechu, způsobující snížené okysličení krve. (20)

2.4.3 Sociální následky

Lidé trpící obezitou či nadváhou jsou společností velmi často odsuzováni a diskriminováni. Tito lidé jsou izolováni od okolí. Do jisté míry to je zapříčiněno nezaměstnaností a rodinnými problémy. (11)

2.4.4 Kardiometabolické následky

Přítomnost obezity výrazně zvyšuje kardiometabolická onemocnění. Mezi tyto onemocnění zahrnujeme rozvoj DM (= diabetes mellitus) 2. typu, hypertenze, dyslipidémie, steatózy jater, hyperkoagulace, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody. (20)

Většina těchto zdravotních rizik jako infarkt myokardu, hypertenze či cévní mozková příhoda jsou jedním z častých případů v České republice, často končící bohužel i úmrtím. (21)

2.4.5 Endokrinní následky

U pacientů je zvýšená pravděpodobnost výskytu karcinomů prsů, dělohy nebo prostaty. Obezita a nadváha způsobují infertilitu neboli neplodnost. (20)

2.4.6 Psychologické následky

Mezi psychologické následky patří lehčí až těžké deprese a podceňování. Pacienti jsou introvertnější a zranitelnější vůči okolí. (20)

Tabulka 2: Shrnutí následků nadváhy a obezity (20)

<i>Druh následku obezity</i>	<i>Projevy následků obezity</i>
Fyzické	Únava, zkrácení dechu, bolesti zad, křečové žíly, otoky, svrbění, stresová inkontinence
Anesteziologicko-chirurgické	Spánková apnoe, horší hojení ran, hnisání ran, trombóza
Sociální	Izolace, nezaměstnanost, rodinné problémy, diskriminace
Kardiometabolické	DM 2.typu, hypertenze, dyslipidémie, steatóza jater, infarkt myokardu, hyperkoagulace, cévní mozková příhoda
Endokrinní	Infertilita, karcinogeny dělohy, prsů, prostaty
Psychologické	Deprese, sebepodceňování, introvertnost

3. MĚŘENÍ OBEZITY PRO VĚDECKÉ ÚČELY

Znalost podílu tuku a svalové hmoty je nutná k úpravě tělesné hmotnosti ať už se jedná o snižování množství tuku, zvyšování svalové hmoty či ke kompenzaci svalových dysbalancí. (22)

Nejjednodušším ovšem pouze orientačním zhodnocením váhy je výpočet BMI. Tento výpočet nehodnotí podíl svalové a tukové hmoty, hodnotí pouze celkovou tělesnou hmotnost. Ukazatel BMI může mít zkreslené a nepravdivé hodnoty. Například u aktivních sportovců mající vysoký podíl svalové hmoty může být dle toho výpočtu definována obezita z důvodu vyššího podílu svalové hmoty nikoli tukové. (14)

3.1 Množství tuku v těle

Nejvhodnějším způsobem hodnocení nadváhy a obezity je zjišťování podílu tuku a svalové hmoty v lidském těle. (Podrobněji v kapitole 2.1). (11; 12)

V dřívější době se ke stanovení tukové tkáně v těle používalo tzv. kaliperace. Jednalo se o klasickou metodu založenou na měření tloušťky kožních řas pomocí kaliperu (Obrázek 6) na stanovených částech těla. Tato metoda byla poměrně zdoluhavá a často se zkreslenými výsledky. (14)



Obrázek 6: Kaliperační kleště pro měření tělesného tuku.

Obrázek převzat z (23)

Jednou z metod určující složení těla u nás je metoda podle Matiegky. Nejprve se zjistí výška a váha jedince. Dále se změří šířkové a obvodové míry, kaliperem se zjistí tuková

složka a poté se výpočtem pomocí vzorečků dopočítají jednotlivé složky: kosterní, svalová, tuková a zbytek. Tato metoda však není tak přesná jako metoda bioelektrická impedance (BIA). (24)

BIA využívá moderních metod s exaktními výsledky. Aby tyto výsledky měření nebyly zkreslené, je vždy nutno dodržovat několik zásad. (14; 22)

3.1.1 Zásady před měřením tělesného složení

Řadíme sem tři základní pravidla, která by měl pacient před měřením dodržet, aby nedošlo ke zkreslení výsledků. Tyto pravidla jsou:

1. Žádné pití a jídlo 4 až 5 hodin před měřením.
2. 12 hodin bez fyzické námahy před měřením.
3. Žádný alkohol a kofein 24 hodin před měřením. (14)

Pokud dochází k opakovanému měření po nějaké době, doporučuje se provádět měření ve stejnou denní dobu (např.: ráno nalačno) pro lepší porovnání výsledků. Hladina tekutin v těle a složení těla se mění před menstruací, během menstruace, při selhávání ledvin, při používání některých léků především diuretik a dalších stavech, kdy dochází k zadržování nebo naopak ztrátě vody. Měření se nedoporučuje ženám v časných fázích těhotenství nebo pro osoby s elektrickými implantáty. (14)

3.1.2 Bioelektrická impedance

Bioelektrická impedance zkráceně BIA je metoda založená na měření odporu těla vůči elektrickému proudu, kdy odpor nepřímo úměrně závisí na množství tělesné vody. Pomocí této metody je možné změřit množství tělesné vody, tuku, svalové hmoty, rozložení tekutin (tedy svalstva a tuku) na jednotlivých segmentech těla (jednotlivé končetiny, trup) a jiné.

(3; 22)

Výsledky analýzy:

- Vnitrobuněčná voda, mimobuněčná voda, proteiny, kostní/nekostní minerály, tuková hmota, svalová hmota, beztuková hmota
- BMI, procentuální podíl tělesného tuku, poměr pasu k bokům (WHR)
- Svalová i tuková hmota v jednotlivých tělesných segmentech
- Edém, edém v jednotlivých tělesných částech
- Útrobní tuk
- Nutriční diagnóza (proteiny, minerály, tuk, edém)
- Zdravotní diagnóza, tělesná vyváženost
- Cílová hmotnost, stav tělesné zdatnosti, stupeň obezity, hodnota bazálního metabolismu (BMR), tuková a svalová kontrola (22)

Časová náročnost měření je zhruba 10 minut, liší se dle výběru přístroje. Nejčastěji používanými přístroji založených na metodě BIA jsou InBody nebo Bodystat. (22; 25; 26)

4. VLIV OBEZITY NA ŽENSKOU REPRODUKCI

Obezita a nadváha se stávají jedním z největších medicínských problémů současné doby a má obrovský dopad na ženskou reprodukci. Způsobuje též závažné komplikace a zhoršuje prognózu v těhotenství. Obezita se stále posouvá do nižších věkových kategorií, naopak mateřství se odkládá do vyššího věku okolo třiceti let. Obezita je v dnešní době často spojována s poruchami reprodukce. Některé ženy se stávají obézními v průběhu těhotenství a mnoho žen je již obézních před otěhotněním. Při léčbě neplodnosti u obézních žen se doporučuje nejdříve snížení tělesné hmotnosti. (27; 28; 29)

V roce 1997 byla provedena rozsáhlá studie u přibližně 6000 žen, která ukázala, že obezita v dětství a pubertě zvyšuje riziko spojené s menstruačními problémy v dospělosti. Jiné průřezové studie ukázaly vztah rostoucího BMI s riziky ovulační neplodnosti. Existují i významné údaje naznačující spojení obezity se zvýšeným počtem spontánních potratů. Při zkoumání početné skupiny žen byla prokázána klesající šance na početí s vyšším množstvím tuku v těle. Tělesné tuky mají negativní vliv na ženskou plodnost. (28; 30)

Vzhledem k rostoucí světové epidemii obezity se neustále provádějí výzkumy s cílem vyhodnotit, zda zkoumané problémy spojené s obezitou mají paralelní nárůst související s nepříznivými účinky na plodnost žen. Výzkumy z velké části probíhají v USA. (28; 30)

4.1 Syndrom polycystických ovarií (PCOS)

Syndrom polycystických ovarií je jednou z nejčastějších příčin neplodnosti žen. Toto onemocnění postihuje 4 - 7% žen po celém světě. Zvyšující se výskyt PCOS u mladých žen v reprodukčním věku částečně závisí s nárůstem obezity. (31)

Typická morfologie polycystických vaječnicků byla charakterizována před více než 150 lety. Souvislost mezi polycystickými vaječnickými a klinickými symptomy amenorey (vynechání menstruace), hirsutismu (nadměrné ochlupení u žen) a infertility byla popsána poprvé teprve až v roce 1935 profesory Steinem a Leventhalem. (3; 32)

4.1.2 Co je PCOS

Jedná se o metabolickou poruchu, často způsobující hormonální nerovnováhu doprovázenou mnoha symptomy jako je nepravidelná menstruace, ztráta menstruace, anovulace, neplodnost, akné, zvýšené ochlupení, vypadávání vlasů, insulinová rezistence posléze diabetes mellitus 2. typu, hypertenze, zvýšená hladina LH v séru, hyperandrogenismus, únava a změny nálad. Tyto symptomy jsou individuální a u každé ženy se mohou lišit. (33; 34)

PCOS častěji postihuje obézní ženy nebo ženy, jejichž matka či sestra mají právě tuto diagnózu. (34)

Během setkání odborníků NIH v Marylandu v roce 2003 se rozběhla diskuze, kde došlo ke stanovení nových tzv. Rotterdamských kritérií pro onemocnění PCOS, které se využívají dodnes (Obrázek 7). Tato kritéria jsou důležitým krokem ke standardizaci diagnózy. (34; 35)

PCOS dle Rotterdamských kritérií je definován přítomností minimálně dvou ze tří konkrétních kritérií:

- Ultrazvukový průkaz polycystických ovárií (Obrázek 8). Sonografické vyšetření musí být provedeno lékařem ve folikulární fázi menstruačního cyklu. Polycystická ovária jsou definována přítomností minimálně 12 drobných folikulů o velikosti 2-8 mm, přesahující objem alespoň 10 ml. Typ tohoto vyšetření není spolehlivý u žen užívající dlouhodobě hormonální antikoncepci.
- Chronické anovulační cykly či oligoovulace. Což znamená úplně chybějící ovulace nebo málo častá ovulace.
- Hyperandrogenismus nebo-li nadbytek mužských pohlavních hormonů. (testosteron, androstendion, dehydroepiandrosteronsulfát) (35; 36)

Tab. – Srovnání používaných diagnostických kritérií PCOS	
ESHRE	NIH
oligo-anovulace	chronická anovulace
<i>a/nebo</i>	<i>a</i>
hyperandrogenismus nebo hyperandrogenémie	hyperandrogenismus nebo hyperandrogenémie
<i>a/nebo</i>	
polycystická ovaria*	
*ovaria s 12 a více folikuly v průměru 2–9 mm a/nebo objem ovarí nad 10 cm ³	
NIH – National Institute of Health, ESHRE – Evropská společnost pro lidskou reprodukci a embryologii	

Obrázek 7: Srovnání používaných diagnostických kritérií PCOS dle NIH a ESHRE.

Obrázek převzat z (32)

4.1.3 Diagnostika PCOS

Pro stanovení diagnózy je důležité, aby byla vyloučena jiná onemocnění s podobnými klinickými příznaky jako PCOS. Mezi tato onemocnění řadíme např.: Cushingův syndrom, androgen sekretující nádory, NCAH (pozdní forma kortikální adrenální hyperplazie), dysfunkce štítné žlázy, hypogonadotropní hypogonadismus (nedostatečná hladina LH a FSH). PCOS je diagnóza syndromologická a zahrnuje tedy široké spektrum pacientek s různými genotypickými projevy onemocnění. (3; 32; 37)

Pro konečné stanovení diagnózy PCOS neexistuje žádný specifický test. Lékař dle příznaků a symptomů provádí další vyšetření, aby mohl vyloučit jiné onemocnění či poruchy. Během tohoto procesu lékař diskutuje s pacientkou její zdravotní historii včetně menstruace, změny hmotnosti a jiné. Lékař provede několik zkoušek a vyšetření. Mezi ně řadíme klasické běžné vyšetření, kde lékař zjišťuje tělesnou hmotnost, výšku a krevní tlak pacientky. Dále se provádí krevní testy a ultrazvukové vyšetření a vyšetřením pánve. (34; 38; 39)



Obrázek 8: Polycystická ovaria. Na pravém i levém ovariu jsou délka, šířka a plocha zvětšeny. Počet folikulů o rozměrech 2-5 mm je vyšší než 12 převážně s periferním rozmístěním.

Obrázek převzat z (32)

4.1.4 Pozdní důsledky PCOS

V posledních letech bylo zjištěno, že PCOS může být doprovázen nejen gynekologicko-endokrinními poruchami, ale také tzv. pozdními důsledky jako ICHS (ischemická choroba srdeční) a diabetes mellitus 2. typu. (32; 40)

Inzulinová rezistence - první upozornění na hyperinzulinémii u pacientek s PCOS bylo v roce 1980. Byl zjištěn nárůst imunoreaktivního inzulínu u obézních žen s PCOS ve srovnání s obézními ženami bez PCOS. Hyperinzulinémie u žen s PCOS byla poprvé popsána v 80. letech 20. století. (41)

Inzulinová rezistence je kombinací důsledku inzulínové rezistence, vyšší sekrece inzulínu a defektní clearance inzulínu v játrech. Vzájemné souvislosti inzulínové rezistence s PCOS jsou velmi často zastřeny přítomností obezity. Přítomnost obezity se popisuje až u 20 - 80% pacientek s PCOS. Inzulínová rezistence se nevyskytuje u všech pacientek. Inzulínová senzitivita je u pacientek s PCOS nižší o 35 - 40 % než u zdravých žen. Podle průzkumů zde hraje částečnou roli i genetická predispozice. Pro podmínění inzulínové rezistence svědčí fakt, že porušená glukózová tolerance a DM 2. typu se vyskytuje častěji u přímých příbuzných pacientek s PCOS než u rodinných příslušníků kontrolních zdravých žen. Neopomenutelnou roli zde hrají i etnické vlivy. U amerických a jihoasijských žen s PCOS byla prokázána porucha glukózové tolerance zhruba u 30 % žen a diabetes mellitus

2. typu u cirká 10% žen s PCOS. U žen v Evropě je podle studií výskyt poruchy glukóзовé tolerance a diabetu 2. typu nižší u žen s PCOS. Publikuje se, že asi 1 % pro DM 2. typu a 10 - 15 % pro poruchu glukóзовé tolerance. (32; 40; 41; 42; 43)

U asi 90 % žen s PCOS, které mají poruchu glukóзовé tolerance a diabetes mellitus 2. typu se vyskytují lipidové abnormality. Mezi ně řadíme dyslipidémii, která se vyznačuje sníženou hladinou HDL-cholesterolu, zvýšenou hladinou LDL-cholesterolu a TAG (= triacylglyceroly). Tyto abnormality se vyskytují u žen obézních i štíhlých s PCOS. (44)

4.1.5 Léčba PCOS

U obézních žen je prvním krokem snížení tělesné hmotnosti a změna životního stylu. Doporučuje se minimální redukce hmotnosti o zhruba 10 %, což vede k obnovení menstruačního cyklu a snížení hladiny androgenů. Rychlejším způsobem je žaludeční bandáž. Nebylo prokázáno, že redukce hmotnosti u žen s PCOS by byla nějak složitější než u zdravých obézních žen. K rychlému dosažení redukce hmotnosti u žen s PCOS není potřeba zvláštních diet. Používají se nízkokalorické režimy, které se využívají i u ostatních typů obezit. V zahraničí mají některá gynekologicko-porodnická zařízení pro infertilní ženy s PCOS speciálně sestavené týmy. Ty se skládají z gynekologů, endokrinologů, porodníků, zdravotních sester, nutričních specialistů a psychologů. Tyto týmy mají za úkol pomoci pacientkám s redukcí tělesné hmotnosti pomocí fyzických aktivit a celkovou úpravou životního stylu, psychickou podporou či dokonce s odvykáním kouření. Tento speciální program trvá nejméně půl roku a předchází léčbě sterility medikamenty či postupům asistované reprodukce k dosažení oplodnění. U nás se zatím takto specializovaná komplexní pracoviště nenachází. (32; 45)

Léčba PCOS je zdlouhavá a poměrně složitá. Po redukcii hmotnosti a úpravě jídelníčku obézních žen je nutné začít s léčbou hyperinsulinémie pomocí medikamentů nejčastěji metforminem nebo thiazolidindiony. Léčby anovulačních cyklů a sterility docílíme pomocí medikamentózní léčbě klomifencitrátu. Pokud nepomůže ani klomifencitrát je nutné využít metody asistované reprodukce nebo speciální laparoskopickou operaci vaječnicků navozující ovulační cykly. Léčba hirsutismu a akné je nejčastěji podpořeno užíváním hormonální antikoncepce, která má antiandrogenní účinky. Léčba je zdlouhavá a proto se využívá

i mechanické odstraňování chloupků. Léčba je celkem finančně náročná. Většinu medikamentů pojišťovny neproplácí. (36; 46)

4.2 Obezita a ovulace

Selhání ovulace je nejčastější příčinou neplodnosti zhruba až u 40 % žen. Normální ovulační cyklus je velmi složitý proces. Jen nepatrná odchylka může celý cyklus narušit a tím zabránit zmiňované ovulaci a nelze otěhotnět. U mnoha žen je právě obezita sdružená s poruchou ovulace. (47)

4.2.1 Co je ovulace

Ovulace je proces u žen, kdy dochází k uvolnění zralého Graafova folikulu ve vaječníku do vejcovodu. V něm je vajíčko asi 24 hodin schopno oplodnění. Obvykle se uvolňuje jedno vajíčko vzácněji více, příkladem jsou potom třeba dvojvaječná dvojčata. Ovulace je řízena hormony hypofýzy zvanými gonadotropiny a nastává zhruba v polovině menstruačního cyklu. Někdy může být doprovázena mírnou bolestí nebo slabým krvácením. Okolo 12% žen ve spojených státech má problém s otěhotněním, které je způsobeno právě chronickou anovulací. (3; 48)

Pro zjištění ovulace a tím zvýšenou šanci otěhotnět se doporučuje sledovat bazální teplotu, která je během ovulace vyšší, měření hladiny LH, sledování folikulu pomocí ultrazvuku nebo sledování děložního čípku. Vše toto provádí gynekolog. V dnešní době je možné zakoupit si komerční testy na zjištění ovulace pomocí moči. (3; 47)

Hormonální antikoncepce tzv. kontraceptiva jsou založená na principu uvolňování malých dávek ženských pohlavních hormonů, které tlumí ovulaci a zabraňují tak otěhotnění. Hormonální antikoncepce se využívá i pro její jiné kladné účinky jako pravidelnost cyklů či menší menstruační obtíže. (3)

4.2.2 Anovulace

Poruchu ovulace nazýváme anovulace, která zapříčiňuje 30–40 % případů neplodnosti. Anovulační cyklus nastává, pokud u ženy dojde k nepřítomnosti ovulace a nedojde tedy k uvolnění vajíčka. Mnoho žen zažije příležitostní anovulaci a nemusí o tom ani vědět. U některých žen dochází k chronické anovulaci. (49; 50)

U zdravé ženy je pravidelný cyklus udržován pomocí progesteronu, který je stimulován uvolněním vajíčka. Při anovulaci je nedostatečná hladina progesteronu, protože nedošlo k ovulaci a uvolnění vajíčka. Nedostatečná hladina progesteronu může vést ke krvácení. (49; 50)

Obezita může ovlivnit ovulaci a tím i pravděpodobnost otěhotnění. Byla provedena prospektivní studie u žen, kde byl hodnocen program na snížení tělesné hmotnosti, který určil, zda by mohl pomoci ženám s nadváhou či obezitou s anovulací k navození ovulace a pomoci tak při dosažení otěhotnění bez lékařských zákroků. Pro zařazení do programu musely ženy splnit několik podmínek - snaha otěhotnět déle než 2 roky bez úspěchu, BMI odpovídající pro nadváhu a obezitu, pacientky mimo konvenční léčbu minimálně 6 měsíců a časovou flexibilitu žen. Ty ženy, které program nedokončily, byly považovány za srovnávací skupinu. Program žen s nadváhou dokončilo 13 žen, z nichž každá v průměru snížila svoji tělesnou hmotnost o 6,3 kg. Z toho se u 12 ze 13 subjektů obnovila ovulace a 11 žen otěhotnělo. Přirozeně počalo však jen 5 žen. (49; 50)

Došlo k výraznému snížení hladin inzulinu a testosteronu, naopak došlo ke zvýšení hladiny SHBG (=globulin vážící pohlavní hormony). Žádná z těchto změn nedošlo ve srovnávací skupině. Z toho vyplývá, že po snížení tělesné hmotnosti dochází ke znovu ovulaci, zlepšení ovulace a tím i vyšší šance otěhotnění a dochází i ke zlepšení endokrinních parametrů. (3; 49)

Tato prospektivní studie byla provedena i u obézních žen. Princip této studie byl stejný, jen vzorek testovaných žen byl větší. Všechny kritéria splnilo 120 žen, z toho 87 žen souhlasilo, že se zúčastní studie a 67 dokončilo šesti měsíční program. Ženy, které program nedokončily, byly opět zařazeny do srovnávací skupiny. Program tedy podstoupilo 67 obézních žen s anovulačními problémy. Ženy ve studii ztratily průměrně 10,2 kg/m² tělesné hmotnosti. U 60 žen byla obnovena ovulace, kdy 52 žen dosáhlo těhotenství. Z toho 18 žen otěhotnělo spontánně a zbytek pomocí asistované reprodukce. Z 52 těhotných žen se 45 ženám narodilo živé a zdravé dítě. U ostatních 7 žen (cca 18%) v programu došlo k samovolnému potratu. Oproti tomu došlo k samovolnému potratu zhruba u 75 % stejných žen před začátkem této studie. K žádné z těchto změn nedošlo u srovnávací skupiny. Díky

tomuto programu došlo k značné úspoře peněz. Před zahájením programu mělo 67 žen léčbu v celkové výši 550 000 amerických dolarů (cca 13 750 000 Kč), kdy se díky léčbě narodily pouze dvě děti, což odpovídá za jedno narozené dítě 275 000 amerických dolarů (cca 6 875 000 Kč). Po ukončení programu mělo 67 stejných žen léčbu ve výši 210 000 amerických dolarů (cca 5 250 000 Kč), kdy se narodilo 45 dětí. To odpovídá 4 600 amerických dolarů (cca 115 000) na jedno narozené dítě. Z této studie zaměřené na speciální program pro ženy s nadváhou nebo obezitou vyplývá, že první možnost pro tyto ženy je snížení tělesné hmotnosti. Tím dosáhnout obnovení ovulace a vyšší šance otěhotnět, jak přirozeně tak pomocí asistované reprodukce a předejít tak i problémům spojené během těhotenství či u porodu. (50)

Problémem anovulace a poruchy menstruačního cyklu u žen spojené s obezitou se zabývá mnoho studií a odborných prací (51; 52; 53).

4.3 Amenorea a obezita

Jednou z možných příčin amenorey může být obezita nebo naopak mentální anorexie. Amenorea je častěji způsobená velkou ztrátou tělesné hmotnosti, proto jsou touto poruchou často postiženy baletky nebo modelky. (18)

4.3.1 Co je amenorea

Tímto pojmem se označuje vynechání menstruačního krvácení u ženy v období pohlavní zralosti s plodností mimo těhotenství. Primární amenorea je označen stav, kdy se nedostaví první menstruace u dívek do 15 let. Primární amenorea je velmi vzácná a ve Spojených státech je prevalence nižší než 0,1 %. (18)

Jako sekundární amenoreu označujeme vymizení krvácení u žen alespoň 6 měsíců, které dříve normálně menstruovaly. V USA sekundární amenorea postihuje okolo 4 % žen. Amenorea je způsobená onemocněním pohlavních orgánů, choroby hypotalamu či hypofýzy, které svými hormony značně ovlivňují vaječníky a celý menstruační cyklus. Poruchy těchto řídicích oblastí a příčinou amenorey jsou stres, záněty, nádory či změna hmotnosti a to jak mentální anorexie, tak obezita. Amenorea může být důsledkem i dlouhodobého onemocnění jako je PCOS, předčasné selhání vaječnicků nebo hypothyreóza, kdy štítná žláza je neaktivní a může způsobit tumor hypofýzy, který může interferovat s ženskou periodou.

K absenci menstruace může vést i užívání některých léčiv jako antipsychotika, chemoterapie, antidepressiva, léky na krevní tlak nebo léky proti alergiím. (3; 54)

4.3.2 Příznaky, vyšetření a léčba amenorey

Mimo vynechání menstruačního krvácení mohou nastat další příznaky. Mezi ně můžeme zahrnout mléčný výtok bradavek, bolest hlavy, vypadávání vlasů, nadměrné ochlupení v obličeji, akné nebo bolest v pánci. Žena s těmito příznaky by měla co nejdříve vyhledat lékaře. (54)

Vyšetření této poruchy je složité a vyžaduje odbornou lékařskou prohlídku. U sexuálně aktivních žen je třeba při vynechání krvácení uvažovat na prvním místě o těhotenství, období laktace či menopauze. Lékař nejdříve položí pacientce několik otázek ohledně jejích menstruačních cyklů nebo změně tělesné hmotnosti. Dále následuje několik testů (test funkčnosti vaječnicků, hormonální testy) a vyšetření (CT (= počítačová tomografie), ultrazvuk, hysteroskopie= vyšetření dělohy zevnitř. (3; 54)

Pokud vyšetření ukáže, že se jedná o Amenoreu, je několik způsobů, jak obnovit pravidelný cyklus. Úprava stravy, životního stylu a cvičebního plánu mohou stabilizovat měsíční cyklus. Pokud je hlavním problémem emocionální nebo duševní stres doporučuje se psychologická terapie. (54)

Ženy, jejichž menstruace se zastaví z důvodu nedostatečné aktivity štítné žlázy, mohou být léčeny thyroxinem, hormonem štítné žlázy. Pokud žena trpí PCOS z důvodu nadváhy či obezity, nejčastěji je doporučováno snížení tělesné hmotnosti. (54)

Amenorea způsobená předčasným selháním vaječnicků je léčena HRT (= hormonální substituční terapie). Pokud se žena narodí s neúplnými nebo poškozenými vaječnickými, je tato situace řešena především operativně, ale toto řešení nezaručuje normální menstruační cykly. (54)

Pokud se menstruace nevrací, můžeme se jednat o předčasnou menopauzu. Většina žen začíná menopauzu okolo 50. roku života, ale u některých žen začíná již kolem 40 let. Menopauza je do určité míry ovlivněna i genetickými predispozicemi v rodině. Ženy

začínající menopauzu dříve, jsou vystaveny většímu riziku osteoporózy. Při menopauze se doporučuje navštívit lékaře. (54)

4.4 Obezita a ovariální prostředí

U obézních žen dochází ke změně v preovulačním folikulárním prostředí ukazující spojitost mezi obezitou a sníženou schopností otěhotnění. Vlastnosti a kvalita oocytů jsou ovlivněny prostředím, ve kterém dochází k jejich vývinu. Australská univerzita v Adelaide provedla studii, která potvrdila, že u obézních žen tekutina obklopující oocyty obsahuje abnormálně vysoké hladiny tuku a zánětlivých parametrů, mající vliv na vývojový potenciál oocytů. U obézních žen je potřebná delší doba na otěhotnění než u žen s normální tělesnou hmotností. (55; 56)

Studie australské univerzity zahrnovala 96 žen navštěvující soukromé kliniky zabývající se léčbou neplodnosti. Ženy byly rozděleny do tří skupin dle tělesné hmotnosti pomocí standardního parametru BMI na ženy s normální tělesnou hmotností (žen 33; BMI 20 – 24,9 kg/m²), ženy s nadváhou (žen 31; BMI 25 – 29,9 kg/m²) a obézní ženy (žen 32; BMI nad 30 kg/m²). U každé z žen z každé skupiny byla analyzována folikulární tekutina, získaná při odběru oocytů. Byly vyšetřeny hladiny hormonů i metabolitů spolu s genovou expresí v granulóze a nakupených buňkách. (55)

Ve studii bylo prokázáno, že s rostoucí hodnotou BMI narůstaly i hladiny laktátu, inzulínu, triglyceridů, C-reaktivního proteinu a androgenů, což může mít za následek snížené reprodukční výsledky. Naopak hladina globulinu vázající SHBG se s rostoucím BMI snižovala. Při této studii byly zjištěné i malé rozdíly v genech regulující inzulín mezi ženami s normální hmotností a nadváhou. (55)

Obézním ženám trvá otěhotnění mnohem déle, i když mají pravidelné cykly. To může naznačovat nedostatky v ovariálních funkcích, a to steroidogenezi nebo kvality oocytů. V souladu s tímto je známo, že obézní ženy mají zvýšené hladiny cirkulujících steroidů kvůli změnám syntézy hormonů a metabolitů. Bylo dokonce hlášeno, že u obézních žen podstupující asistovanou reprodukci produkují oocyty horší kvality. Na základě toho byl proveden test na laboratorních myších. Obézní myši ovulovaly oocyty se zpožděným vývojem do stádia blastocytů, což vyvolalo embrya s pozměněnými podíly buněčných typů. Objevují

se nové důkazy o tom, že obezita může negativně ovlivnit kvalitu oocytů, čímž přispívá ke snížení plodnosti u obézních žen. Folikulární prostředí vyvíjejícího se vajíčka je tedy klíčem k jeho následné vývojové způsobilosti a normální tvorbě embryí. Leptin byl dříve prokázán jako zvýšený ve folikulární tekutině obézních žen, což naznačuje, že systémové změny spojené s obezitou mohou také ovlivňovat ovariální folikulární prostředí. (55; 56)

4.5 Vliv obezity na výsledky fertilizace in vitro u žen

Obezita má prokazatelně negativní vliv na reprodukční funkci žen. Obezita je velkým problémem pro otěhotnění, ale v poslední době se začíná diskutovat o vlivu obezity na výsledek fertilizace in vitro u žen (IVF). V asistované reprodukci je řada odlišných studií o vlivu obezity na kvalitu a počet oocytů, vývoj embrya a nižší počet implantovaných oocytů. Některé studie prokazují díky klinickému pozorování vliv tělesné hmotnosti na úspěšnosti IVF, tedy že u obézních pacientek je nižší úspěšnost IVF (57; 58; 59; 60). Naopak žádné rozdíly vlivu obezity na úspěšnost IVF nenašli (61; 62; 63; 64). Další studie se zabývaly spontánními potraty po IVF, které byly zvýšeny u obézních žen například (58; 64). (65; 66; 67)

Bohužel dosavadní literatura je nesourodá a není jasné, zda obezita ovlivňuje reprodukci prostřednictvím vaječnicků či děložního mechanismu, pravděpodobně to bude negativní vliv obojího. Obezita negativně ovlivňuje děložní mechanismus díky leptinu. Leptin vyvíjí silný inhibiční účinek buď na spontánní kontrakce, nebo kontrakce vyvolané oxytocinem. Zda obezita ovlivňuje reprodukci prostřednictvím vaječnicků, se zabývá například (96); (97). Vlivem obezity na děložní mechanismus se zabývají dopodrobna též odborné studie (98), (99). Mezi další negativní faktory obezity na fertilizaci in vivo u žen je kvalita oocytů. Dle údajů klinik zabývající se neplodností a při experimentech na zvířecích modelech vyplývá, že obezita má zásadní vliv na kvalitu oocytů, jejich zrání, metabolismus což negativně ovlivňuje jejich další vývoj. Vše je způsobeno nejen reprodukčními hormony, ale také zvýšenou hladinou inzulínu, glukózy nebo volných mastných kyselin. Toto je vše následek obezity. U obézních žen se objevují změny adipokynů (= látky proteinové povahy produkované tukovou tkání). Informace naznačují, že jakákoliv změna těchto hormonů nebo metabolitů může navodit špatný vývoj oocytů in vivo. V dnešní době je možno najít mnoho odborných prací a studií na toto téma pro příklad (100). (74) (75) (79) (80) (81)

Bylo provedeno několik studií, které odhalily zanedbatelné snížení počtu těhotenství u obézních žen, které měly darované oocyty. Tyto studie měly jen nepatrný vzorek pacientek, a proto není možné jednoznačně potvrdit toto tvrzení. Naproti tomu došlo i k velké analýze za použití databáze jedné ze soukromých společností zabývající se asistovanou reprodukcí, kde byly informace o 45 163 tisících případech IVF. Zde byla nalezena významná souvislost mezi obezitou a těhotenstvím s použitím autologního embrya, ale naopak žádný u donorových oocytů, z čehož vyplývá nepříznivý účinek obezity na kvalitu oocytů. Je tedy podporována myšlenka, že obezita má škodlivý účinek již na úrovni oocytů nebo embrya namísto dělohy. Novější publikace o obezitě a fertilitě naznačuje, že tento efekt je zprostředkovaný molekulárními mechanismy, které působí na více úrovních reprodukčního procesu (oocyty, embryo, endometrium). (74) (75) (76) (77)

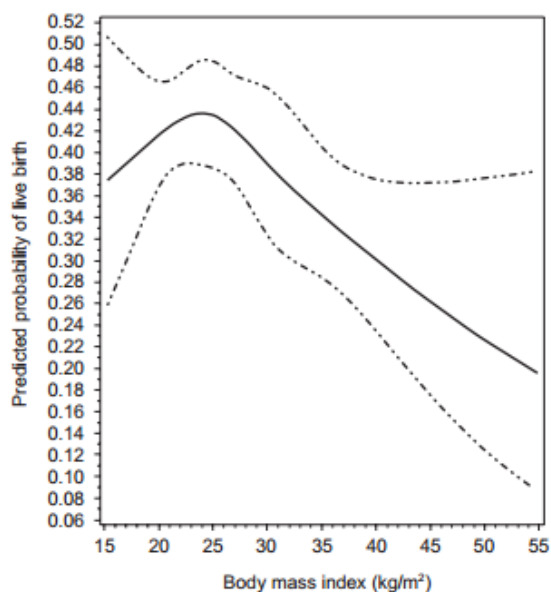
Cílem další studie bylo zjistit, jaký vliv má BMI na kvalitu oocytů, embryí a celkově na výsledek IVF. Jedna ze studií provedla retrospektivní analýzu 308 případů žen, které podstoupily právě IVF v dané instituci. Ženy byly rozděleny do tří skupin dle BMI, a to normální tělesná hmotnost, nadváha a obezita. Ženy, které byly starší 40 let a hodnota hladiny FSH byla více než 10 mIU/ml, byly vyřazeny ze studie. Po získání oocytů následoval transfer embrya. Fertilita byla hodnocena následující den (den 1) a o 24 hodin později dělení embrya. V den 3 byla kontrolována morfologie embrya na základě počtu buněk a fragmentace dle standardních morfologických kritérií. Za dobré embryo bylo považováno to, které mělo počet blastomer ≥ 8 a do fragmentace 20%. V této studii ze Spojených států amerických bylo zařazeno celkem 308 žen z toho 88 (28,6%) s normálním BMI, 147 (47,7%) žen s nadváhou a 73 (23,7%) žen obézních. Všechny tři skupiny žen byly srovnatelné v problému s otěhotněním. V hodnotách FSH, LH, tloušťce endometria a v kvalitě oocytů byly opět srovnatelné. Tato studie tedy neprokázala žádnou závratnou odlišnost a vliv obezity na výsledek fertilizace in vitro u žen. Vliv obezity na spontánní potraty a možnost vrozených vývojových vad plodu (kapitola 4.6 a 4.7) byl prokázán v jiných studiích, které nejsou úzce spjaty s výsledkem fertilizace in vitro. (3; 65; 68; 66)

Další americká studie měla za cíl zjistit vliv BMI a věku na výsledky IVF. Jednalo se o retrospektivní analýzu všech pacientek, které od 1. ledna 2005 do 1. března 2006 podstoupily první léčebný cyklus IVF na soukromé klinice. Hlavním výsledkem bylo

těhotenství. Celkem do studie bylo zahrnuto 1 273 pacientek. Jednalo se o širokospektrou skupinu pacientek ve věku 21 – 44 let, které měly problémy s neplodností. Mezi důvody neplodnosti u žen podstupující IVF v této studii byly: tubární faktor sterility, ovulační dysfunkce, endometrióza, mužský faktor a nevysvětlitelná neplodnost. Pacientky byly zařazeny do čtyř skupin dle BMI a to podváha, normální BMI, nadváha a obezita. Všechny pacientky podstoupily ovariální hyperstimulaci a každé pacientce byla sestavena individuální léčba. Po 15 dnech od provedení IVF bylo každé pacientce provedeno kontrolní ultrazvukové vyšetření a stanovena hladina hCG (=lidský humánní choriogonadotropin) v séru a dle výsledků byla definována klinická těhotenství. Mezi první hodnocení této analýzy bylo hodnocení počtu těhotenství, počet oocytů, počet zralých oocytů, míra zrušených cyklů a počet porozených dětí. Cílem hodnocení bylo zjistit, zda BMI a věk má vliv na výsledek IVF. Byla provedena statistická srovnání, která ukázala, že plodnost žen s věkem klesá, obzvláště pak nad 35 let ženy. Podrobnější data naznačují, že BMI nemá významný vliv na výsledek IVF, ale došlo se k závěru, že BMI v mladším věku má výrazně negativní vliv na plodnost, ale naopak s rostoucím věkem pacientek se tento vliv zmenšuje. Tedy závěrem lze říci, že u mladších pacientek podstupující IVF má vysoké BMI negativní vliv na plodnost, která se snižuje, jakmile pacientka dosáhne 30 let. Po dosažení věku 36 let ženy nemá BMI téměř vliv na plodnost. Procento zrušených cyklů záviselo na vyšším věku pacientek nikoli na BMI. (3; 67; 32)

Kvůli stále existujícím rozhodným názorům odborníků o vlivu BMI na výsledek asistované reprodukce, byla ve Velké Británii provedena další systematická studie o vlivu BMI na výsledek léčby asistované reprodukce. Byl proveden literární průzkum na stránkách MEDLINE, EMBASE a Web of Science. Do této analýzy bylo zařazeno na 33 studií zahrnující 47 967 léčebných cyklů pomocí asistované reprodukce. Ukázalo se, ženy s BMI vyšší než 25 kg/m² měly nižší počet klinických těhotenství, menší počet narozených dětí a významně vyšší mírou potratů ve srovnání s ženami, které měly BMI normální (obrázek č. 10). Závěrem této studie bylo, že obezita a nadváha má negativní a nežádoucí výsledek na těhotenství u žen podstupující IVF a těmto ženám se narodilo méně živých dětí. (69)

Novější studie proběhla na půdě americké porodnicko-gynekologické univerzity v Bostonu v letech 2007 – 2010. V této studii bylo zahrnuto 1 721 žen ve věku 20 až 45 let, které podstoupily IVF. Byly zařazeny jako v jiných studiích do 4 základních skupin dle hodnoty BMI. Byl zkoumán také počet zralých, oplodněných oocytů a morfologie embryí, ale hlavním cílem bylo vyvodit vliv BMI na klinické těhotenství po IVF a počet narozených dětí. Vše bylo doprovázeno podrobnou zprávou u každé pacientky, kde byly zaznamenány informace jako váha, BMI, věk pacientky při podstoupení IVF, důvod neplodnosti, typ použité stimulace a celkové dávky hormonů a léčiv. Ve studii bylo celkem 20% žen s nadváhou a 18% obézních, načež obézní ženy byly rozděleny dle typu obezity na tři třídy. Morbidní obezitou a tedy obezitou 3. stupně trpělo zhruba 5% žen. Věk žen na začátku cyklu IVF byl průměrně 35,9 let. Většina žen byla bílé rasy, asi 9% Asiatek a 6% afroameričanek. Největší prevalence obezity byla u afroameričanek, zhruba půlka a naopak nejnižší u Asiatek. U obézních žen byl navíc výskyt PCOS zhruba 28%, a to především u morbidně obézních žen. Tedy s nárůstem BMI byl spojen i vyšší výskyt právě PCOS. U žen s normálním BMI otěhotnělo po provedení IVF 43% žen, z toho 34% žen se narodilo živé dítě. Během studie bylo pozorováno spojení mezi vyšším BMI a neúspěšností IVF. U morbidní obezity byla 2x větší pravděpodobnost neúspěchu IVF. I ženy s podváhou měly o 42% nižší pravděpodobnost klinického otěhotnění než ženy s normálním BMI. Ovšem u žen obézních tomu bylo až 50%. Jasně v této studii naznačují, že obezita má značný vliv na výsledek IVF. Děti se narodily ve všech třech skupinách rozdělených podle BMI, avšak nejvíce dětí se narodilo ženám s normálním BMI (Obrázek 9). U žen s nadváhou a především obezitou se objevilo zvýšené riziko potratů a narození mrtvého dítěte. V této skupině žen bylo pozorováno, že obezita žen je spojená s menším počtem embryí, nižší mírou klinického těhotenství a nižší porodností než u žen s normálním BMI. Data této studie podporují tvrzení, že vliv tělesné hmotnosti u ženy má jasný vliv na výsledek IVF a to na úrovni vaječnicků, protože obézní ženy měly nižší hladiny estradiolu a tedy méně oplodněných oocytů. Ve studii bylo předpokládáno, že to mohlo být způsobeno sníženou odpovědí na gonadotropiny. Naopak studie neprokázala souvislost mezi obezitou a strukturou embrya. Dále se prokázalo, že obezita má negativní vliv na průběh celého těhotenství. (70; 71)



Obrázek 9: Předpokládaná pravděpodobnost porodu živého plodu v závislosti na BMI.

Obrázek převzat z (70)

Problematikou vlivu obezity na výsledky IVF se zabývalo a zabývá značné množství zahraničních studií. Jedna ze studií prokázala vliv obezity na IVF u autologních embryí, naopak u dárcovských ne. Z této studie vyplývá, že obezita má negativní vliv na oocyty, embrya i endometrium. Naopak další studie neprokázaly vliv BMI na kvalitu oocytů a embrya, ale ukázalo se, že má vliv na průběh těhotenství, spontánní potraty či vrozené vývojové vady. Některé studie zkoumaly pouze vliv BMI na klinické těhotenství a počet narozených dětí, kde bylo prokázáno, že u obézních a morbidně obézních žen bylo méně klinických těhotenství a narozených dětí. Podle jiné studie vyšší BMI rapidně ovlivňuje počet klinických dětí. Dle pročtených studií se přikláním k názoru, že obezita negativně ovlivňuje výsledek IVF, plodnost ženy a i následné těhotenství. Při IVF má obezita nepříznivý vliv již na kvalitu oocytů, embryí a následné těhotenství. Obezita způsobuje nejen poruchy ovulace, menstruačního cyklu, ale má i negativní vliv na hladinu hormonů, glukózy a inzulínu v krvi.

4.6 Anomálie plodu

Mateřská obezita je spojována se zvýšenými riziky vrozených anomálií u plodu. Studie měla za cíl posoudit vliv mateřské nadváhy či obezity na anomálie plodu, především strukturálních anomálií během standardních nebo cílených ultrazvukových vyšetření druhého trimestru těhotenství. Jednalo se o retrospektivní studii po dobu pěti let. Za anomální plod byl považován ten, u něhož byla prokázána významná abnormalita orgánového systému. Anomálie byly vždy ověřeny pomocí aktualizované databáze. BMI bylo bráno na základě hmotnosti při první prenatalní návštěvě ženy u gynekologa. (72)

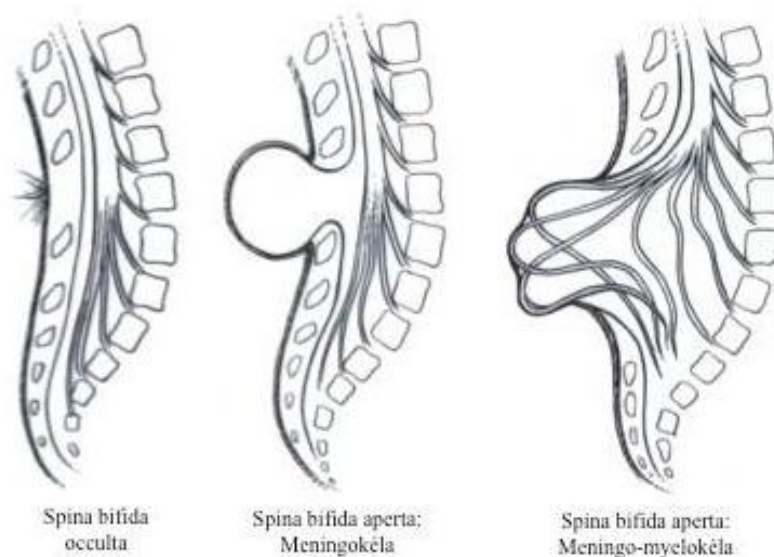
Během studie bylo provedeno přes 10 000 standardních a 1 000 cílených vyšetření na anomálie plodu ultrazvukem. Riziko plodové anomálie roste se zvyšující se hodnotou BMI. Ve srovnání žen s doporučeným BMI a žen obézních měly právě obézní ženy vyšší pravděpodobnost plodové anomálie. Mezi nejčastější plodové anomálie byly zaznamenány vady neurální trubice, srdeční anomálie, rozštěp patra, rozštěpení rtu, vrozené vady GIT (=gastrointestinální trak), hydrocefalie (= zvýšené množství mozkomíšního moku) a anomálie končetin. (72)

V dnešní době je chirurgie vrozených vývojových vad na vysoké úrovni. Dle výsledků léčby vrozených vad ve Fakultní nemocnici v Motole je současná úroveň novorozenecké chirurgie odpovídající úrovni zahraničních center. V současné době se výskyt vrozených vad v České republice uvádí v poměru 1:1500 až 1:1600, kdy průměrná porodnost u nás je okolo 90 000 – 100 000 novorozenců za rok. V České republice se nachází několik speciálních center, která jsou schopná poskytnout komplexní prenatalní i včasnou postnatální léčbu vrozených vývojových vad. (73)

4.6.1 Vrozené rozštěpové vady neurální trubice

Právě vrozené vady neurální trubice patří mezi nejčastější případy vrozených vad, které postihují zhruba 1,4 až 1,6 na 1 000 novorozenců. Tento typ vrozené vady se častěji vyskytuje v časném těhotenství a vrozené vady plodu jsou přítomny u zhruba 3% spontánních potratů v prvním trimestru. K vrozeným rozštěpovým vadám neurální trubice dochází mezi 3. až 4. týdnem embryonálního vývoje poruchou uzávěru neurální trubice. (73; 74)

Mezi vady neurální trubice patří několik druhů a to akranie (= chybění lebečního krytu a výhřezem mozkových struktur), anencefalie (= chybění lebečního krytu a mozkové tkáně nad oblastí očí), cefalokéta (= defekt lebečního krytu s výhřezem nitrolebních struktur), meningokéla (= výhřez mozkových blan skrz rozštěp kostěného obalu) a spina bifida (= rozštěp páteře) (Obrázek 10). (3; 74)



Obrázek 10: 3 nejčastější typy - spina bifida.

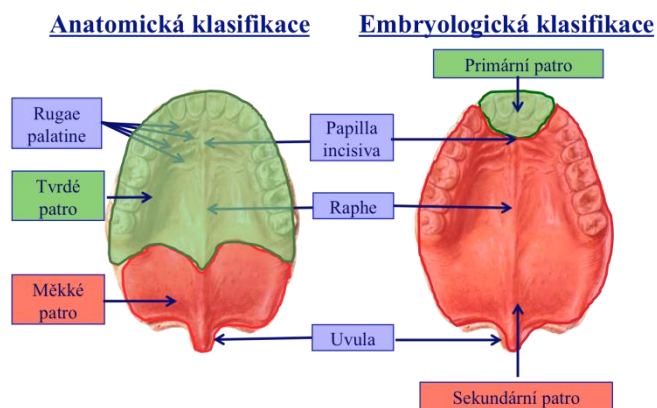
Obrázek převzat z (74)

4.6.2 Vrozené rozštěpy obličeje

Výskyt vrozených rozštěpů obličeje patří k nejčastějším vrozeným vadám obličeje plodu. Tato vada vzniká mezi 6. – 8. týdnem embryonálního týdne, poruchou formování primárního a sekundárního patra. Frekvence výskytu této anomálie připadá přibližně na 1 ze 700 narozených dětí. Ke vzniku této anomálie obličeje může především genetická predispozice a vnější faktory prostředí, kam můžeme zařadit i obezitu matky. Zajímavostí je, že určitý vliv na tuto vadu má i pohlaví a etnická příslušnost. Z 60 – 80% se tato vada objevuje u jedince mužského pohlaví. Dvojrozměrné ultrazvukové vyšetření dokáže odhalit rozštěpové vady v obličeji okolo 20. týdne těhotenství. (74)

Během desítek let, kdy se lékaři zabývali léčbou rozštěpových vad obličeje, vznikalo mnoho klasifikačního systémů. Každé centrum specializující se na léčbu rozštěpových vad využívá klasifikační systém podle svých potřeb a lékařských oborů. Nejčastěji používaná

klasifikace rozštěpu rtu je buď embryologická (vycházející z prenatálního vývoje struktur obličeje) nebo anatomická (ta je složitější a používající hlavně v gynekologii). (Obrázek 11) (74; 75)



Obrázek 11: Klasifikace rozštěpů obličeje – anatomická a embryologická.

Obrázek převzat z (74)

Při embryologické klasifikaci můžeme rozštěpy dělit na rozštěpy rtu, rozštěpy primárního patra nebo rozštěpy sekundárního patra. Tyto typy rozštěpů mohou být jednostranné nebo oboustranné a dokonce může dojít ke kombinaci druhů rozštěpů. (74; 75)

Díky vysoké lékařské úrovni u nás, je možná časná operace (Obrázek 12) a tedy oprava anomálie u novorozence. Na operaci a následné léčbě se podílí několik druhů odborníků. V České republice se nachází dvě hlavní rozštěpová centra a to v Praze a Brně. (74; 75)



Obrázek 12: Dítě narozené s rozštěpovou vadou obličeje před operací a po časně operaci.

Obrázek převzat z (76)

4.7 Obezita a riziko potratů

Celosvětově se obezita stala jedním z hlavních zdravotních problémů po celém světě a je spjata i s problémy v těhotenství jako je zvýšené riziko potratů. Spontánní potraty postihuje mezi 12 – 15% všech žen. Z 80% se spontánní potraty vyskytují před 12. týdnem těhotenství. Ve světě bylo provedeno několik studií, které dokazují, že právě obezita má vliv na spontánní potraty v těhotenství. (77; 78)

Mezi jednu z největších studií patří studie, pro niž data byla použita z databáze Solehull Maternity Unit. Tato databáze shromažďuje veškeré informace o porodnosti, potratech a těhotenství žen. Ve studii bylo celkem 1 644 obézních žen a 3 288 žen s normální hmotností, které byly považovány za kontrolní skupinu. V této studii byly klasifikovány tři druhy potratů – potrat v časném (před 12. týdnem těhotenství), pozdním období těhotenství a opakované potraty v časném období. Výsledky u obézní skupiny byly 12,5% potratů v časném těhotenství, 2% v pozdním období a 0,4% opakovaných potratů. U kontrolní skupiny byly výsledky následující 10,5% potratů v časném období těhotenství, 2% v pozdním období a opakované potraty 0,1%. Z těchto výsledků je viditelné, že u obézních žen je signifikantně vyšší pravděpodobnost potratů v brzkém období těhotenství a opakovaných potratů v tomto období. Potraty v pozdějším období těhotenství u obou skupin byly podobné. Nedávné studie naznačují, že obézní ženy často podstupují léčbu neplodnosti a u nich bylo zjištěno zvýšené riziko spontánních potratů. (77)

Díky podrobné databázi bylo v této studii poukázáno i na diabetes mellitus. Prevalence této nemoci byla v obou skupinách velmi nízká. Vyskytovala se jen u obézních žen v zastoupení 0,2%, což odpovídalo čtyřem pacientkám. Prevalence u gestačního diabetu byla již vyšší a to především u obézních žen a to zhruba 4,5% a u kontrolní skupiny 3,5%. (77)

5. LÉČBA NEPLODNOSTI ZPŮSOBENÉ OBEZITOU

V dnešní době je v České republice asi 20% párů neplodných. Za neplodný pár považujeme ten, u kterého nedojde k otěhotnění po jednom roce pravidelného nechráněného styku. Pokud je pár ve věku nad 35 let, měli by vyhledat odbornou lékařskou pomoc již po šesti měsících snažení. Při obtížích s otěhotněním je možno se obrátit na gynekologa či specializovaná centra asistované reprodukce. V České republice se nachází přibližně 43 specializovaných center (Obrázek 13). Neplodnost u žen je nejčastěji způsobena poškozením vejcovodů, hormonální poruchou, podváhou nebo naopak obezitou. Obézním ženám se nejdříve doporučuje snížení tělesné hmotnosti a až poté návštěva speciálních center a následná léčba neplodnosti. V České republice se bohužel nenachází speciální centra jako jinde v Evropě či světě zabývající se obézním ženám a přípravě na jejich otěhotnění. Nejedna studie prokázala (79; 80), že snížení hmotnosti u obézních žen vede ke snížení hladiny glukózy, inzulinu, androstendionu, dihydrotestosteronu a estradiolu v krvi. Dále docházelo k obnově ovulace a menstruačního cyklu. (81; 82)

Některé ženy hledají pomoc v alternativní medicíně. Za speciální metodu léčby neplodnosti podle Mojžíšové si našla svoje příznivce. Tato léčba je založená na kombinaci cvičení a rehabilitačních praktik. Do dnešní doby bohužel nebylo možno statistické ověření účinnosti kvůli vysokým nákladům a obtížnosti, ale i přesto si našla svoje uznání. Tuto metodu vyvinula rehabilitační sestra Ludmila Mojžíšová, která během své pracovní kariéry vytvořila několik speciálních cvičebních metod. V současné době v oblasti asistované reprodukce převládá metoda IVF, u běžných lidí známá jako „děti ze zkumavky“. (83)

5.1 Asistovaná reprodukce

Je specializovaný medicínský obor zabývající se léčbou neplodnosti páru už téměř 40 let. Asistovaná reprodukce pracuje mimo tělo člověka se spermii, vajíčky a později i embryi. V České republice se asistovaná reprodukce provádí u neplodného páru (dle zákona nemusí být manželé). Mnoho neplodných párů ovšem nepotřebuje léčbu pomocí metod asistované reprodukce, ale v mnoha případech neplodných žen stačí pouze stimulovat ovulaci. První dítě počaté pomocí asistované reprodukce IVF byla Louisa Brownová (1978, Anglie). Každým rokem se díky metodám asistované reprodukce narodí v České

republiky zhruba 4 % (asi 5 000) dětí. Máme dvě základní metody asistované reprodukce, které jsou: (81; 82)

- **AI (= artificiální inseminace)** neboli vnesení spermií do pohlavního ústrojí ženy. Zdrojem spermií může být buď manžel, poté se jedná o AIH (= artificial insemination from husband) nebo dárce a potom půjde o AID (= artificial insemination from donor). Inseminace může být provedena buď do pochvy (IUI = intrauterinní inseminace) nebo na děložní hrdlo. Ve většině případů se využívá IUI z důvodu maximálního využití spermií. Spermie musí být před zákrokem vyčištěné od bakterií a seminální plazmy. Tato metoda se využívá při mírně subnormálních parametrech spermioqramu, při rozmražení spermatu v nepřítomnosti manžela nebo idiopatické sterilitě. (81; 82)
- **IVF ET (= in vitro fertilizace a embryotransfer)** někdy označován pouze jako IVF, embryotransfer je brán již jako samozřejmost. Jde o odběr oocytu, jeho kultivaci se spermii, sledování vývoje a následné přenesení vzniklého embrya. IVF řadíme mezi jednu z nejdůležitějších metod asistované reprodukce, která se využívá při neprůchodnosti vejcovodů. (81; 82)

Asistovaná reprodukce jde neustále dopředu, dokonalejší jsou techniky asistované reprodukce, přístroje i hormonální přípravky. V dnešní době metodu IVF ET úspěšně doplňují mikromanipulační techniky. Mezi tyto techniky řadíme: (81; 82)

- **ICSI (= intracytoplasmatická injekce spermie).** Jedná se o výkon probíhající pod mikroskopem, kdy je vždy jedna spermie zavedená přímo do vajíčka pomocí skleněné kapiláry. První dítě narozené právě díky této metodě se narodilo v roce 1993 v Belgii. ICSI patří k nejúčinnějším metodám využívající v případech mužské neplodnosti způsobené sníženým počtem spermií v ejakulátu. (81; 82)
- **AH (= asistovaný hatching).** Při této metodě asistované reprodukce dochází k mechanickému, chemickému či laserovému narušení obalu embrya, díky kterému dochází k usnadnění uvolnění embrya z obalu před uhnízděním do děložní sliznice. (81; 82)

- **KET (= kryoembryotransfer)** někdy označován také jako FET (= frozen embryo transfer). Jedná se o umístění rozmraženého embrya z předcházejícího cyklu IVF do dělohy. (81; 82)
- **MESA (= mikrochirurgická aspirace spermií z nadvarlete)** je metoda využívající speciální punkční jehly. Tento výkon probíhá pod lupou a využívá se při uzávěru chámovodů. (81; 82)
- **TESE (= extrakce spermií z varlete).** V tom případě dochází k zhruba pětímilimetrovým zářezům na varleti extrahující semenotvorné kanálky. Při tomto zákroku se specialista snaží najít při preparaci pod mikroskopem spermie. (81; 82)
- **PGD (= preimplantační genetická diagnostika)** někdy požívaná zkratka **PGS (= preimplantační genetický screening).** Jedná se o novější metodu stojící na pomezí dvou oborů a to asistované reprodukce a klinické genetiky. Jedná se o vyšetření buněk z preimplantačních embryí. Cílem této metody je prevence a odhalení genetické nebo chromozomální abnormality embrya před embryotransferem. (3; 81)

V České republice je možné darování oocyty, gamet nebo embrya, tedy poskytnutí vlastního oocyty, gamet či embrya příjemkyni neplodného páru. Vše je vneseno do národního registru zvlášť a to jako cyklus dárkyně a cyklus příjemkyně. (81)

5.2 Národní registr asistované reprodukce (NRAR)

NRAR je součástí Národního registru reprodukčního zdraví České republiky. Tento registr vznikl v roce 1991 díky Gynekologicko-porodnické klinice LF MU (= Lékařská fakulta Masarykovy univerzity) a FN (= fakultní nemocnice) v Brně. NRAR eviduje veškeré cykly asistované reprodukce, při kterých se pracuje s oocyty nebo embryi mimo tělo ženy a naopak neeviduje kryokonzervaci spermií či cykly s inseminací ženy. Zasílání NRAR je povinné pro všechny centra specializující se na asistovanou reprodukci. NRAR nezajišťuje informace o léčbě neplodnosti, ale jen ty případy, kdy byla použita jedna z metod asistované reprodukce. Informace jsou dostupné na webových stránkách ÚZIS (= Ústav pro zdravotnické a informace a statistiku České republiky). (81; 84)

Kód centra dle RAR	Název	Město	Adresa	www stránky
0100	CAR VFN Praha	Praha 2	Apolinářská 18	www.apolinar.vfn.cz
0200	CAR FN Motol	Praha 5	V Úvalu 84	www.ivf-motol.cz
0300	ISCARE I.V.F., a.s	Praha 7	Jankovcova 1569/2c	www.iscare.cz
0400	CAR 01 Brno	Brno	Obilní trh 11	www.ivfbrno.cz
0500	Helios, s.r.o.	Brno	Štefánikova 81/12	www.sanatoriumhelios.cz
0600	UNICA, s.r.o.	Brno	Barvičova 53	www.unica.cz
0700	REPROMEDA,s.r.o.	Brno	Viniční 4049/235	www.repromeda.cz
0800	CAR MUDr. Aleš Bourek,PhD	Brno	Svitavská 836/33	www.ivf.cz
0900	Sanatorium ART,s.r.o.	České Budějovice	Mánesova 24/3	www.sanatoriumart.cz
1000	SANUS,s.r.o.	Hradec Králové	Labská kotlina 1220	www.sanus.cz
1100	FERTIMED,s.r.o.	Olomouc	Boleslavova 246/2	www.fertimed.cz
1200	CAR FN Olomouc	Olomouc	I.P.Pavlova 6	www.ivf.upol.cz
1300	Gyncentrum Ostrava,s.r.o.	Ostrava 1	Dr. Šmerala 27	www.gyncentrum.com
1400	CAR FN Plzeň	Plzeň	Čapkovo náměstí 1	
1500	NATALART,s.r.o.	Plzeň	Alej Svobody 659/29	www.natalart.cz
1600	GEST,s.r.o.	Praha 5	Nad Budňankami II 2087/24	www.gest.cz
1700	PRONATAL,s.r.o.	Praha 4	Na Dlouhé mezi 4/12	www.pronatal.cz
1701	PRONATAL NORD,s.r.o.	Teplice	Bílinská 1509/6	www.pronatal.cz
1702	PRONATAL Plus,s.r.o.	Praha 6	Čínská 888/4	www.pronatal.cz
1800	IVF Czech Republic s.r.o.	Zlín	Nemocnice U Lomu 638	www.crmzlin.cz
1900	CAR ÚPMD	Praha 4	Podolské nábřeží 157/36	www.upmd.cz
2000	SANUS Jihlava	Jihlava	Vrchlického 59	www.sanus.cz
2100	SANUS Pardubice	Pardubice	Nábřeží Závodu míru 2740	www.sanus.cz
2201	GENNET,s.r.o. Liberec	Liberec	Liliová 1	www.gennet.cz
2300	ARLETA IVF,s.r.o.	Kostelec nad Orlicí	Komenského 720	www.arleta.cz
2400	REPROFIT International,s.r.o.	Brno	Hlinky 122/48	www.reprofit.cz
2500	IVF-Institut,s.r.o.	Plzeň	B.Smetany 167/2	www.ivf-institut.cz
2600	Institut reprodukční medicíny a genetiky,s.r.o.	Karlovy Vary	Bělehradská 1042/14	www.ivf-karlovyvary.cz
2700	PRONATAL SPA,s.r.o.	Karlovy Vary	Rumunská 1	www.pronatal.cz
2800	Prague Fertility Centre,s.r.o.	Praha 7	Milady Horákové 386/63	www.pragueivf.com
3500	IVF clinic a.s.	Olomouc	Horní lán 1328/6	
	PRONATAL Repro	České Budějovice	Fráni Šrámka 1169/33	www.pronatal.cz
	PRONATAL Kolín	Kolín II	Zborovská 1100	www.pronatal.cz

Obrázek 13: Přehled center asistované reprodukce v České republice.

Obrázek převzat z (84)

ZÁVĚR

Ve své práci jsem se zabývala velmi zajímavým a aktuálním tématem, a to obezitou a její vlivem na plodnost ženy. Touto závěrečnou prací bych ráda upozornila na problematiku obezity u mladých žen a především žen v reprodukčním věku, které často trpí problémem s infertilitou. Neplodnost je v dnešní době velmi diskutovaná věc ať už z pozice ženy nebo muže. Díky nepříznivým vnějším faktorům trpí stále více párů neplodností a musí vyhledávat odbornou pomoc.

Moje práce má pouze teoretickou část, díky které bych chtěla poukázat, jak obezita negativně ovlivňuje plodnost a průběh těhotenství ženy. V textu jsem se především zabývala obezitou všeobecně a negativním vlivem obezity na otěhotnění a výsledek IVF. U každého vlivu jsem podrobněji rozepsala souvislost s obezitou a některé podložila i provedenou studií. Zásadní částí této práce je vliv obezity na výsledek IVF, který jsem se snažila vždy doložit zahraniční studií, ve které je popsán záměr, průběh a výsledek studie. Zahraniční studie mají různé výsledky a i literatura není sjednocená v názorech, zda obezita ovlivňuje výsledek IVF.

Cílem této práce bylo zjistit, zda má obezita vliv na plodnost ženy a pokud ano, tak jaký. I když se studie v některých názorech rozcházejí, přikláním se k názoru, že obezita negativně ovlivňuje plodnost, průběh těhotenství ženy i výsledek IVF. V zahraničí existují specializovaná centra, která se věnují obézním ženám. Vytvoří jim individuální půlroční plán, během kterého zhubnou, zdravě se stravují, cvičí a navštěvují psychologa. Většině žen se po snížení tělesné hmotnosti podaří otěhotnět a i výsledky IVF jsou pozitivní. Bohužel taková to specializovaná centra u nás chybí, což považuji za obrovskou chybu. Díky těmto specializovaným pracovištím otěhotnění spousta na začátku obézních žen bez zásahu lékařů a léčby, stát i neplodné páry ušetří značné částky peněz.

CITOVANÁ LITERATURA

1. **Trojan, Stanislav.** *Lékařská fyziologie.* Praha : Grada, 2003. ISBN 80-247-0512-5.
2. **Merkunová, Alena a Orel, Miroslav.** *Anatomie a fyziologie člověka pro humanitní obory.* Praha : Grada, 2008. ISBN 978-80-247-1521-6.
3. **Vokurka, Martin a Hugo, Jan.** *Velký lékařský slovník.* Praha : Jessenius, 2015. ISBN 978-80-7345-456-2.
4. **Ivan, Dylevský.** *Základy funkční anatomie člověka I.* Praha : Vysoká škola tělesné výchovy a sportu Palestra, spol. s r.o., 2016. ISBN 978-80-87723-27-2.
5. **Slezáková, Lenka.** *Ošetrovatelství v gynekologii a porodnictví.* Praha : Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3373-9.
6. **Leifer, Gloria.** *Úvod do porodnického a pediatrického ošetrovatelství.* Praha : Grada, 2004. ISBN 80-247-0668-7.
7. **Gray, Henry and Clemente, Carmine.** *Anatomy of the human body.* Philadelphia : Lea & Febige, 1985. ISBN 0-8121-0644-X.
8. **Trojan, Stanislav a Schreiber, Michael.** *TROJAN, Stanislav a Michael SCHREIBER. Knižní atlas biologie člověka: + 430 modelových otázek k přijímacím zkouškám na medicínu + 100 obrazových podkladů k opakování a procvičování.* Praha : Scientia, 2007. ISBN 978-80-86960-11-1.
9. **Novotný, Ivan a Hruška, Michal.** *Biologie člověka. 3. rozš. a upr. vyd.* Praha : Fortuna, 2003. ISBN 80-7168-819-3.
10. Webové stránky Světové zdravotnické organizace. *WHO World Health Organization.* [Online] 2016. [Cited: 03 08, 2017.] <http://www.euro.who.int>.
11. **Loring, Belinda and Robertson, Aileen.** *Obesity and inequities: Guidance for addressing inequities in overweight and obesity.* Copenhagen : WHO, 2014. ISBN 978 92 890 5048 7.

12. **Hainer, Vojtěch.** *Obezita: [minimum pro praxi]*. Praha : Triton, 2003. 80-7254-384-9.
13. **Garabed, Eknoyan.** Adolphe Quetelet (1796-1874) – The average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant*. 2008, Vol. 23, 1, pp. 47-51.
14. STOB. *Stop obezité*. [Online] STOB CZ s.r.o, 2014. [Citace: 30. 3 2017.] www.stob.cz/.
15. ÚZIS. *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR*. [Online] 2016. [Citace: 12. 3 2017.] <http://www.uzis.cz>.
16. **Smitka, Kvido.** Adipokiny a hormonální funkce tukové tkáně. *Česká kinantropologie*. 2011, Sv. 15, 1, stránky 9-14. Dostupné z: <http://www.ceskakinantropologie.cz/index.php/TestJournal/article/viewFile/12/77>.
17. **Lavříková, Petra a Fontana, Josef.** 3. lékařská fakulta UK - skripta. *Hormony tukové tkáně*. [Online] 3. lékařská fakulta UK Praha, 2016. [Citace: 27. 5 2017.] www.fblt.cz.
18. **Slimáková, Margit.** MARGIT. *Hormon sytosti a hladu*. [Online] 2017. [Citace: 3. květen 2017.] www.margit.cz.
19. News Medical. *Leptin Resistance and Obesity*. [Online] 2014. [Cited: květen 3, 2017.] <http://www.news-medical.net>.
20. **Fábryová, Lubomíra.** Epidemiologie a zdravotné dôsledky obezity. *Via Practica*. 2015, Sv. 12, 1, stránky 8-14.
21. Eurostat Statistics Explained Statistics Explained. *Statistika příčin smrti*. [Online] 2016. [Cited: květen 14, 2017.] <http://ec.europa.eu>.
22. Fakulta tělesné výchovy a sportu UK. *Bielektrická impedance*. [Online] 2017. [Citace: 30. březen 2017.] <http://www.ftvs.cuni.cz>.
23. Fitplan. *Kaliperační kleště pro měření tělesného tuku*. [Online] 2017. [Citace: 18. květen 2017.] <https://fitplan.cz>.

24. Publi. *Fyziologie člověka: Stavba a složení těla*. [Online] 2017. [Citace: 10. květen 2017.] www.publi.cz.
25. InBody. *InBody*. [Online] 2014. [Citace: 10. květen 2017.] <https://inbody.com>.
26. Bodystat. *Bodystat*. [Online] 2016. [Citace: 10. květen 2017.] <https://bodystat.cz/>.
27. **Ulmannová, Tereza, Špálová, Ivana a Štechová, Kateřina**. Vliv obezity matky na výsledek těhotenství a další vývoj dítěte. *Actual Gynecology and Obstetrics*. 2014, 6, stránky 33-37.
28. **Pasquali, Renato, et al.** Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod*. 2003, Vol. 9, 4, pp. 359-372.
29. **Pandey, Shilpi and Bhattacharvat, Siladitva, et al.** Impact of Obesity on Gynecology. *Journals SAGE*. 2010, Vol. 6, 1, pp. 107-117.
30. **Ogden, Cynthia, Carroll, Margaret and Curtin, Lester**. Prevalence of Overweight and Obesity in the United States 1999-2004. *JAMA*. 2006, Vol. 295, 13, pp. 1549-1555.
31. Endocrine Abstracts. *PCOS and obesity*. [Online] BioScientifica, 2014. [Cited: květen 12, 2017.] <http://www.endocrine-abstracts.org>.
32. Postgraduální medicína. *Syndrom polycystických ovárií*. [Online] 2006. [Citace: 15. květen 2017.] <http://zdravi.euro.cz>.
33. **Harris, Colette and Theresam, Francis**. *PCOS (polycystic ovary syndrome): your guide to self-care, emotional well-being, and medical support*. Carlsbad : s.n., 2004. ISBN 1401902928.
34. NIH. *National Institutes of Health*. [Online] 2016. [Cited: duben 13, 2017.] <https://www.nih.gov>.
35. **Chang, J. and Azziz, R., et al.** Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2004, Vol. 81, 1, pp. 19-25.

36. **Laštovičková, Jitka.** Endokrinologie a obezitologie. *Syndrom polycystických ovárií*. [Online] 2011. [Citace: 14. duben 2017.] <http://endokrinologie-obezitologie.cz>.
37. **Azziz, Ricardo, et al.** Screening for 21-hydroxylase–deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertility and sterility*. 1999, Vol. 72, 5, pp. 915-925.
38. MAYO CLINIC. *Polycystic ovary syndrome (PCOS)*. [Online] 2014. [Cited: duben 15, 2017.] <http://www.mayoclinic.org>.
39. MedlinePlus. *Polycystic Ovary Syndrome*. [Online] 2016. [Cited: duben 15, 2017.] <https://medlineplus.gov>.
40. **Cibula, David.** Is insulin resistance an essential component of PCOS?: The influence of confounding factors. *Human Reproduction*. 2004, Vol. 19, 4, pp. 757-759.
41. **Adams, J.** Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *The Lancet*. 1985, Vol. 2, 8574, pp. 1375-1379.
42. **Legro, Richard.** Diabetes Prevalence and Risk Factors in Polycystic Ovary Syndrome. *ScienceDirect*. 2001, Vol. 28, 1, pp. 99-109.
43. **Gambineri, Alessandra, et al.** Glucose Intolerance in a Large Cohort of Mediterranean Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes*. 2004, Vol. 53, 9, pp. 2353-2358.
44. **Talbott, Evelyn, Zborowski, Jeanne and Sutton, Kim Tyrrell, et al.** Cardiovascular Risk In Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2001, Vol. 28, 1.
45. **Moran, Lisa and Norman, R.** Understanding and managing disturbances in insulin metabolism and body weight in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2004, Vol. 18, 5, pp. 719-736.

46. **Moran, Lisa, et al.** Dietary Composition in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review to Inform Evidence-Based Guidelines. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2013, Vol. 113, 4, pp. 520-545.
47. Zdravě.cz. *Co je ovulace?* [Online] 2010. [Citace: 1. květen 2017.] <https://ovulace.zdrave.cz/>.
48. Healthline. *Anovulatory Cycl.* [Online] 2016. [Cited: květen 5, 2017.] www.healthline.com.
49. **Clark, M, et al.** Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod*. 1995, Vol. 10, 10, pp. 2705-2712.
50. **Clark, M., et al.** Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Human Reproduction*. 1998, Vol. 13, 6, pp. 1502-1505.
51. **Brewer, Christopher and Balen, Adam.** The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 2011, 140, pp. 347-364 .
52. **Crosignani, Pier, Colombo, Michela and Vegetti, Walter.** : Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod*. 2003, Vol. 18, 9, pp. 1928-1932 .
53. Biologist. *Prohibitin-induced obesity leads to anovulation and polycystic ovary in mice.* [Online] 2016. [Cited: červen 7, 2017.] <http://bio.biologists.org>.
54. Medical news today. *What is Amenorrhea?* [Online] 2016. <http://www.medicalnewstoday.com>.
55. **Robker, Rebecca, Akison, Lisa, et al..** Obese Women Exhibit Differences in Ovarian Metabolites, Hormones, and Gene Expression Compared with Moderate-Weight Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009, Vol. 94, 5, pp. 1533-1540 .

56. **Mantzoros, Christos, et al.** Predictive value of serum and follicular fluid leptin concentrations during assisted reproductive cycles in normal women and in women with the polycystic ovarian syndrom. *Hum Reprod.* 2000, Vol. 15, 3, pp. 539-544 .
57. **Nichols, John, Crane, Martin and Higdon, Lee.** Extremes of body mass index reduce in vitro fertilization pregnancy rates. *Fertility and Sterility.* 2003, Vol. 79, 3, pp. 645-647.
58. **Fedorcsak, Peter, Dále, Petr and Storeng, Ritsa.** Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatmen. *Hum Reprod.* 2004, Vol. 19, 11, pp. 2523-2528.
59. **Lintsen, A., Pasker, Jong de and Boer, E. de.** Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Hum Reprod.* 2005, Vol. 20, 7, pp. 1867-1875.
60. **Ferlitsch, Kathrin, Sator, Michael and Gruber, Doris.** Body Mass Index, Follicle-Stimulating Hormone and Their Predictive Value in In Vitro Fertilization. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2004, Vol. 21, 12, pp. 431-436.
61. **Frattarely, John and Kodama, Catherine.** Impact of Body Mass Index on In Vitro Fertilization Outcomes. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2004, Vol. 21, 6, pp. 211-215.
62. **Spandorfer, S., Kump, L. and Goldschlag, D.** Obesity and in vitro fertilization: negative influences on outcome. *The Journal of Reproductive Medicine.* 973-977, 2004, Vol. 49, 12, pp. 973-977.
63. **Swieten, Van and Leeuw-Harmsen, Van der.** Obesity and Clomiphene Challenge Test as Predictors of Outcome of in vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection. *Gynecologic and Obstetric Investigation.* 2005, Vol. 59, 4, pp. 220-224.
64. **Dokras, Anjua, Baredziak, Lindsey and Blaine, Jill.** Obstetric Outcomes After In Vitro Fertilization in Obese and Morbidly Obese Women. *Obstetrics and Gynecolog.* 2006, Vol. 108, 1, pp. 61-69.

65. **Sathya, Anjali, et al.** Effect of body mass index on in vitro fertilization outcomes in women. *Hum Reprod.* 2010, Vol. 3, 3, pp. 135-138.

66. **Masheshwari, A., Stofberg, L., Bhattacharya, et al. S.** Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology—a systematic review. *Hum Reprod.* 2007, Vol. 13, 5, pp. 433-444.

67. **Sneed, L., Megan and Uhler, Meike.** Body mass index: impact on IVF success appears age-related. *Hum Reprod.* 2008, Vol. 23, 8, pp. 1835-1839.

68. **Gardner, David, et al.** *Textbook of assisted reproductive technologies: laboratory and clinical perspectives.* London : s.n., 2009. ISBN 978-0-415-44894-9.

69. **Rittenberg, Vivian, Seshadri, Srividya and Sunkara, Sesh.** Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine.* 2011, Vol. 23, 4, pp. 421-439 .

70. **Shah, Divya, Missmer, Stacey and BerryKathrine.** Effect of Obesity on Oocyte and Embryo Quality in Women Undergoing In Vitro Fertilization. *Obstetrics & Gynecology.* 2011, Vol. 118, 1, pp. 63-70.

71. **Metwally, Mostafa, Ong, Kee, Ledger, William, et al..** Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertility and Sterility.* 2008, Vol. 90, 3, pp. 714-726.

72. **Stothard, Kathrine, Tennant, Peter and Bell, Ruth.** Maternal Overweight and Obesity and the Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2009, Vol. 301, 6, pp. 636-650.

73. Klinika dětské chirurgie UK 2.LF a FN Moto. *Fakultní nemocnice v Motole - chirurgie vrozených vad.* [Online] [Citace: 15. květen 2017.] <http://chirurgievvv.sweb.cz>.

74. Šance dětem. *Vrozené rozštěpové vady neurální trubice plodu.* [Online] 2013. [Citace: 12. květen 2017.] <http://www.sancedetem.cz>.

75. Rozštěpové centrum při klinice plastické a estetické chirurgie FN U sv. Anny Brno. *Klasifikace rozštěpových vad*. [Online] 2009. [Citace: 14. květen 2017.] <http://www.rozstep.cz>.

76. G.cz. *Úsměv dětí s rozštěpem není zadarmo*. [Online] 2014. [Citace: 15. květen 2017.] <http://g.cz>.

77. **Fear, K., Sturdee, D., Lashen, H., et al.** Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case–control study. 2004, Vol. 19, 7.

78. **Sugiura-Ogasawara, Mayumi, et al.** Recurrent pregnancy loss and obesity. *Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2015, Vol. 29, 4, pp. 489-497.

79. **Hollmann, Michaela, Runnebaum, Benno and Gerhard, Ingrid.** Infertility: Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum Reprod*. 1996, Vol. 11, 9, pp. 1884-1891.

80. **Mutsaerts, Meike, Oers, Anne, Groen, Henk, et al.** Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women. *Hum Reprod*. 2016, 374, pp. 1942-1953.

81. **Řežábek, Karel.** *Asistovaná reprodukce*. Praha : Maxdorf s.r.o., 2014. ISBN 978-80-7345-396-1.

82. Stop neplodnosti. *Léčba neplodnosti*. [Online] 2014. [Citace: 6. červen 2017.] <http://www.stopneplodnosti.cz>.

83. **Šimek, Jiří.** *Lékařská etika*. Praha : Grada, 2015. ISBN 978-80-247-5306.

84. Sekce asistované reprodukce: České gynekologicko-porodnické společnosti ČLS JEP. *Seznam IVF center v České republice*. [Online] 2009. [Citace: 7. červen 2017.] <http://www.sarcgps.cz>.

85. **Azziz, Ricardo.** Screening for 21-hydroxylase–deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertility and sterility*.

86. **Maheshwari, A., Stofberg, L., Bhattacharya, S., et al.** Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology—a systematic review. *Hum Reprod.* 2007, Vol. 13, 5, pp. 433-444.