



VILNIAUS UNIVERSITETAS

MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Sabina Pileikaitė, VI kursas, 13 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Moterų nutukimo įtaka vaisingumo gydymo rezultatams

Impact of Female Obesity on Fertility Treatment Outcomes

Darbo vadovas

Dr. Viktorija Žitkutė

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

Vilnius, 2026

Studento elektroninio pašto adresas: sabina.pileikaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS.....	3
SANTRAUKA.....	4
SUMMARY.....	6
1. ĮVADAS.....	7
1.1. Darbo tikslas.....	8
1.2. Darbo uždaviniai.....	8
2. LITERATŪROS APŽVALGA.....	8
2.1. Literatūros paieškos strategija.....	8
2.2. Nutukimo poveikis nevaisingumo gydymo rezultatams.....	9
2.3. Nutukimo poveikio pagalbinio apvaisinimo rezultatams etiopatogeneze.....	11
2.3.1. Nutukimo poveikis pagumburio–hipofizės–kiaušidžių ašiai.....	12
2.3.2. Nutukimo sukeltas lėtinis uždegimas – poveikis oocito kokybei.....	13
2.3.3. Nutukimo poveikis embriono kokybei ir vystymuisi.....	13
2.3.4. Nutukimo poveikis endometriumui.....	14
2.4. Svorio mažinimo įtaka pagalbinio apvaisinimo technologijų rezultatams.....	15
3. DARBO METODAI.....	16
3.1. Tyrimo organizavimas.....	16
3.2. Tyrimo dizainas ir tiriamųjų populiacija.....	17
3.3. Tyrimo duomenys.....	17
3.4. Statistinė analizė.....	18
3.5. Studento indėlis į šio biomedicininio tyrimo atlikimą.....	19
3.6. Dirbtinio intelekto naudojimas.....	19
4. REZULTATAI.....	20
4.1. Tiriamųjų charakteristikos.....	20
4.2. Kiaušidžių stimuliacijos ir embriologiniai rodikliai.....	23
4.3. Embriono perkėlimo ir klinikinių išeičių rodikliai.....	24
4.4. Kūno masės indekso ryšys su klinikiniais ir laboratoriniais rodikliais.....	26
5. REZULTATŲ APTARIMAS.....	32
6. IŠVADOS.....	36
LITERATŪROS ŠALTINIAI.....	37

SANTRUMPOS

95 % CI – 95% pasikliautinasis intervalas (angl. *confidence interval*)

AMH – antimüllerinis hormonas

CPO – cezario pjūvio operacija

DNR – deoksiribonukleorūgštis

GnRH – gonadotropinus atpalaiduojantis hormonas (angl. *gonadotropin-releasing hormone*)

hCG – žmogaus chorioninis gonadotropinas

ICSI – intracitoplazminė spermos injekcija

IQR – tarpkvartilinis intervalas

IVF – in vitro fertilizacija

KMI – kūno masės indeksas

OR – šansų santykis (angl. *odds ratio*)

OSI – kiaušidžių jautrumo indeksas (angl. *ovarian sensitivity index*)

PKS – policistinių kiaušidžių sindromas

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija (angl. *World Health Organization*)

RNR – ribonukleorūgštis

ROS – reaktyviosios deguonies formos (angl. *reactive oxygen species*)

RR – rizikos santykis (angl. *risk ratio*)

SHBG – lytinius hormonus surišantis globulinas (angl. *sex hormone-binding globulin*)

SANTRAUKA

Darbo pagrindimas. Mokslinėje literatūroje vis dažniau kalbama apie neigiamą nutukimo poveikį pagalbinio apvaisinimo rezultatams – nutukimas siejamas su sumažėjusiu apvaisinimo efektyvumu ir implantacijos potencialu, mažesniu klinikinio nėštumo ir gyvų naujagimių gimimo dažniu. Vis dėlto kai kurie moksliniai tyrimai nurodo, kad ryšys tarp nutukimo ir pagalbinio apvaisinimo rezultatų gali būti nereikšmingas.

Darbo tikslas. Įvertinti moterų nutukimo įtaką in vitro fertilizacijos (IVF) ir intracitoplazminės spermos injekcijos (ICSI) metodų efektyvumui bei gydymo rezultatams.

Darbo uždaviniai. Nustatyti nutukimo įtaką kiaušidžių stimuliacijos parametrams, embrionų vystymuisi, žmogaus chorioninio gonadotropino (hCG) patvirtintam nėštumui ir besivystančiam iki 10 savaitės nėštumui.

Darbo metodai. Į šį retrospektyvinį tyrimą buvo įtrauktos pacientės, kurioms Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Vaisingumo centre 2023 m. sausio 1 d. – 2024 m. spalio 30 d. buvo atlikta IVF arba ICSI procedūra. Į duomenų analizę neįtrauktos pacientės, kurioms kiaušidžių stimuliacija atlikta prieš onkologinės ligos gydymą, taip pat poros, kurioms apvaisinimui buvo naudotos donorinės lytinės ląstelės. Pagal kūno masės indekso (KMI) reikšmę pacientės buvo suskirstytos į 5 grupes: 1 grupė – $<18,5$; 2 grupė – $18,5\text{--}24,9$; 3 grupė – $25\text{--}29,9$, 4 grupė – $30\text{--}34,9$, 5 grupė – ≥ 35 . Kategorinių kintamųjų analizei taikyta binarinė logistinė regresija, tolydžių – Kruskal–Wallis ir Spearmano koreliacija. Analizė atlikta naudojant IBM® SPSS Statistics 31.1.

Rezultatai. Antsvorio ir nutukimo grupėse kiaušidžių stimuliacijai reikėjo didesnių gonadotropinų dozių – skirtumai buvo statistiškai reikšmingi lyginant 2 grupę su 3, 4 ir 5 grupėmis (atitinkamai $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,035$). Išgautų ir brandžių kiaušialąsčių skaičius KMI grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,05$). Didėjantis KMI, kaip tęstinis kintamasis, buvo susijęs su mažėjančiu apvaisinusių kiaušialąsčių skaičiumi ($\rho = -0,094$; $p = 0,025$). Iki blastocistos stadijos išsivysčiusių embrionų skaičius buvo statistiškai reikšmingai mažesnis 5 grupėje, palyginti su 2 grupe ($p = 0,006$). Vertinant hCG patvirtintą nėštumą, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp KMI grupių nenustatyta ($p > 0,05$). I kl. nutukimas buvo susijęs su statistiškai reikšmingai mažesne besivystančio iki 10 savaičių nėštumo galimybe, palyginti su normalaus svorio grupe (OR = 0,338, 95 % CI: 0,120–0,955, $p = 0,041$).

Išvados. Nutukimas susijęs su didesnių gonadotropinų dozių poreikiu, tačiau neturi reikšmingos įtakos stimuliacijos trukmei ir gautų bei brandžių kiaušialąsčių skaičiui. Nutukimas gali turėti neigiamą poveikį ankstyvoms embriono vystymosi stadijoms, ypač blastocistos formavimosi etape. Nutukimas susijęs su prastesnėmis pagalbinio apvaisinimo procedūrų klinikinėmis išeitimis – besivystančio nėštumo dažnis nutukimo grupėje buvo statistiškai reikšmingai mažesnis.

Raktiniai žodžiai. Nutukimas, kūno masės indeksas, kiaušialąsčių kokybė, endometro receptyvumas, pagalbinio apvaisinimo procedūra, in vitro fertilizacija, intracitoplazminė spermos injekcija.

SUMMARY

Introduction. Growing evidence highlights the negative impact of obesity on assisted reproductive technology outcomes, as obesity has been associated with reduced fertilization efficiency and implantation potential, as well as lower clinical pregnancy and live birth rates. However, some studies report no significant association between obesity and assisted reproduction outcomes.

Aim. To evaluate the impact of female obesity on the effectiveness and clinical outcomes of in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI).

Objectives. To assess the association between obesity and ovarian stimulation parameters, embryo development, as well as human chorionic gonadotropin (hCG)-confirmed pregnancy and ongoing pregnancy up to 10 weeks of gestation.

Methods. This retrospective study included patients who underwent IVF or ICSI procedures at the Fertility Center of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos between January 1, 2023, and October 30, 2024. Patients who underwent ovarian stimulation prior to oncological treatment and couples using donor gametes were excluded. According to BMI, patients were categorized into five groups: $<18,5$; $18,5\text{--}24,9$; $25\text{--}29,9$, $30\text{--}34,9$, and ≥ 35 . Binary logistic regression was used for categorical variables, while Kruskal–Wallis and Spearman correlation tests were applied for continuous variables. Statistical analysis was performed using IBM® SPSS Statistics 31.1.

Results. Higher gonadotropin doses were required in overweight and obese groups; differences were statistically significant between the normal-weight and overweight ($p < 0.001$), class I obesity ($p < 0.001$), and class II–III obesity ($p = 0.035$) groups. The numbers of retrieved and mature oocytes did not differ significantly between BMI groups ($p > 0.05$). Increasing BMI, as a continuous variable, was associated with a lower number of fertilized oocytes ($\rho = -0.094$; $p = 0.025$). Class II–III obesity was associated with fewer developed blastocysts compared with the normal-weight group ($p = 0.006$). No statistically significant differences were observed in hCG-confirmed pregnancy rates among groups ($p > 0.05$); however, class I obesity was associated with significantly lower odds of ongoing pregnancy up to 10 weeks of gestation compared with the normal-weight group (OR = 0.338, 95% CI: 0.120–0.955, $p = 0.041$).

Conclusion. Obesity is associated with increased gonadotropin requirements but does not significantly affect stimulation duration or the number of retrieved or mature oocytes. Obesity may negatively impact early embryo development, particularly at the blastocyst stage. Furthermore, obesity was associated with poorer clinical outcomes, as reflected by a significantly lower rate of ongoing pregnancy.

Keywords. Obesity, body mass index, oocyte quality, endometrial receptivity, assisted reproductive technology, in vitro fertilization, intracytoplasmic sperm injection.

1. ĮVADAS

Nevaisingumas apibrėžiamas kaip reprodukcinės sveikatos sutrikimas, kai porai, turinčiai reguliarius lytinius santykius ir nenaudojančiai kontracepcijos priemonių, nepavyksta pasiekti nėštumo per 12 mėnesių, jei moteris yra jaunesnė nei 35 metų, arba per 6 mėnesius, jei moteris yra 35 metų ar vyresnė [1]. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO; angl. *World Health Organization*) nevaisingumą apibūdina kaip reikšmingą visuomenės sveikatos problemą. 2022 m. statistikos duomenimis, maždaug vienas iš šešių žmonių pasaulyje bent kartą gyvenime yra susidūręs su nevaisingumu. Nevaisingumas gali turėti neigiamą poveikį tiek visuomenės, tiek paties individo gerovei ir sveikatai – jis siejamas su socialine stigma, ekonominiais sunkumais ir prastėjančia psichologine sveikata [2].

Nutukimas ir jo sukeliama žala šiuolaikinėje visuomenėje taip pat tapo reikšmingu sveikatos priežiūros iššūkiu – palyginti su 1990 m. duomenimis, nutukusių moterų paplitimas pasaulyje 2022 m. išaugo daugiau nei du kartus (nuo 8,4 proc. iki 17,9 proc.) [3]. PSO apibūdina nutukimą kaip daugiaveiksmę lėtinę ligą. Antsvorio ir nutukimo diagnozė dažniausiai nustatoma pasitelkiant kūno masės indekso (KMI) skalę – ši klasifikacija yra plačiai naudojama ir leidžia standartizuoti bei palyginti mokslinių tyrimų rezultatus. KMI – tai kūno svorio (kg) ir ūgio (m) kvadrato santykis (kg/m^2). Šio santykio reikšmė nuo 18,5 iki 24,9 apibūdina normalų svorį, 25,0–29,9 – antsvorį, ≥ 30 – nutukimą. Nutukimas siejamas su padidėjusia 2 tipo cukrinio diabeto, širdies ir kraujagyslių ligų, tam tikrų onkologinių ligų rizika ir sutrikusia reprodukine sveikata [4].

Klinikiniai tyrimai rodo, kad nutukimas gali būti susijęs su moters vaisingumo sutrikimais. Nutukimo poveikis vaisingumui gali pasireikšti ne tik sumažėjusiu gebėjimu pastoti natūraliai, bet ir nepakankamu atsaku į pagalbinio apvaisinimo technologijas (angl. *Assisted Reproductive Technologies*, ART) [5]. Nutukimas siejamas su ovuliacijos disfunkcija, nepakankamu jautrumu kiaušidžių stimuliacijai ir didesnių gonadotropinų dozių poreikiu, sutrikusia kiaušialąsčių bei endometriumo funkcija [6, 7]. Be to, stebimi mažesni gyvų naujagimių gimimo rodikliai ir didesnis persileidimų dažnis po pagalbinio apvaisinimo procedūrų, taip pat didesnė rizika patirti komplikacijų nėštumo metu [6, 8]. Nutukimo poveikis moters vaisingumui ir pagalbinio apvaisinimo rezultatams yra daugialypis – jis gali būti susijęs su metaboliniais, epigenetiniais, endokrininiais ar uždegiminiais pakitimais organizme [9].

Vis dėlto duomenys apie nutukimo poveikį in vitro fertilizacijos procedūroms nėra vienareikšmiai – kai kurie moksliniai tyrimai nurodo, kad ryšys tarp nutukimo ir pagalbinio apvaisinimo rezultatų gali būti nereikšmingas [10, 11]. Tyrimų populiacijų ar išeičių apibūdinimo skirtumai, taip pat papildomi veiksniai, galintys turėti įtakos nevaisingumo gydymo sėkmei, apsunkina galimybę daryti tvirtas išvadas apie KMI poveikį pagalbinio apvaisinimo technologijų sėkmingam pritaikymui [12]. Taigi, vis dar išlieka mokslinių tyrimų, siekiančių įvertinti nutukimo

įtaką nevaisingumo gydymo rezultatams, poreikis [13].

1.1. Darbo tikslas

Įvertinti moterų nutukimo įtaką in vitro fertilizacijos (IVF) ir intracitoplazminės spermos injekcijos (ICSI) metodų efektyvumui ir gydymo išeitims.

1.2. Darbo uždaviniai

1. Nustatyti nutukimo įtaką kiaušidžių stimuliacijos parametrams:
 - a. suminės gonadotropinų dozės poreikiui;
 - b. kiaušidžių stimuliacijos trukmei;
 - c. išgautų kiaušialąsčių skaičiui;
 - d. brandžių kiaušialąsčių skaičiui.
2. Nustatyti nutukimo įtaką embrionų vystymuisi:
 - a. apsivaissinusių kiaušialąsčių skaičiui;
 - b. iki blastocistos stadijos išsivysčiusių embrionų skaičiui.
3. Nustatyti nutukimo įtaką IVF ir ICSI klinikinėms išeitims:
 - a. žmogaus chorioninio gonadotropino (hCG) patvirtintam nėštumui;
 - b. iki 10 nėštumo savaitės besivystančiam nėštumui.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Literatūros paieškos strategija

Literatūros paieška buvo atlikta naudojantis „PubMed“, „Web of Science“, „ScienceDirect“ ir „Cochrane Library“ duomenų bazėmis. Literatūros atranka buvo vykdoma pasitelkiant raktinius žodžius, tokius kaip „obesity“, „body mass index“, „assisted reproductive techniques“, „in vitro fertilization“, „intracytoplasmic sperm injection“, „treatment outcome“. Siekiant išsamiau įvertinti nutukimo poveikio pagalbinio apvaisinimo rezultatams etiopatogenezę, buvo taikyta tikslinė paieška naudojant šiuos raktinių žodžių junginius: „obesity AND endometrial receptivity“, „obesity AND oocyte quality“, „obesity AND embryo development“, „obesity AND HPO axis“, „obesity AND inflammation“, „obesity AND decidualization“, „obesity AND implantation“. Literatūros šaltinių atranka ir analizė buvo vykdoma nuo 2025 m. sausio iki 2025 m. spalio mėn. Į analizę buvo įtraukti moksliniai straipsniai, kurių dauguma buvo paskelbti per pastaruosius 10 metų. Pavieniai ankstesni moksliniai tyrimai įtraukti, jei jie buvo reikšmingi analizuojamos temos patogenezei ar plačiai cituojami literatūroje. Į analizę įtraukti originalūs moksliniai tyrimai, sisteminės literatūros

apžvalgos ir metaanalizės, taip pat oficialios medicininės gairės. Konferencijų tezės, atvejų aprašymai ir nepilno teksto publikacijos nebuvo įtrauktos į analizę.

2.2. Nutukimo poveikis nevaisingumo gydymo rezultatams

Mokslinėje literatūroje vis dažniau nurodomas neigiamas nutukimo poveikis pagalbinio apvaisinimo rezultatams. Sisteminės apžvalgos ir metaanalizės rodo, kad didėjant KMI mažėja klinikinio nėštumo, implantacijos ir gyvų naujagimių gimimo dažnis, o persileidimo rizika didėja [8, 12, 14]. Supramaniam ir bendraautorių atlikta sisteminė literatūros apžvalga ir metaanalizė, apėmusi 49 mokslinius tyrimus, parodė, kad moterims, kurių KMI ≥ 30 kg/m², klinikinio nėštumo rodikliai buvo reikšmingai mažesni, palyginti su normalaus KMI moterimis (OR = 0,80; 95 % CI: 0,74–0,87; $p < 0,001$). Šios metaanalizės rezultatai taip pat parodė, kad nutukusių moterų persileidimo rizika buvo 1,52 karto didesnė (OR = 1,52; 95 % CI: 1,28–1,81; $p < 0,001$), o gyvų naujagimių gimimo tikimybė buvo apie 19 proc. mažesnė (OR = 0,81, 95 % CI: 0,79–0,82, $p < 0,001$), palyginti su normalaus kūno svorio moterimis [14]. Panašius rezultatus patvirtino Sermondade ir bendra autoriai, kurių metaanalizė apėmė 682 532 IVF ciklus. Šios metaanalizės rezultatai patvirtino, kad moterų nutukimas reikšmingai mažina gyvų naujagimių gimimo dažnį po IVF. Moterims, kurių KMI ≥ 30 kg/m² gyvų naujagimių gimimo tikimybė buvo mažesnė apie 15 proc. palyginti su normalaus KMI moterimis (RR = 0,85; 95 % CI: 0,84–0,87). Gyvų naujagimių gimimo dažnis taip pat buvo statistiškai reikšmingai mažesnis atsvarį turinčioms moterims (RR = 0,94; 95 % CI: 0,91–0,97) [12]. 2025 metais paskelbta Boddeti ir bendraautorių sisteminė literatūros apžvalga dar kartą patvirtino, kad nutukimas buvo susijęs su mažesniu implantacijos dažniu, klinikinio nėštumo ir gyvų naujagimių gimimo dažniu, taip pat didesniu persileidimų dažniu [8]. Tang ir bendraautorių atlikta metaanalizė, taikant atsitiktinių efektų modelį ir apėmusi 975 889 IVF ciklus, parodė, kad kiekvienam penkių KMI vienetų padidėjimui klinikinio nėštumo tikimybė sumažėjo apie 5 proc. (RR = 0,95; 95 % CI: 0,94–0,97), gyvų naujagimių gimimo tikimybė – 7 proc. (RR = 0,93; 95 % CI: 0,92–0,95), o persileidimo tikimybė padidėja apie 9 proc. (RR = 1,09; 95 % CI: 1,05–1,12) [13].

Be klinikinio nėštumo ir gyvų naujagimių gimimo išeičių po IVF, nutukimas turi įtakos ir kiaušidžių atsakui į gonadotropinų stimuliaciją – nutukusioms moterims reikia didesnių gonadotropinų dozių [5, 6, 14–16]. Duomenys apie kiaušidžių stimuliacijos trukmę nėra vienareikšmiai – daugelis autorių teigia, kad nutukimas gali būti susijęs su ilgesnės stimuliacijos poreikiu [5,6,15,16], tačiau Supramaniam ir bendraautorių metaanalizės duomenimis, kiaušidžių stimuliacijos trukmė, palyginti su normalaus kūno svorio moterimis, nesiskyrė statistiškai reikšmingai [14]. Ribeiro ir bendraautorių atliktos metaanalizės metu buvo nustatyta, kad nutukimas taip pat gali būti susijęs su mažesniu brandžių kiaušialąsčių kiekiu [16]. Didesnis gonadotropinų

dozių poreikis rodo sumažėjusį kiaušidžių jautrumą hormoninei stimuliacijai. Dėl to gali būti išgaunamas mažesnis oocitų skaičius, o dalis IVF ciklų nutraukiama dėl nepakankamo kiaušidžių atsako į stimuliaciją [5, 6, 15]. Tyrimų duomenimis, IVF ciklų nutraukimų dažnis siekia apie 14 proc., o maždaug pusei šių atvejų nustatomas nepakankamas kiaušidžių atsakas į stimuliaciją [17].

Be to, nutukimas gali apsunkinti pagalbinio apvaisinimo procedūros eigą. Kontroliuojamos kiaušidžių hiperstimuliacijos metu kiaušidės gali pasislinkti aukščiau dubens ertmėje, todėl, esant padidėjusiam poodinio riebalinio audinio kiekiui, mažėja kiaušidžių vizualizacijos galimybės ir padidėja punkcijos komplikacijų, tokių kaip kraujavimas, infekcija ar aplinkinių organų pažeidimas, rizika [15].

Vis dėlto ne visi šaltiniai patvirtina, kad nutukimas turi reikšmingos įtakos nevaisingumo gydymo rezultatams. Schliep ir bendraautorių atlikta prospektyvinė kohortinė studija atskleidė, kad nei moterų, nei vyrų nutukimas, palyginti su normalaus kūno svorio pacientais, nebuvo statistiškai reikšmingai susijęs su apvaisinimo dažniu, embriono kokybe ar gyvų naujagimių gimimo dažniu. Panašūs rezultatai buvo gauti ir vertinant kombinuotą moterų ir vyrų KMI įtaką IVF rezultatams [10]. Kidera ir bendraautorių retrospektyvinis tyrimas, kuriame analizuoti 14 605 IVF ciklai, parodė, kad KMI nebuvo susijęs su klinikinio nėštumo, gyvų naujagimių gimimo ir persileidimo dažniais, perkeliant aukštos kokybės blastocistas (angl. *high-grade blastocyst*). Panašūs rezultatai buvo gauti atliekant užšaldytų embrionų perkėlimą (angl. *frozen-thawed embryo transfer*, FET) [11]. Svensson ir bendraautorių tyrimo rezultatai taip pat parodė, kad riebalinio audinio kiekis ir pasiskirstymas, vertinti pagal KMI, juosmens apimtį ir juosmens–ūgio santykį, nebuvo identifikuoti kaip patikimi klinikinio nėštumo ir gyvų naujagimių gimimo dažnio prognostiniai rodikliai [18].

Skirtingų tyrimų rezultatų neatitikimus gali lemti metodologinis studijų heterogeniškumas. Nors Supramaniam ir Sermondade metaanalizėse įtrauktų tyrimų kokybė buvo kruopščiai įvertinta, vis dėlto išlieka reikšmingi tyrimų populiacijų ir išeičių apibūdinimo skirtumai. Prieštaringi tyrimų rezultatai gali būti susiję su skirtingais IVF procedūrų atlikimo metodais skirtingose gydymo įstaigose [11]. Be to, svarbu įvertinti ir papildomus veiksnius, galinčius turėti įtakos nevaisingumo gydymo rezultatams ir apsunkinti jų interpretaciją. Šie veiksniai apima pacienčių amžių, rūkymo statusą ir intensyvumą, nevaisingumo trukmę ir akušerinę anamnezę, etninę kilmę bei sociodemografinį statusą [12, 14]. Provost ir bendraautorių tyrimas, kuriame analizuota viena didžiausių imčių – 239 127 švieži autologiniai (angl. *fresh autologous*) IVF ciklai, leido, taikant logistinės regresijos modelį, kontroliuoti tokius veiksnius kaip pacienčių amžius, rūkymo statusas, išgautų kiaušialąsčių kiekis, perkeltų embrionų ir blastocistų skaičius. Nustatytas statistiškai reikšmingas nėštumo rodiklių mažėjimas didėjant KMI, net ir pakoregavus rezultatus pagal papildomus veiksnius [19]. Implantacijos dažnis mažėjo maždaug 0,2–0,25 proc., o gyvų naujagimių gimimo dažnis – apie 0,3–0,4 proc. kiekvienam 1 kg/m² KMI padidėjimui, kai KMI

viršijo 25 kg/m² [15, 19]. Persileidimų dažnis taip pat palaipsniui didėjo didėjant KMI kategorijoms – nuo 11,3 proc. normalaus KMI grupėje iki 20,3 proc. aukščiausio KMI grupėje (OR = 1,87; 95 % CI: 1,18–2,95; p < 0,007). Statistinis reikšmingumas išliko visose kohortose [19]. Taip pat kuomet KMI viršijo 40 kg/m², nežymiai mažėjo išgautų kiaušialąsčių ir aukštos kokybės embrionų kiekis [15, 19].

Be to, dauguma tyrimų, nustačiusių neigiamą nutukimo poveikį IVF rezultatams, apėmė būtent šviežių embrionų perkėlimus [18]. Prost ir bendraautorių tyrimas, kuriame buvo nagrinėta moterų nutukimo įtaką IVF rezultatams, taikant tik užšaldytų embrionų perkėlimus, parodė, kad implantacijos, klinikinio nėštumo bei gyvų naujagimių gimimo dažniai buvo panašūs nutukusių ir normalaus svorio moterų grupėse. Vertinant moterų nutukimo įtaką, buvo atsižvelgta į amžių, rūkymo statusą, gimdymų skaičių, endometriumo storį, antimiulerinio hormono (AMH) lygį, perkeltų blastocistų skaičių ir nevaisingumo diagnozę [20]. Kim ir bendraautorių tyrimo, kuriame taip pat analizuotas užšaldytų embrionų perkėlimas, duomenimis, taip pat nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo nutukimo ryšio su embriologiniais, implantacijos ar persileidimo rodikliais. Autorių teigimu, prastesni nėštumo ir gyvų naujagimių gimimo rodikliai, nustatyti ankstesniuose tyrimuose, gali būti susiję būtent su šviežių embrionų perkėlimu, o užšaldytų embrionų perkėlimas gali pagerinti pagalbinio apvaisinimo technologijų rezultatus, ypač antsvorio turinčioms ir nutukusioms pacientėms [21].

2.3. Nutukimo poveikio pagalbinio apvaisinimo rezultatams etiopatogenezė

Nutukimo poveikio nevaisingumo gydymo rezultatams etiopatogenezė nėra iki galo aiški. Goldman ir bendraautoriai iškėlė prielaidą, kad nutukusių moterų kiaušialąstėse gali būti pakitę mitozės procesai ir ląstelių dalijimosi mechanizmai. Dėl šių pakitimų gali atsirasti aneuploidija, galinti turėti įtakos pagalbinio apvaisinimo technologijų sėkmingam pritaikymui. Tačiau atlikus 279 IVF ciklą analizę, pasitelkiant preimplantacinės genetinės diagnostikos 24 chromosomų patikrą, nebuvo nustatyta ryšio tarp nutukimo ir euploidinių embrionų skaičiaus [22]. Remiantis Cimadomo ir bendraautorių atliktos sisteminės literatūros apžvalgos ir metaanalizės rezultatais, nutukusių moterų grupėje buvo statistiškai reikšmingai mažesnis gyvų naujagimių gimimo dažnis ir didesnis persileidimų dažnis net po euploidinio embriono perkėlimo [23]. Šie rezultatai rodo, kad neigiamas nutukimo poveikis IVF rezultatams nėra susijęs su aneuploidija [22]. Manoma, jog sumažėję euploidinių embrionų implantacijos rodikliai ir padidėję persileidimo dažniai nutukusių moterų grupėje gali būti nulemti tam tikrų endometriumo veiksnių [9].

Vienas geriausių modelių, padedančių paaiškinti nutukimo poveikį nevaisingumo gydymo rezultatams, yra kiaušialąsčių donorystės modelis [15]. Provost ir bendraautorių tyrime, kuriame analizuoti 22 317 kiaušialąsčių donorystės ciklai, nustatyta, kad recipientės KMI turėjo statistiškai

reikšmingą neigiamą poveikį klinikinio nėštumo ir gyvų naujagimių gimimo dažniui, o palankiausi rezultatai nustatyti, kai recipienčių KMI buvo normalus arba žemas. Šie rezultatai leidžia teigti, kad nutukimas gali neigiamai veikti endometriumo funkciją [24]. Be to, nors nutukusių moterų embrionų aneuploidijos rizika nėra padidėjusi, vis dėlto yra įrodymų, kad nutukimas gali lemti tam tikrus metabolinius ir funkcinis pakitimus kiaušialąstėse ir embrionuose, kurie turi įtakos sumažėjusiam apvaisinimo efektyvumui ir blogesniai implantacijos potencialui po IVF [9]. Galiausiai nutukimas taip pat yra susijęs su hormoniniais ir ovuliacijos sutrikimais, kurie gali turėti įtakos nevaisingumo atsiradimui ir prastesniems pagalbinio apvaisinimo rezultatams [6].

2.3.1. Nutukimo poveikis pagumburio–hipofizės–kiaušidžių ašiai

Vienas labiausiai ištirtų mechanizmų – ryšys tarp nutukimo ir ovuliacijos sutrikimų. Nutukimui būdingas specifinis metabolinis profilis, pasižymintis atsparumu insulinui. Padidėjęs cirkuliuojančio insulino kraujyje kiekis, atsirandantis kaip kompensacinė reakcija į rezistentiškumą insulinui, skatina kiaušidžių theca ląsteles gaminti per didelį androgenų kiekį, dėl ko sukeliamas hiperandrogeninė būseną. Insulinas taip pat slopina lytinius hormonus surišančio globulino (angl. *sex hormone-binding globulin*, SHBG) sintezę, todėl padidėja laisvai cirkuliuojančių androgenų kiekis [25]. Esant pertekliniam riebaliniam audiniui, padidėja ir aromatazių, konvertuojančių androgenus į estrogenus, aktyvumas. Tokiu būdu padidėjus estrogenų koncentracijai kraujyje, sukeliamas neigiamas grįžtamasis ryšys pagumburio–hipofizės–kiaušidžių (angl. *hypothalamic–pituitary–ovarian*, HPO) ašyje [26].

Nutukusių asmenų organizme taip pat stebimas leptino, adipocitų gaminamo ląstelių signalinio baltymo, koncentracijos padidėjimas. Manoma, kad padidėjęs leptino kiekis kraujyje sutrikdo pulsinę gonadotropinus atpalaiduojančio hormono (angl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) sekreciją ir sumažina GnRH neuronų jautrumą leptino reguliuojančiam poveikiui. Šis sutrikimas gali lemti liuteinizuojančio hormono (angl. *luteinizing hormone*, LH) ir folikulus stimuliuojančio hormono (angl. *follicle-stimulating hormone*, FSH) sekrecijos pokyčius bei paveikti folikulų vystymąsi [25, 26].

Aukščiau minėti hormonų sintezės bei koncentracijos pokyčiai, tokie kaip hiperinsulinemija, sumažėjęs SHBG kiekis, padidėjęs androgenų kiekis ir suaktyvėjęs androgenų konvertavimas į estrogenus, taip pat padidėjęs leptino kiekis lemia pagumburio funkcijos pakitimus, sutrikusį gonadotropinų sekrecijos mechanizmą ir folikulogenezę. Šie pokyčiai pasireiškia menstruacinio ciklo pakitimais ir ovuliacijos disfunkcija [5, 15]. Mokslinių tyrimų duomenimis, anovuliacinio nevaisingumo rizika nutukusioms moterims yra daugiau nei du kartus didesnė, palyginti su normalaus KMI moterimis. Net jei ovuliacinė funkcija nėra sutrikusi, nutukusių moterų pastojimo procesas gali užtrukti ilgiau [15].

2.3.2. Nutukimo sukeltas lėtinis uždegimas – poveikis oocito kokybei

Nutukimas dažnai siejamas su lėtiniu, mažo laipsnio uždegiminiu procesu. Šios būklės metu riebalinis audinys tampa pagrindiniu prouždegiminių adipokinių, tokių kaip leptinas, tumoro nekrozės faktorius alfa (TNF- α) ir interleukinas 6 (IL-6), gamybos šaltiniu. Nutukusiųjų moterų kraujyje taip pat nustatoma mažesnė prieš uždegiminio adipokino – adiponektino – koncentracija [5, 25]. Lėtiniam uždegimui būdingas oksidacinis stresas, susijęs su padidėjusia reaktyviųjų deguonies formų (angl. *reactive oxygen species*, ROS) gamyba. Perteklinis ROS kaupimasis turi neigiamą poveikį ląstelių bei organelių funkcijai. Jis sukelia mitochondrijų membranų struktūros pažeidimus bei endoplazminio tinklo stresą [27].

Oksidacinis stresas trikdo tiek mejozinį, tiek citoplazminį kiaušialąsčių brendimą [28]. Oocito brendimas vyksta dviem etapais: branduolinio brendimo metu vyksta mejozės atsinaujinimas, o citoplazminio brendimo metu – mitochondrijų persiskirstymas, maistinių medžiagų kaupimas bei tam tikrų RNR molekulių ir baltymų saugojimas ar skaidymas [26, 28]. Tik suderintas branduolio ir citoplazmos brendimas lemia kokybiško oocito formavimąsi. Toks oocitas gali būti apvaisintas, vystytis iki embriono ir užtikrinti sėkmingą nėštumą [28]. Tyrimai su nutukusiomis, riebiu maistu maitintomis pelėmis parodė, kad jų oocitų kokybė buvo prastesnė, o tai siejama su oksidacinio streso sukelta ankstyva apoptoze ir pakitusiomis epigenetinėmis modifikacijomis [29]. Remiantis Sigal ir bendraautorių tyrimo duomenimis, nutukimas neigiamai veikia oocitų kokybę ir moterų organizme [30].

Tinkamam oocito vystymuisi svarbi ir folikulinė aplinka (angl. *follicular environment*). Manoma, kad folikulinio skysčio sudėtis turi įtakos oocito vystymosi potencialui per hormonus, augimo faktorius, oksidacinį stresą ir uždegiminius mediatorius [31]. Didėjant KMI, folikuliniam skystyje daugėja insulino, gliukozės, trigliceridų, neesterifikuotų riebalų rūgščių, didelio tankio lipoproteinų, taip pat leptino, uždegiminių citokinių ir uždegimo žymens – C reaktyvinio baltymo [31, 32]. Trigliceridų ir neesterifikuotų riebalų rūgščių kaupimas sukelia lipotoksiškumą, kuris pažeidžia oocito organeles, o nutukimo sukeltas sutrikęs mitochondrijų pasiskirstymas ir padidėję ROS kiekiai oocituose turi įtakos verpstės formavimuisi ir chromosomų išsidėstymui [32]. Taigi oksidacinis stresas folikulinio skysčio aplinkoje lemia sutrikusį tiek oocitų, tiek embrionų vystymąsi ir turi neigiamos įtakos nėštumo išeitimui [33].

2.3.3. Nutukimo poveikis embriono kokybei ir vystymuisi

Nutukimas turi reikšmingą poveikį embriono kokybei ir jo tolesniam vystymuisi. Mokslinių tyrimų duomenimis, antsvorio ir nutukimo turinčių moterų embrionai pasižymi pakitusiu vystymosi tempu – jie rečiau pasiekia blastocistos stadiją, taip pat stebimi statistiškai reikšmingi skirtumai tarp laiko, per kurį penkių ląstelių stadijos embrionas pasiekia aštuonias ląsteles (angl. *t8–t5 (transition*

from 5 to 8 cells)) [32, 34]. Manoma, kad nutukimas lemia ankstyvojo embriono vystymosi sulėtėjimą dėl padidėjusio genominio nestabilumo ir prastesnės oocitų kokybės [32].

Oocito skersmuo laikomas vienu iš embriono vystymosi potencialo rodiklių – nustatyta, kad iš nutukusių moterų gauti oocitai yra mažesnio dydžio, palyginti su normalaus KMI moterų kiaušialąstėmis [32, 34]. Be to, moters nutukimas siejamas su epigenetiniais pokyčiais, įskaitant DNR metilinimo procesų ir chromatinio struktūros modifikacijas oocituose, dėl kurių sutrinka genų raiškos reguliacija bei embriono vystymasis [31].

Nutukusių moterų embrionuose taip pat aptikti reikšmingi metaboliniai pokyčiai – sumažėjęs gliukozės pasisavinimas, pakitęs aminorūgščių apykaitos balansas ir padidėjusi trigliceridų koncentracija. Kadangi embriono metabolizmas glaudžiai susijęs su jo vystymosi potencialu, mažesnis gliukozės sunaudojimas blastocistos stadijoje vertinamas kaip sumažėjusio embriono gyvybingumo požymis [34].

Taip pat nustatyta, kad nutukusių moterų blastocistose yra mažiau trofektodermos ląstelių – būtent iš jų formuojasi citotrofoblastas ir sincitiotrofoblastas, sudarantys placentos pagrindą. Dėl sumažėjusio trofektodermos ląstelių kiekio mažėja chorioninių pirmtakų ląstelių skaičius, o tai gali lemti nepakankamą placentos augimą ir jos funkcinius sutrikimus [34].

2.3.4. Nutukimo poveikis endometriumui

Perteklinio riebalinio audinio sukeliamas vietinis uždegimas, imuninės sistemos pokyčiai ir mitochondrijų stresas turi įtakos endometriumo decidualizacijos sutrikimams [35]. Decidualizacija – tai procesas, vykstantis vidurinėje–vėlyvoje progesterono sekrecinėje fazėje. Šio proceso metu vyksta estrogenais paruošto endometriumo diferenciacija į receptyvų audinį, parengtą blastocistos implantacijai. Decidualizacijos metu endometriumo stromos ląstelės diferencijuojasi į sekretuojančias decidualines stromos ląsteles, taip pat vyksta gimdos spiralinių arterijų augimas ir pailgėjimas [36]. Galio ir bendraautorijų atliktame tyrime, kuriame buvo vertinti du decidualizacijos biocheminiai žymenys (PRL ir IGFBP-1), nustatyta, kad šių žymenų mRNR raiška endometriumo stromos ląstelėse, gautose iš nutukusių moterų, po 14 dienų decidualizacijos buvo reikšmingai mažesnė, nei šių žymenų raiška ląstelėse, gautose iš normalaus svorio moterų. Tai reiškia, kad nutukimas slopina decidualizacijos procesą. Šio tyrimo rezultatai taip pat parodė, kad perteklinis riebalinis audinys gali lemti ankstyvą trofoblasto invaziją [35]. Ankstyva trofoblasto invazija lemia nepakankamą motinos spiralinių arterijų persitvarkymą, dėl ko sutrinka placentos perfuzija. Hipoksinė placenta išskiria uždegiminius citokinus, antiangiogeninius veiksnius ir reaktyvias deguonies formas į sisteminę kraujotaką. Šie veiksniai vėliau sukelia sisteminę endotelio disfunkciją, kuri gali lemti klinikinius preeklampsijos požymius [37].

Nutukimo sukelti metaboliniai pakitimai moters organizme taip pat prisideda prie

endometriumo receptyvumo pokyčių [38]. Endometriumo receptyvumas – tai cikliškas procesas, vykstantis nepriklausomai nuo nėštumo ir apribotas sekrecine menstruacinio ciklo faze, vadinama “implantacijos langu”. Šis laikotarpis paprastai nustatomas 20–24 ciklo dienomis, esant 28 dienų menstruaciniam ciklui [35]. Bellver ir bendraautorių atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad nutukimas neigiamai veikia endometriumo receptyvumą, daugiausia dėl implantacijos lango vėlavimo, kuris ryškėja didėjant KMI ir esant metaboliniams sutrikimams [38]. Comstock ir bendraautoriai, tyrinėdami endometriumo genų raiškos pokyčius skirtingose KMI grupėse, nustatė, kad nutukimas buvo susijęs su reikšmingais endometriumo genų raiškos pokyčiais optimalaus implantacijos lango metu, ypač pacientėms, turinčioms metabolinį sindromą. Didėjant KMI, buvo dažniau nustatytas nereceptyvus endometriumas ir ryškesni genų raiškos pokyčiai. Tokia endometriumo genų raiškos disreguliacija, tikėtina, prisideda prie didesnės nevaisingumo, nepalankių nėštumo išeikių ir prastų pagalbinio apvaisinimo rezultatų rizikos nutukusioms moterims [39].

2.4. Svorio mažinimo įtaka pagalbinio apvaisinimo technologijų rezultatams

Svorio mažinimo poveikis iki pagalbinio apvaisinimo procedūrų vis dar išlieka diskutuotinas. Michalopoulou ir bendraautorių sisteminės literatūros apžvalgos ir metaanalizės rezultatai parodė, kad svorio mažinimo intervencijos prieš IVF buvo susijusios su 47 proc. didesniu spontaninio (natūralaus) pastojimo dažniu (RR = 1,47; 95 % CI 1,26–1,73). Tačiau įrodymai apie svorio mažinimo poveikį nėštumui po IVF išliko neapibrėžti [40]. Jeong ir bendraautorių metaanalizė nenustatė reikšmingų skirtumų klinikinio nėštumo, persileidimų, negimdinių nėštumų dažnių rodikliuose, lyginant svorio mažinimo ir kontrolines grupes. Pastebėta, kad svorio mažinimas prieš IVF nutukusioms ar antsvorio turinčioms moterims gali nežymiai padidinti gyvų naujagimių gimimų dažnį, tačiau šie rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi [41]. Vis dėlto dalis ekspertų pabrėžia svorio mažinimo prieš pagalbinio apvaisinimo technologijų taikymą moterims, turinčioms antsvorio ar nutukimą, svarbą. Kai kuriose valstybėse net atsisakoma taikyti IVF procedūras pacientėms, viršijančioms tam tikrą KMI ribą. Australijoje ir Naujojoje Zelandijoje KMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ laikomas reikšmingu rizikos veiksniu ir gali būti vertinamas kaip kontraindikacija pagalbinio apvaisinimo procedūrų taikymui, tuo tarpu Jungtinėse Amerikos Valstijose KMI ribinės vertės (angl. *cut-off*) nėra griežtai apibrėžtos, tačiau praktikoje dažnai taikomos ir svyruoja nuo 35 iki 50 kg/m^2 [42–44]. Nacionalinio sveikatos ir priežiūros kompetencijos instituto (angl. *National Institute for Care and Health Excellence, NICE*) gairėse pabrėžiama, kad rekomenduojamas moters KMI prieš pagalbinio apvaisinimo procedūrų taikymą turėtų būti nuo 19 iki 30 kg/m^2 [45].

Kelley ir bendraautorių atliktos nacionalinės vaisingumo specialistų apklausos rezultatai parodė, kad nuomonės dėl KMI ribinių verčių, taikomų sprendžiant dėl pagalbinio apvaisinimo procedūrų skyrimo, reikšmingai skiriasi. Dalis respondentų manė, kad tokios ribos turėtų būti

taikomos, kadangi nutukimas yra siejamas su didesne didelės rizikos nėštumo tikimybe ir blogesnėmis nevaisingumo gydymo išeitimis. Tačiau kiti respondentai laikėsi nuomonės, kad tokie ribojimai gali stigmatizuoti nutukusias moteris ir atitolinti jų galimybes gauti nevaisingumo gydymą, ypač vyresnio amžiaus pacientėms, kurioms būdingas ribotas reprodukcinis laikotarpis [44]. Amerikos reprodukcinės medicinos draugijos (angl. *American Society for Reproductive Medicine, ASRM*) rekomendacijose akcentuojama, kad nėra nei medicininių, nei etinių pagrindų nustatyti tam tikrą KMI ribą, nuo kurios būtų ribojamas nevaisingumo gydymas [6].

Vis dėlto reikėtų atkreipti dėmesį ir į tai, kad nutukimas sukelia sudėtingą metabolinę aplinką vaisiaus augimui, o tai gali turėti įtakos vaisiaus sveikatos sutrikimų ar kitų nėštumo komplikacijų atsiradimui [42]. Lyginant su normalaus svorio moterimis, nutukusios moterys turi didesnę perinatalinių komplikacijų riziką, įskaitant hipertenziją, preeklampsiją, gestacinį diabetą, įgimtas anomalijas, negyvo naujagimio gimimą ir didesnę cezario pjūvio operacijos (CPO) poreikį [42, 46]. Yang ir bendraautorių retrospektyvinė kohortinė studija parodė, kad po svorio mažinimo intervencijų, palyginti su kontroline grupe, reikšmingai sumažėjo gliukozės koncentracija kraujyje ir insulino lygis bei padidėjo naujagimių gimimo svoris, kas leidžia daryti prielaidą, kad svorio mažinimas prieš pagalbinio apvaisinimo procedūras gali pagerinti placentos kraujotaką ir sumažinti rezistentiškumą insulinui [46]. Liu ir bendraautorių retrospektyvinio kohortinio tyrimo rezultatai parodė, kad 10–15 proc. KMI sumažinimas nutukusioms moterims reikšmingai sumažino hipertenzijos, vaisiaus makrosomijos ir CPO poreikio riziką. Atsvario turinčioms moterims vos 5 proc. KMI sumažinimas buvo susijęs su reikšmingai sumažėjusia gestacinio diabeto, vaisiaus makrosomijos ir CPO poreikio rizika [47]. Taigi nors stiprių įrodymų, kad svorio mažinimo intervencijos pagerintų IVF rezultatus, kol kas nėra, svorio mažinimas prieš IVF gali turėti bendrą naudą sveikatai bei padėti sumažinti perinatalinių komplikacijų riziką.

3. DARBO METODAI

3.1. Tyrimo organizavimas

Šio retrospektyvinio tyrimo duomenys buvo surinkti iš Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Vaisingumo centro nuasmenintos elektroninės duomenų bazės. Į analizę įtrauktos pacientės, kurioms nuo 2023 m. sausio 1 d. iki 2024 m. spalio 30 d. buvo taikytos pagalbinio apvaisinimo procedūros (IVF arba ICSI). Tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas (Nr. 2021/3-1327-804). Atsižvelgiant į retrospektyvinį tyrimo pobūdį, individualių pacienčių informuotų sutikimų nereikėjo. Prieš atliekant statistinę analizę, visi duomenys buvo nuasmeninti.

3.2. Tyrimo dizainas ir tiriamųjų populiacija

Iš viso į tyrimą įtrauktos 576 pacientės, kurioms tiriamuoju laikotarpiu VUL SK Vaisingumo centre dėl nevaisingumo buvo taikyta kontroliuojama kiaušidžių stimuliacija pagal patvirtintus klinikinius protokolus. Visoms pacientėms buvo atlikta kiaušidžių punkcija ir kiaušialąsčių aspiracija praėjus 36 valandoms po chorioninio gonadotropino (hCG) ar triptorelino trigerio suleidimo, o apvaisinimui taikyti IVF arba ICSI metodai. Daugumai pacienčių atliktas embriono (-ų) ir (arba) blastocistos (-ų) perkėlimas šviežiame cikle, tačiau daliai pacienčių, esant padidėjusiai kiaušidžių hiperstimuliacijos rizikai ar kitoms klinikinėms indikacijoms, buvo pasirinkta „visų embrionų šaldymo“ (angl. „freeze-all“) taktika, kai visos gautos blastocistos buvo užšaldytos. Po šviežio embriono ar blastocistos perkėlimo visoms pacientėms buvo skiriami progesterono preparatai liuteininei fazei palaikyti.

Į galutinę duomenų analizę nebuvo įtrauktos pacientės, kurioms kiaušidžių stimuliacija buvo atlikta vaisingumo išsaugojimo tikslais prieš onkologinės ligos gydymą, taip pat poros, kurioms apvaisinimui buvo naudotos moteriškos ar vyriškos donorinės ląstelės.

3.3. Tyrimo duomenys

Duomenų bazė buvo sudaryta naudojant „Microsoft Excel“ programą. Buvo renkami pacienčių demografiniai duomenys: amžius, ūgis, svoris, duomenys apie rūkymo statusą. Kūno masės indeksas buvo apskaičiuojamas pagal PSO patvirtintą formulę (kg/m^2). Pagal KMI reikšmę pacientės buvo suskirstytos į 5 grupes: 1 grupė – KMI reikšmė $<18,5$ (nepakankamas svoris); 2 grupė – $18,5\text{--}24,9$ (normalus svoris); 3 grupė – $25\text{--}29,9$ (antsvoris), 4 grupė – $30\text{--}34,9$ (I klasės nutukimas), 5 grupė – ≥ 35 (II–III klasės nutukimas). Toks pacienčių paskirstymas buvo pasirinktas siekiant išlaikyti standartinę PSO klasifikaciją ir leido palyginti gautus rezultatus su kitų mokslinių tyrimų duomenimis. II ir III klasės nutukimą turinčios pacientės buvo sujungtos į vieną kategoriją (5 grupė), kadangi III klasės nutukimą turinčių moterų skaičius buvo mažas.

Buvo renkami tokie pacienčių ginekologinės anamnezės rodikliai kaip ciklo reguliarumas, AMH koncentracija (ng/ml), gretutinės ligos, galinčios turėti įtakos pagalbinio apvaisinimo rezultatams, tokios kaip endometrioze, skydliaukės patologija, hiperprolaktinemija. Taip pat buvo renkami nevaisingumo anamnezės duomenys: nevaisingumo trukmė (metais) ir nevaisingumo priežastis – kiaušintakių faktorius, anovuliacija, partnerio nevaisingumas, neaiškos kilmės nevaisingumas.

Buvo renkami pagalbinio apvaisinimo procedūros duomenys: gydymo būdas (IVF ar ICSI), kiaušidžių stimuliacijos protokolai (gonadotropinų agonistų ar antagonistų), suminė gonadotropinų dozė, stimuliacijos dienų skaičius, išgautų, brandžių ir apsivaisinusių kiaušialąsčių skaičius, išsivysčiusių blastocistų skaičius, perkeltų embrionų skaičius, embriono/-ų perkėlimo diena,

dvigubas embrionų perkėlimas, o taip pat *freeze-all* taktikos taikymas.

Išgautų kiaušialąsčių skaičius apibrėžiamas kaip visų kiaušialąsčių, gautų atliekant transvaginalinę folikulų punkciją po kiaušidžių stimuliacijos, skaičius. Brandžiomis kiaušialąstėmis buvo laikomos metafazės II (MII) stadijos kiaušialąstės, tinkamos apvaisinimui. Apsivaisinusių kiaušialąsčių skaičius buvo apibrėžiamas kaip oocitų skaičius, kuriuose po apvaisinimo nustatyti du pronukleusai (2PN), tai rodo sėkmingą apvaisinimo procesą. Išsivysčiusių blastocistų skaičius apibūdino tuos embrionus, kurie pasiekė blastocistos stadiją, įprastai penktą vystymosi parą po apvaisinimo (rečiau šeštą parą). Perkeltų embrionų skaičius nurodo embrionų skaičių, kurie buvo perkelti į gimdos ertmę, o embriono perkėlimo diena – diena, kai embrionas buvo perkeltas į gimdos ertmę (2–3 arba 5 parą). Dvigubo embrionų perkėlimo (angl. *double embryo transfer, DET*) metu į gimdą buvo perkeliama du embrionai, siekiant padidinti pastojimo tikimybę. *Freeze-all* strategija apibrėžiama kaip klinikinė taktika, kai po kiaušidžių stimuliacijos ir apvaisinimo visi gauti embrionai yra kriokonservuojami, neatliekant perkėlimo šviežiame cikle.

Išėjimams matuoti buvo renkami tokie rodikliai kaip hCG koncentracija kraujyje, taip pat buvo fiksuojama, ar nėštumas vystėsi iki 10 savaičių. hCG patvirtintas nėštumas buvo apibrėžtas kaip > 5 mIU/ml hCG koncentracijos nustatymas praėjus 14 dienų po kiaušidžių punkcijos. Besivystančiu nėštumu laikytas echoskopiskai patvirtintas nėštumas gimdoje, besitęsiantis ne trumpiau nei 10 nėštumo savaičių. Toks nėštumo laikotarpio apibrėžimas pasirinktas atsižvelgiant į klinikinę praktiką. VUL SK Vaisingumo centre pacientės po pagalbinio apvaisinimo procedūrų stebimos iki maždaug 10 nėštumo savaitės, po kurios 12–13 nėštumo savaitę pacientė konsultuojama gydytojo genetiko, o vėliau jau prižiūrima likusį nėštumo laiką ambulatorinės grandies gydytojo akušerio ginekologo. Buvo taip pat renkami duomenys apie daugiavaisio nėštumo dažnį, t.y. tuos atvejus, kai gimdos ertmėje nustatyti ≥ 2 vaisiai.

3.4. Statistinė analizė

Statistinė analizė buvo atlikta naudojant programinę įrangą „IBM® SPSS Statistics 31.1“.

Taikant aprašomosios statistikos metodus, buvo apskaičiuoti tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai rodikliai. Kiekybinių kintamųjų pasiskirstymas įvertintas taikant Shapiro–Wilk normalumo kriterijų. Kadangi daugumos rodiklių pasiskirstymas neatitiko normaliojo skirstinio, jų centrinei tendencijai ir sklaidai apibūdinti buvo apskaičiuota mediana ir tarpkvartilinis intervalas (IQR), o duomenys pateikti penkiose KMI grupėse, siekiant palyginti rezultatus tarp grupių.

Kategoriniams ir dichotominiams kintamiesiems apibūdinti naudota dažnių analizė (angl. *frequencies*), o rezultatai pateikti kaip absoliutūs dažniai (n) ir procentinės reikšmės (proc.) penkiose KMI grupėse, siekiant palyginti rodiklių pasiskirstymą tarp grupių. Procentinė reikšmė nurodė, kokia dalis tos atitinkamos KMI grupės pacienčių turėjo nagrinėjamą rodiklį arba joms

buvo taikytas atitinkamas gydymas.

Taikant analitinės statistikos metodus, buvo siekiama nustatyti galimus ryšius tarp KMI ir įvairių klinikinių bei procedūrinių veiksnių, įskaitant nevaisingumo priežastį, gretutines ligas, AMH koncentraciją, nevaisingumo trukmę, taikyto pagalbinio apvaisinimo metodo (IVF ar ICSI) pasirinkimą, stimuliacijos protokolo tipą, suminę gonadotropinų dozę, stimuliacijos dienų skaičių, išgautų, brandžių, apvaisinusių kiaušialąsčių bei išsivysčiusių blastocistų skaičių ir talpintų embrionų skaičių. Taip pat vertintos sąsajos tarp KMI ir embriono perkėlimo dienos, dvigubo embrionų perkėlimo bei *freeze-all* taktikos pasirinkimo, taip pat daugiavaissio nėštumo dažnio. Galiausiai buvo analizuojamas KMI ryšys su pagalbinio apvaisinimo išeitimis: hCG patvirtinto nėštumo ir besivystančio iki 10 savaitės nėštumo dažniu. hCG patvirtinto nėštumo statistinė analizė buvo taikoma pacienčių imtyje, kurioms buvo perkeltas bent vienas embrionas. Besivystančio nėštumo analizė buvo atlikta tarp pacienčių, kurioms buvo nustatytas hCG patvirtintas nėštumas.

Kategorinių kintamųjų tarpusavio ryšiui nustatyti buvo naudota binarinė logistinė regresija, apskaičiuojant šansų santykius (angl. *odds ratio*, OR) ir jų 95 proc. pasikliautuosius intervalus (angl. *confidence intervals*, 95% CI). KMI vertintas tiek kaip kategorinis (KMI grupės), tiek kaip tęstinis kintamasis. KMI, kaip kategorinio rodiklio, analizė taikyta siekiant palyginti klinikines KMI grupes su referencine, t. y. normalaus svorio grupe. Tęstinis KMI naudotas norint įvertinti KMI vieneto pokyčio sąsajas su nagrinėjamu rezultatu.

Kadangi daugelio tolydžių rodiklių pasiskirstymas neatitiko normalumo, jų palyginimui tarp KMI grupių buvo taikytas Kruskal–Wallis testas. Skirtumams tarp grupių įvertinti buvo naudojami post hoc poriniai palyginimai su Bonferroni korekcija. Ryšiams tarp KMI, kaip tęstinio kintamojo, ir tolydžių rodiklių vertinti apskaičiuota Spearmano koreliacija, siekiant gauti patikimesnį įvertį esant nenormaliam kintamųjų pasiskirstymui.

Visuose statistiniuose vertinimuose statistiškai reikšminga buvo laikoma $p < 0,05$.

3.5. Studento indėlis į šio biomedicininio tyrimo atlikimą

Šio darbo autorius atliko duomenų parengimą statistinei analizei, t.y. pritaikė darbo metodų skyriuje nurodytus įtraukimo ir atmetimo kriterijus, įvertino duomenų pilnumą ir nuoseklumą. Taip pat darbo autorius savarankiškai atliko statistinę duomenų analizę, parengė rezultatų lenteles ir grafikus bei interpretavo ir aprašė gautus rezultatus.

3.6. Dirbtinio intelekto naudojimas

Dirbtinis intelektas šiame darbe buvo naudojamas kaip pagalbinė priemonė mokslinių straipsnių vertimui iš anglų kalbos į lietuvių kalbą. Tai leido užtikrinti kuo tikslesnį terminų perteikimą ir išvengti galimų interpretacijos ar sąvokų netikslumų. Taip pat dirbtinis intelektas buvo

taikytas kalbos ir rašybos korekcijai, siekiant užtikrinti nuoseklų akademinį stilių bei sumažinti gramatinių ar stilistinių klaidų riziką. Visais atvejais galutinis tekstas buvo peržiūrėtas ir patvirtintas šio darbo autoriaus. Taip užtikrintas atitikimas baigiamojo darbo reikalavimams ir turinio tikslumas. Tekstas parengtas remiantis analizuota moksline literatūra.

4. REZULTATAI

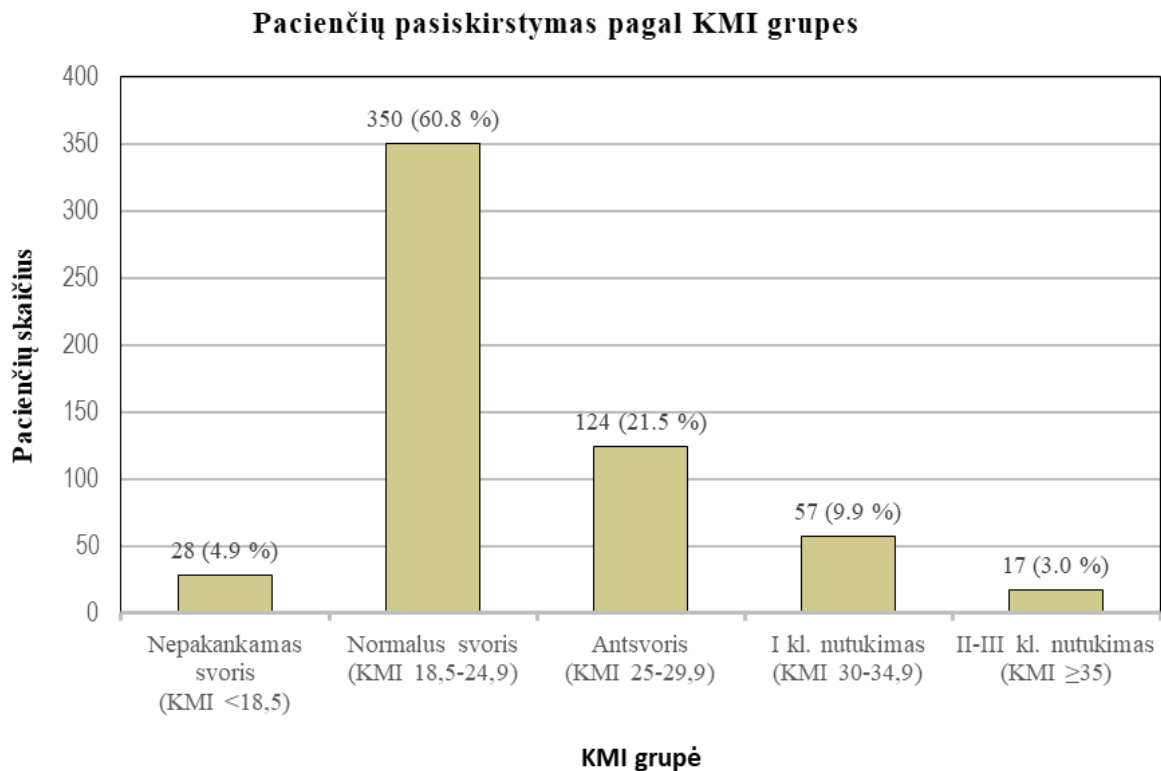
4.1. Tiriamųjų charakteristikos

Į tyrimą buvo įtrauktos 576 moterys. Pagal PSO KMI klasifikaciją, pacientės buvo suskirstytos į grupes (1 pav.). Didžiausią tiriamųjų dalį sudarė 2 grupės pacientės, tuo tarpu 5 grupės pacienčių dalis buvo mažiausia.

Visose KMI grupėse pacienčių amžiaus mediana buvo panaši (35–36 metai). Analizuojant nevaisingumo trukmę, ryškių skirtumų nenustatyta – mediana visose grupėse svyravo nuo 2 iki 3,5 metų. AMH koncentracija tarp KMI grupių taip pat reikšmingai nesiskyrė (1 lentelė).

Analizuojant pacienčių nevaisingumo priežastis nustatyta, kad dažniausia nevaisingumo priežastis – neaiškos kilmės nevaisingumas – sudarė daugiau nei pusę tiriamų atvejų. Partnerio nevaisingumas buvo nustatytas 26,2 proc. atvejų. Daugumai pacienčių visose grupėse buvo būdingas reguliarus menstruacijų ciklas, tačiau 4 ir 5 grupėse ši dalis buvo nežymiai mažesnė. Tarp gretutinių ligų dažniausiai nustatyta skydliaukės patologija, diagnozuota daugiau nei ketvirtadaliui tiriamųjų ir dažniau pasireiškusi 5 grupėje. Hiperprolaktinemija taip pat dažniau nustatyta 5 grupės pacientėms. Priešingai, endometrioze dažniau buvo diagnozuota nepakankamo ir normalaus svorio grupių moterims. Lankymosi pas vaisingumo specialistą metu rūkė tik 2,4 proc. visų tiriamųjų (2 lentelė).

Didžiajai daliai pacienčių visose KMI grupėse buvo taikytas antagonistų kiaušidžių stimuliacijos protokolas. Pagalbinio apvaisinimo metodų pasiskirstymas tarp KMI grupių taip pat buvo panašus – beveik pusei pacienčių buvo atlikta IVF procedūra, šiek tiek daugiau nei pusei – ICSI. 11 pacienčių buvo taikytas mišrus apvaisinimo metodas, kai dalis kiaušialąsčių buvo apvaisinta IVF, o dalis – ICSI būdu (3 lentelė).



1 pav. Stulpelinė diagrama, vaizduojanti moterų pasiskirstymą pagal KMI grupes (1 grupė – nepakankamas svoris, 2 grupė – normalus svoris, 3 grupė – antsvoris, 4 grupė – I klasės nutukimas, 5 grupė – II–III klasės nutukimas).

1 lentelė. Duomenys apie moterų amžių, nevaisingumo trukmę ir antimiulerinio hormono kiekį kraujyje.

Rodiklis	1 grupė	2 grupė	3 grupė	4 grupė	5 grupė
Amžius (m.)	36 [33,5–39]	35 [32–38]	36 [33–39]	35 [32,75–37]	36 [32,5–40]
Nevaisingumo trukmė (m.)	2,5 [2–4,25]	3,5 [2,5–5,5]	3,25 [2–6]	3 [2–6]	2,25 [2–7]
AMH (ng/ml)	1,47 [1,02–5,22]	2,23 [1,12–3,36]	1,54 [1,09–2,49]	1,99 [1,30–3,12]	2,43 [0,74–4,74]

Duomenys pateikiami kaip mediana ir tarpkvartilinis intervalas [IQR] atitinkamoje KMI grupėje.

2 lentelė. Duomenys apie pacienčių nevaisingumo priežastis, menstruacinio ciklo reguliarumą, gretutines ligas ir rūkymą.

Rodiklis	1 grupė n (proc.)	2 grupė n (proc.)	3 grupė n (proc.)	4 grupė n (proc.)	5 grupė n (proc.)	VISO n (proc.)
Kiaušintakių faktorius	0 (0)	27 (7,7)	8 (6,5)	2 (3,5)	3 (17,6)	40 (6,9)
Anovuliacija	2 (7,1)	13 (3,7)	7 (5,6)	7 (12,3)	1 (5,9)	30 (5,2)
Partnerio nevaisingumas	8 (28,6)	84 (24,0)	37 (29,8)	21 (36,8)	1 (5,9)	151 (26,2)
Neaiškos kilmės nevaisingumas	18 (64,3)	224 (64,0)	72 (58,1)	27 (47,4)	12 (70,6)	353 (61,3)
Reguliarus menstruacijų ciklas	25 (89,3)	320 (91,4)	109 (87,9)	45 (78,9)	13 (76,5)	512 (88,9)
Hiperprolaktinemija	1 (3,6)	28 (8,0)	11 (8,9)	4 (7,0)	5 (29,4)	49 (8,5)
Skyd liaukės patologija	5 (17,9)	92 (26,3)	32 (25,8)	18 (31,6)	8 (47,1)	155 (26,9)
Endometrioze	5 (17,9)	69 (19,7)	16 (12,9)	6 (10,5)	0 (0)	96 (16,7)
Rūkymas	1 (3,6)	10 (2,9)	1 (0,8)	2 (3,5)	0 (0)	14 (2,4)

Duomenys pateikiami kaip absoliutūs dažniai (n) ir procentinės reikšmės (proc.) atitinkamoje KMI grupėje. Procentinė reikšmė rodo, kokia dalis tos KMI grupės pacienčių turėjo atitinkamą rodiklį.

3 lentelė. Duomenys apie taikytą kiaušidžių stimuliacijos protokolą ir pagalbinio apvaisinimo metodą.

Rodiklis	1 grupė n (proc.)	2 grupė n (proc.)	3 grupė n (proc.)	4 grupė n (proc.)	5 grupė n (proc.)	VISO n (proc.)
Antagonistų protokolai	28 (100)	327 (93,4)	117 (94,4)	53 (93,0)	16 (94,1)	541 (93,9)

3 lentelė. Duomenys apie taikytą kiaušidžių stimuliacijos protokolą ir pagalbinio apvaisinimo metodą. (tęsinys)

Rodiklis	1 grupė n (proc.)	2 grupė n (proc.)	3 grupė n (proc.)	4 grupė n (proc.)	5 grupė n (proc.)	VISO n (proc.)
Agonistų protokolas	0 (0)	23 (6,6)	7 (5,6)	4 (7,0)	1 (5,9)	35 (6,1)
IVF	11 (39,3)	187 (53,4)	51 (41,1)	26 (45,6)	8 (47,1)	283 (49,1)
ICSI	17 (60,7)	170 (48,6)	74 (59,7)	33 (57,9)	10 (58,8)	304 (52,8)

Duomenys pateikiami kaip absoliutūs dažniai (n) ir procentinės reikšmės (proc.) atitinkamoje KMI grupėje. Procentinė reikšmė rodo, kokiai daliai tos KMI grupės pacienčių buvo taikytas atitinkamas gydymas.

4.2. Kiaušidžių stimuliacijos ir embriologiniai rodikliai

Kiaušidžių stimuliacijos rodikliai pateikti 4 lentelėje. Kiaušidžių stimuliacijos trukmė buvo panaši visose grupėse ir siekė 10–11 dienų. Suminė gonadotropinų dozė didėjo didėjant KMI – didžiausia mediana stebėta 5 grupėje (3375 TV). Didžiausias išgautų ir brandžių kiaušialąsčių skaičius nustatytas 1 ir 4 grupėse. Apsivaisinusių kiaušialąsčių ir išsivysčiusių blastocistų skaičius buvo panašus daugumoje grupių, tačiau 3 ir 5 grupėse jis buvo mažesnis.

4 lentelė. Duomenys apie kiaušidžių stimuliacijos trukmę, suminę gonadotropinų dozę, išgautų, brandžių, apsivaisinusių kiaušialąsčių bei išsivysčiusių blastocistų skaičių.

Rodiklis	1 grupė	2 grupė	3 grupė	4 grupė	5 grupė
Stimuliacijos dienų skaičius	10 [10–11]	10 [10–11]	11 [10–11]	10 [10–11]	11 [10–11,25]
Suminė gonadotropinų dozė (TV)	2250 [1350–2812,5]	2175 [1575–2700]	2700 [2250–3325]	2737,5 [2250–3543,75]	3375 [1667,25–4387,5]
Išgautų kiaušialąsčių skaičius	13 [6,5–15]	11 [8–16]	10 [6,75–16]	12,5 [6–14,5]	9,5 [6–12,25]

4 lentelė. Duomenys apie kiaušidžių stimuliacijos trukmę, suminę gonadotropinų dozę, išgautų, brandžių, apsivaisinusių kiaušialąsčių bei išsivysčiusių blastocistų skaičių. (tęsinys)

Rodiklis	1 grupė	2 grupė	3 grupė	4 grupė	5 grupė
Brandžių kiaušialąsčių skaičius	10 [3,5–13,5]	9 [7–13]	8 [5–11]	10 [5–13]	6,5 [4,75–11,25]
Apsivaisinusių kiaušialąsčių skaičius	8 [5–11,5]	8 [6–11]	6 [4–10,25]	8,5 [5–10,5]	6,5 [4–10,25]
Išsivysčiusių blastocistų skaičius	4 [1–6]	4 [1–6]	2 [1–5]	3,5 [1–5]	1 [0–1,75]

Duomenys pateikiami kaip rodiklio mediana ir tarpkvartilinis intervalas [IQR] atitinkamoje KMI grupėje.

4.3. Embriono perkėlimo ir klinikinių išeičių rodikliai

Visoje tiriamoje imtyje bent vieno embriono perkėlimas šviežiame cikle buvo taikytas 439 (76,2 proc.) moterims. 137 (23,8 proc.) moterų embriono perkėlimas nebuvo taikomas, iš jų 20,8 proc. (n = 120) atvejų buvo taikyta *freeze-all* taktika, o 3 proc. (n=17) atvejų neapsivaisino nei viena kiaušialąste. Moterims, kurioms buvo perkeltas bent vienas embrionas, hCG patvirtintas nėštumas buvo nustatytas 40,8 proc. (n = 179) atvejų, iš jų 29,6 proc. (n = 130) nėštumas vystėsi iki 10 savaitės.

5 lentelė. Duomenys apie išgautų ir talpintų embrionų skaičių, *freeze-all* taktikos pritaikymą, embriono perkėlimo dieną ar dvigubą embrionų perkėlimą, hCG patvirtintą nėštumą, besivystantį ir daugiavaisį nėštumą.

Rodiklis	1 grupė n (proc.)	2 grupė n (proc.)	3 grupė n (proc.)	4 grupė n (proc.)	5 grupė n (proc.)	VISO n (proc.)
Neapsivaisino nei viena kiaušialąste	3 (10,7)	9 (2,6)	4 (3,2)	1 (1,8)	0 (0,0)	17 (3,0)*
<i>Freeze-all</i> taktika	8 (30,8)	75 (22,1)	25 (20,8)	11 (19,6)	1 (5,9)	120 (20,8)*

5 lentelė. Duomenys apie išgautų ir talpintų embrionų skaičių, freeze-all taktikos pritaikymą, embriono perkėlimo dieną ar dvigubą embrionų perkėlimą, hCG patvirtintą nėštumą, besivystantį ir daugiavaisį nėštumą. (tęsinys)

Rodiklis	1 grupė n (proc.)	2 grupė n (proc.)	3 grupė n (proc.)	4 grupė n (proc.)	5 grupė n (proc.)	VISO n (proc.)
Perkeltas vienas embrionas	8 (28,6)	140 (40,0)	44 (35,5)	19 (33,3)	6 (35,3)	217 (37,7)*
Perkelti du embrionai	9 (32,1)	117 (33,4)	46 (37,1)	25 (43,9)	10 (58,8)	207 (35,9)*
Perkelti trys embrionai	1 (3,6)	8 (2,3)	5 (4,0)	1 (1,8)	0 (0,0)	15 (2,6)*
Dvigubas embrionų perkėlimas	6 (33,3)	77 (29,3)	34 (36,2)	12 (26,7)	3 (18,8)	132 (30,1)**
Embriono perkėlimas 2–3 parą	11 (61,1)	159 (60,0)	66 (69,5)	27 (60,0)	13 (81,3)	276 (62,9)**
Embriono perkėlimas 5 parą	13 (72,2)	183 (69,1)	63 (66,3)	30 (66,7)	6 (37,5)	295 (67,2)**
hCG patvirtintas nėštumas	7 (38,9)	108 (40,8)	42 (44,2)	18 (40,0)	4 (25,0)	179 (40,8)**
Besivystantis nėštumas	3 (16,7)	85 (32,1)	30 (31,6)	10 (22,2)	2 (12,5)	130 (29,6)**
Daugiavaisis nėštumas	0 (0,0)	8 (3,0)	4 (4,2)	2 (4,4)	0 (0,0)	14 (3,2)**

* skaičiuota nuo visos tiriamosios imties (n = 576)

** skaičiuota nuo pacienčių, kurioms buvo perkeltas bent vienas embrionas (n = 439)

Duomenys pateikiami kaip absoliutūs dažniai (n) ir procentinės reikšmės (proc.) atitinkamoje KMI grupėje. Procentinė reikšmė rodo, kokia dalis atitinkamos KMI grupės pacienčių turėjo nagrinėjamą rodiklį.

5 lentelėje pateikiami embriono perkėlimo ir nėštumo baigčių duomenys, paskirstant tiriamąją populiaciją į KMI grupes. *Freeze-all* taktika dažniau buvo taikoma 1 ir 2 grupių moterims. Vienas embrionas dažniau buvo perkeliamas normalaus KMI pacientėms, tuo tarpu du embrionai dažniau buvo perkeliami 4 ir 5 grupių moterims. Iš moterų, kurioms buvo perkeltas bent vienas embrionas ($n = 439$), dvigubas embrionų perkėlimas dažniausiai buvo taikomas 3 grupės pacientėms. Pacienčių pasiskirstymas pagal embriono perkėlimo dieną buvo panašus visose grupėse, išskyrus 5 grupę – dauguma atvejų šios grupės pacientėms embrionas buvo perkeliamas 2–3 parą. 5 grupėje taip pat buvo stebimas mažiausias hCG patvirtinto ir besivystančio nėštumo dažnis, palyginti su kitomis KMI grupėmis. Iš visos tiriamosios imties, daugiavaisis nėštumas nustatytas tik 14 pacienčių, iš jų 8 buvo 2 grupėje.

4.4. Kūno masės indekso ryšys su klinikiniais ir laboratoriniais rodikliais

Analizuojant nevaisingumo priežastis, nustatyta, kad anovuliacijos diagnozė dažniau buvo nustatoma 4 grupės pacientėms, palyginti su 2 grupe ($OR = 3,629$; 95% CI: 1,38–9,532; $p = 0,009$). KMI, kaip tolydus kintamasis, taip pat buvo statistiškai reikšmingai susijęs su anovuliacijos diagnoze ($OR = 1,079$; 95 % CI: 1,010–1,153; $p = 0,025$). Kitos nevaisingumo priežastys nebuvo statistiškai reikšmingai susijusios su KMI ($p > 0,05$).

Nagrinėjant gretutines pacienčių ligas, nustatyta, kad didėjantis KMI statistiškai reikšmingai siejosi su mažesne endometrioze rizika – kiekvienas KMI vieneto padidėjimas mažino endometrioze diagnozės galimybę maždaug 8,3 proc. ($OR = 0,917$; 95 % CI: 0,867–0,969; $p = 0,002$), tačiau lyginant KMI grupes statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta. Reikšmingų sąsajų tarp KMI ir kitų tirtų gretutinių ligų (skydliaukės patologijos, hiperprolaktinemijos) taip pat nestebėta ($p > 0,05$). Taip pat nenustatyta ryšio tarp KMI ir AMH koncentracijos ($p > 0,05$).

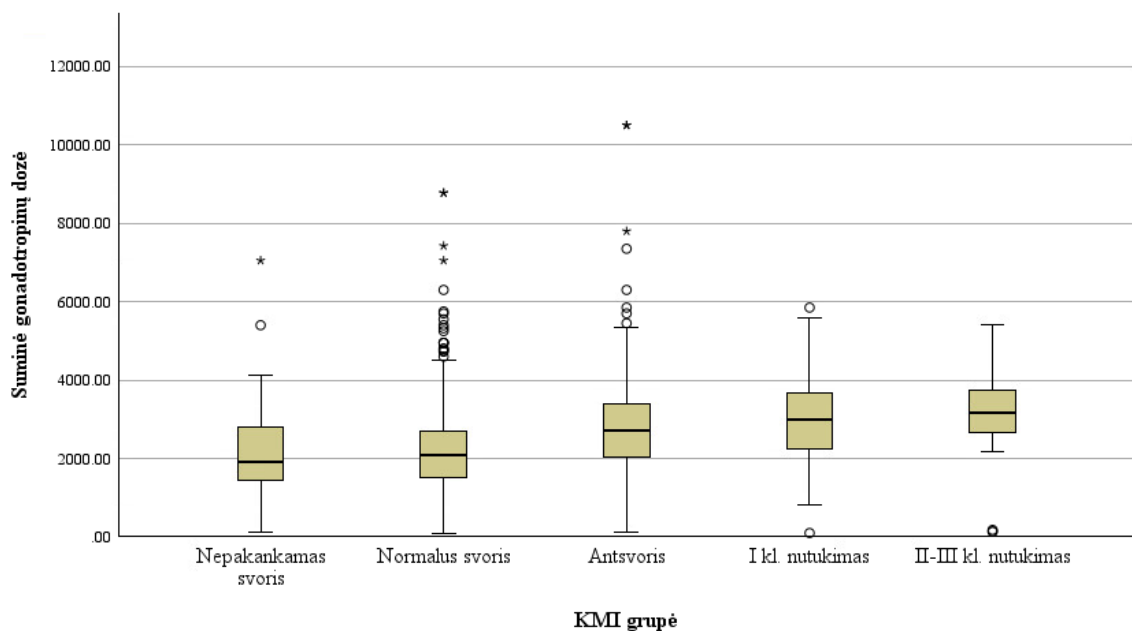
Taip pat buvo vertinta KMI įtaka gydymo būdo – IVF ar ICSI – pasirinkimui. Analizuojant logistinės regresijos rezultatus penkiose KMI grupėse nustatyta, kad 3 grupėje tikimybė pasirinkti IVF buvo statistiškai reikšmingai mažesnė ($OR = 0,609$; 95% CI: 0,402–0,922; $p = 0,019$), palyginti su 2 grupe. Atitinkamai, 3 grupėje dažniau buvo taikomas ICSI metodas ($OR = 1,567$; 95% CI: 1,034–2,373; $p = 0,034$). Tačiau KMI, kaip tolydus kintamasis, nebuvo statistiškai reikšmingai susijęs su pagalbinio apvaisinimo procedūros pasirinkimu ($p > 0,05$). Taip pat nebuvo nustatyta koreliacijos tarp KMI ir kiaušidžių stimuliacijos protokolo pasirinkimo ($p > 0,05$).

3, 4 ir 5 grupėse kiaušidžių stimuliacijai reikėjo statistiškai reikšmingai didesnių gonadotropinų dozių – skirtumai vaizduojami dėžutės tipo (angl. *box plot*) diagramoje (2 pav.). Poriniai palyginimai parodė statistiškai reikšmingus skirtumus tarp normalaus svorio ir antsvorio ($p < 0,001$), I kl. nutukimo ($p < 0,001$) ir II–III kl. nutukimo ($p = 0,035$) grupių, taip pat tarp

nepakankamo svorio ir I kl. nutukimo ($p = 0,012$) grupių (3 pav.). Didėjantis KMI, kaip tolydus kintamasis, taip pat buvo susijęs su didesniu gonadotropinų dozės poreikiu ($p = 0,253$, $p < 0,001$). Ryšys pavaizduotas sklaidos diagramoje (angl. *scatter plot*) (4 pav.). Stimuliacijos dienų skaičiaus pasiskirstymas tarp KMI grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė, taip pat nenustatyta koreliacijos analizuojant KMI kaip tęstinį kintamąjį ($p > 0,05$).

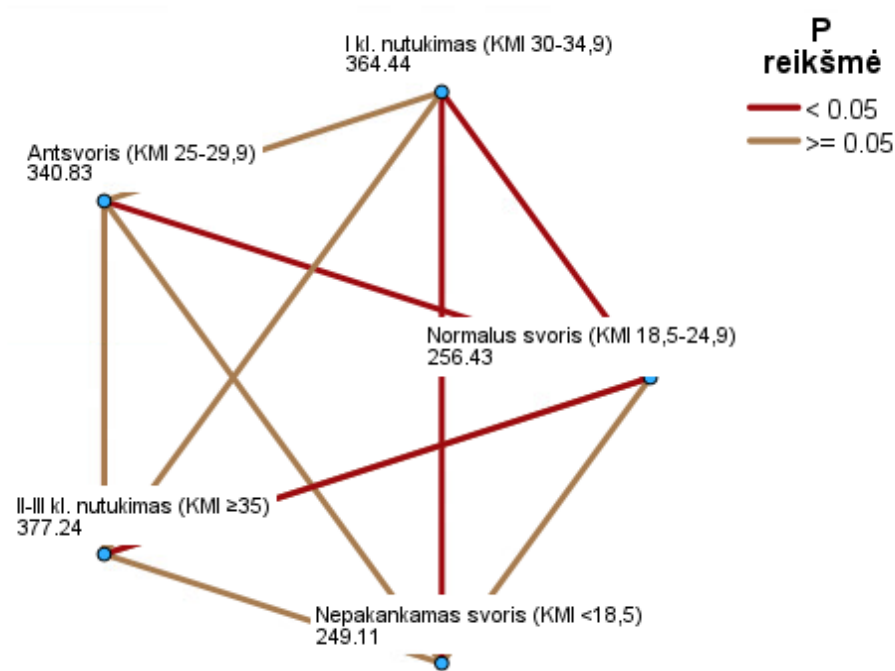
Išgautų ir brandžių kiaušialąsčių kiekio pasiskirstymas KMI grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė, taip pat KMI, kaip tolydus kintamasis, neparodė statistiškai reikšmingos koreliacijos ($p > 0,05$).

Analizuojant apsivaisinusių kiaušialąsčių kiekį skirtingose KMI grupėse, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p > 0,05$). Tačiau, analizuojant KMI kaip tolydųjį kintamąjį, Spearmano koreliacija parodė silpną, tačiau statistiškai reikšmingą neigiamą ryšį – didėjant KMI, apsivaisinusių kiaušialąsčių skaičius buvo linkęs mažėti ($\rho = -0,094$; $p = 0,025$) (5 pav.).



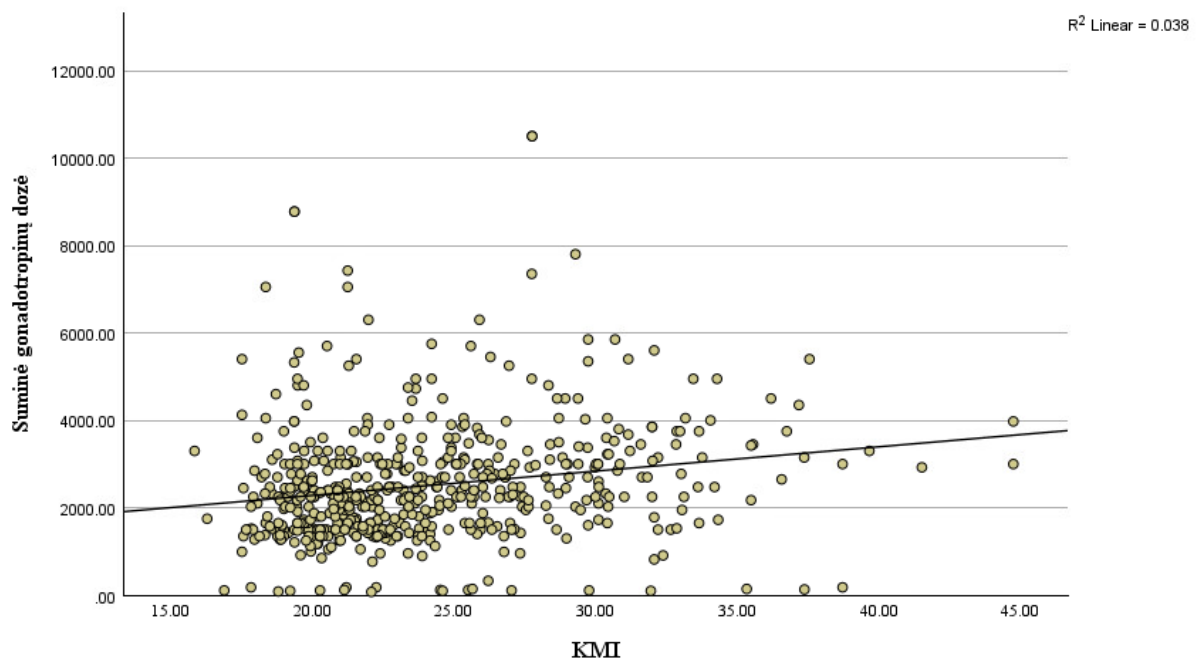
2 pav. Dėžutės tipo diagrama, vaizduojanti moterų pasiskirstymą pagal suminę gonadotropinų dozę KMI grupėse.

Poriniai KMI grupių palyginimai

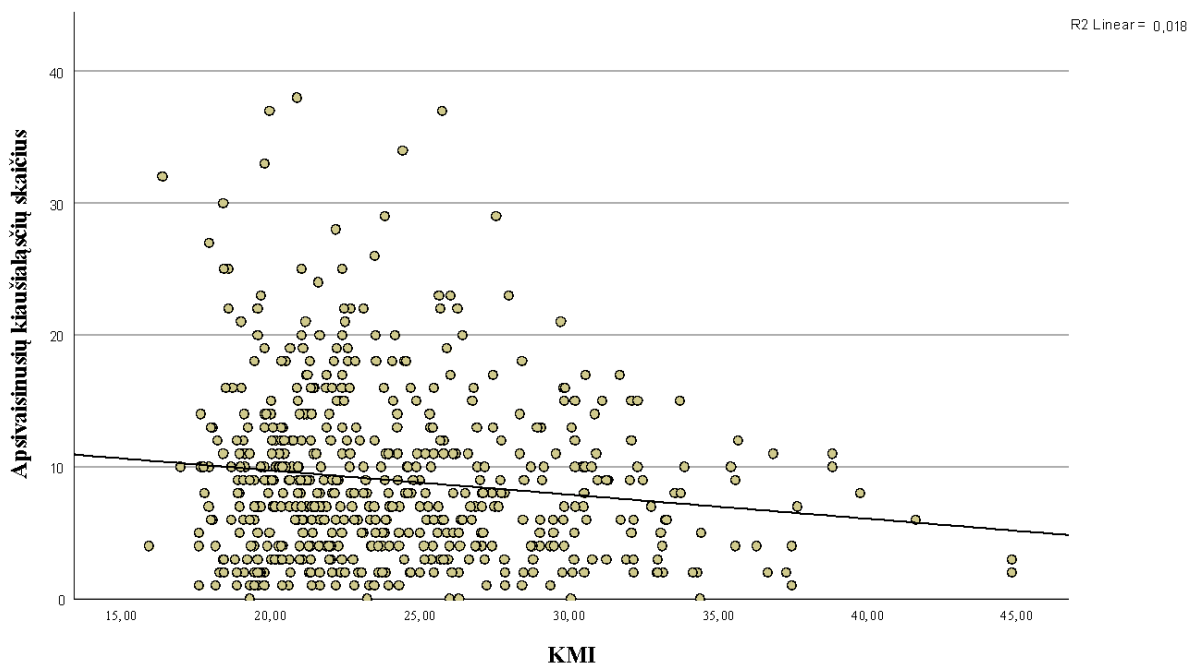


Kiekvienas mazgas rodo KMI grupės imties vidutinį rangą.

3 pav. Diagrama, vaizduojanti statistiškai reikšmingus suminės gonadotropinų dozės skirtumus tarp KMI grupių (porinių palyginimų rezultatai).



4 pav. Sklaidos diagrama, vaizduojanti ryšį tarp KMI ir suminės gonadotropinų dozės.

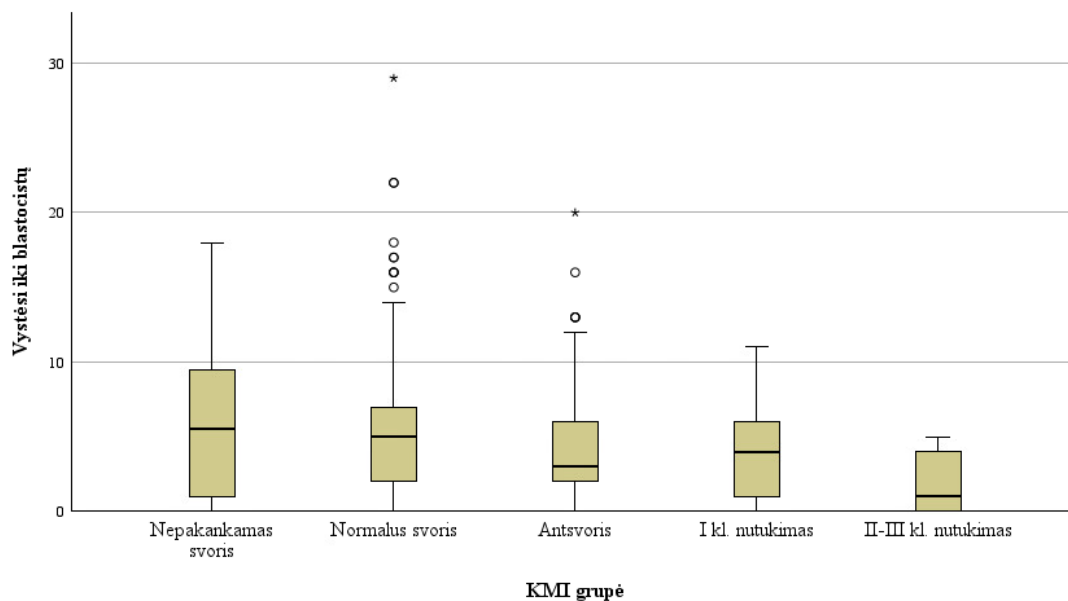


5 pav. Sklaidos diagrama, vaizduojanti neigiamą ryšį tarp KMI ir apvaisinusių kiaušialąsčių skaičiaus.

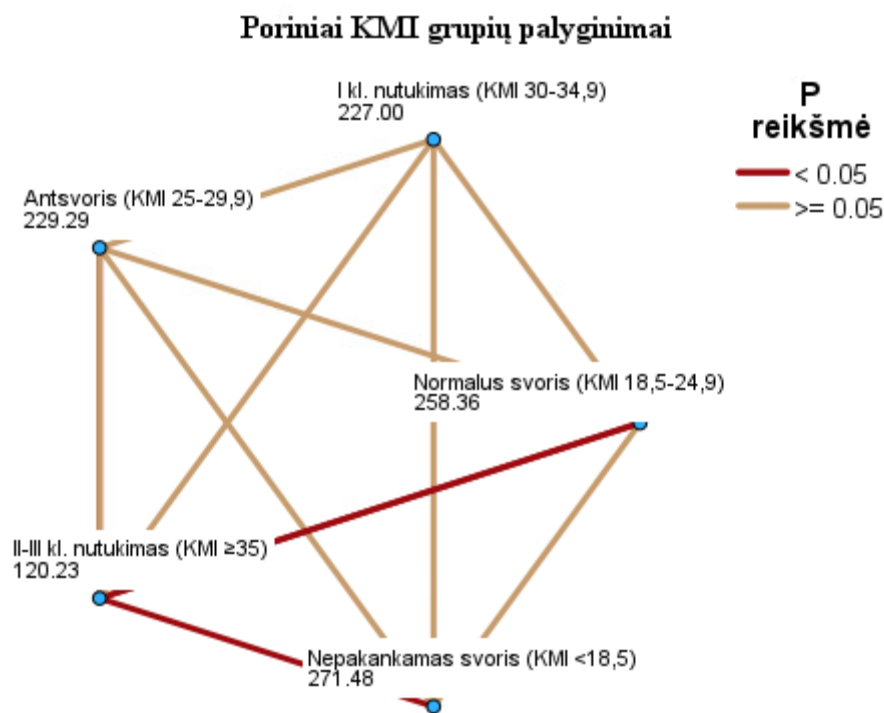
Išsivysčiusių iki blastocistų embrionų kiekio pasiskirstymas statistiškai reikšmingai skyrėsi KMI grupėse ($p = 0,003$). Šis skirtumas pavaizduotas dėžutės tipo diagramoje (6 pav.). Atlikus porinius palyginimus, buvo nustatytas reikšmingas skirtumas tarp 2 ir 5 grupių ($p = 0,006$), taip pat tarp 1 ir 5 grupių (7 pav.). Šią tendenciją patvirtino ir Spearmano koreliacija – didėjantis KMI, kaip tolydus kintamasis, buvo susijęs su statistiškai reikšmingai mažėjančiu išsivysčiusių blastocistų kiekiu, tačiau ši koreliacija silpna ($\rho = -0,131$; $p = 0,004$). Tendencija pavaizduota sklaidos diagramoje (8 pav.).

Analizuojant talpinimo dienos pasirinkimą, nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp 2–3 paros embriono perkėlimo pasirinkimo skirtingose KMI grupėse ($p > 0,05$). Tačiau buvo pastebėta, jog moterys, turinčios II–III klasės nutukimą (5 grupė), turėjo net 73 proc. mažesnę 5 paros blastocistos talpinimo galimybę, lyginant su normalaus svorio moterimis ($OR = 0,269$; 95% CI: 0,095–0,765; $p = 0,014$). Logistinė regresija su KMI kaip tolydžiu kintamuoju patvirtino šią tendenciją – kiekvienas KMI vieneto padidėjimas 4,4 proc. mažino 5 paros blastocistos talpinimo galimybę ($OR = 0,956$; 95% CI: 0,918–0,995; $p = 0,029$).

Statistiškai reikšmingos koreliacijos tarp KMI grupių ar KMI, kaip tolydaus kintamojo, ir dvigubo embrionų perkėlimo ar *freeze all* taktikos nenustatyta ($p > 0,05$). Iš moterų, kurioms buvo perkeltas bent vienas embrionas ($n = 439$), hCG patvirtinto nėštumo galimybė, lyginant su 2 grupe, buvo mažesnė visose grupėse, išskyrus 3 grupę, tačiau rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi ($p > 0,05$) (9 pav.). Koreliacija tarp KMI, kaip tolydaus kintamojo ir hCG patvirtinto nėštumo taip pat nebuvo statistiškai reikšminga ($p > 0,05$).

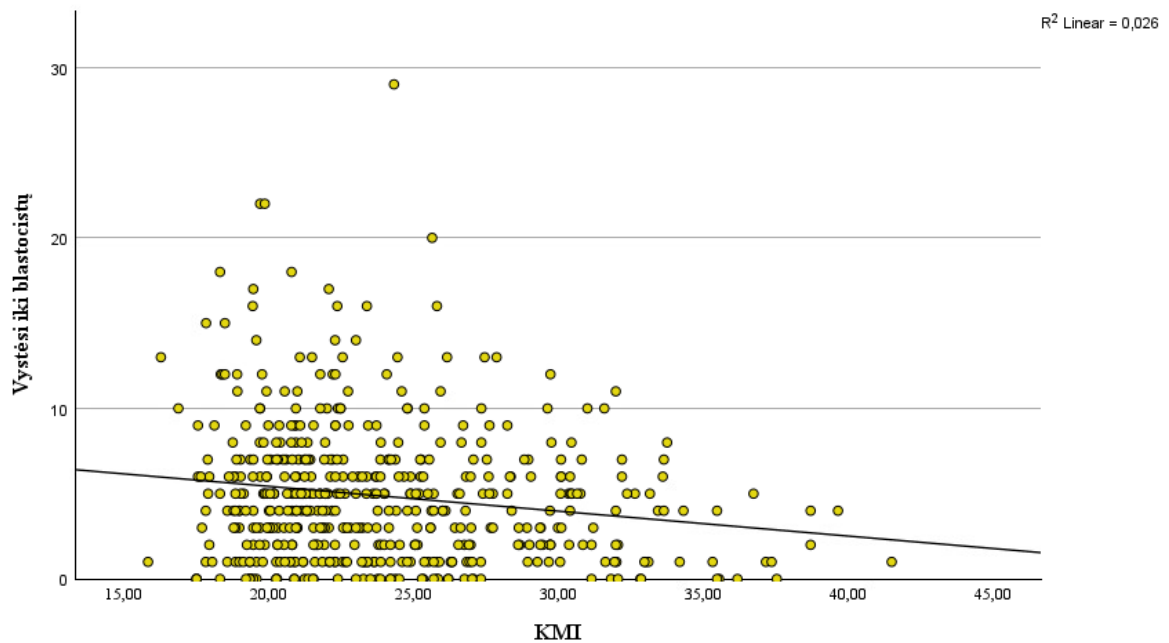


6 pav. Dėžutės tipo diagrama, vaizduojanti išsivysčiusių iki blastocistų embrionų kiekio pasiskirstymą skirtingose KMI grupėse.

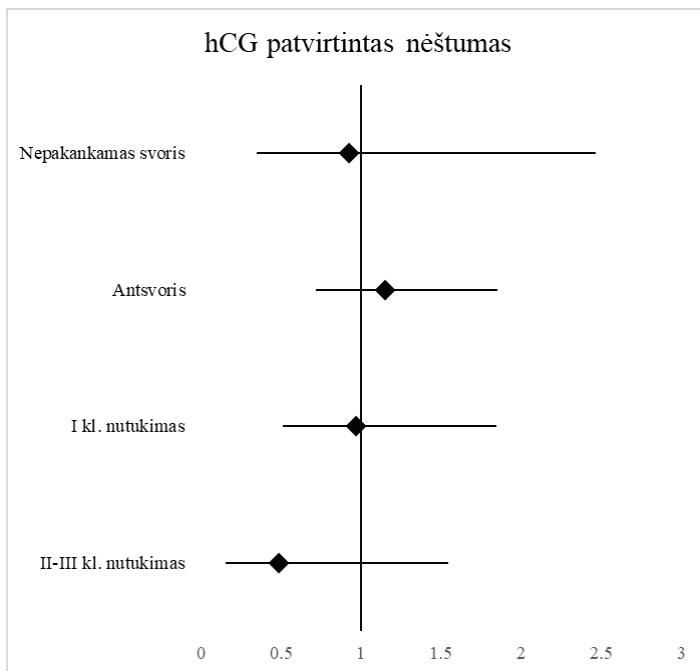


Kiekvienas mazgas rodo KMI grupės imties vidutinį rangą.

7 pav. Diagrama, vaizduojanti statistškai reikšmingus išsivysčiusių blastocistų skaičiaus skirtumus tarp KMI grupių (porinių palyginimų rezultatai).

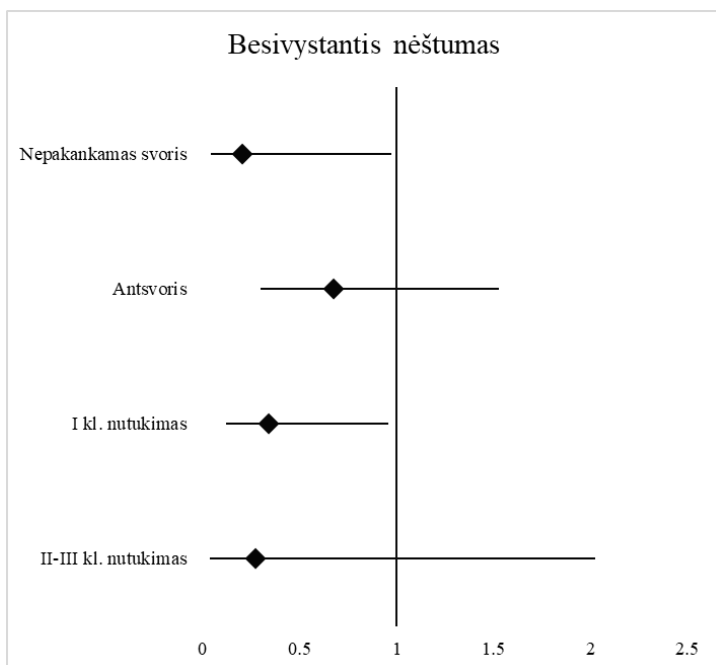


8 pav. Sklaidos diagrama, vaizduojanti neigiamą ryšį tarp KMI ir išsivysčiusių iki blastocistų embrionų kiekio.



9 pav. Forest plot diagrama, vaizduojanti skirtingų KMI grupių sąsają su hCG patvirtintu nėštumu, apskaičiuotą taikant logistinę regresiją (referencinė grupė – normalus svoris). Diagramoje rombo simbolis žymi apskaičiuotą OR. Horizontali linija žymi 95 % CI. Vertikali linija grafike žymi OR = 1, kuri atitinka situaciją, kai tarp referencinės ir lyginamosios grupės skirtumo nėra. Jeigu 95 % CI nekerta vertikalios linijos, skirtumas tarp referencinės ir lyginamosios grupės yra statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$). Analizė atlikta moterų, kurioms į gimdą buvo perkeltas bent vienas embrionas, imtyje ($n = 439$).

Iš moterų, kurioms buvo nustatytas hCG patvirtintas nėštumas ($n = 179$), besivystančio iki 10 savaičių nėštumo galimybių santykis buvo mažesnis visose grupėse, lyginant su 2 grupe, tačiau ne visi rezultatai buvo statistiškai reikšmingi (10 pav.). 4 grupėje buvo 66,2 proc. mažesnė besivystančio iki 10 savaičių nėštumo galimybė ($OR = 0,338$; 95 % CI: 0,120–0,955; $p = 0,041$), taip pat statistiškai reikšmingas skirtumas buvo pastebėtas ir 1 grupėje, lyginant su 2 grupe ($OR = 0,203$; 95% CI: 0,042–0,972; $p = 0,046$). Pakoregavus rezultatus pagal amžių, šios koreliacijos išliko statistiškai reikšmingos (1 grupėje: $OR = 0,196$; 95 % CI 0,039–0,987; $p = 0,048$; 4 grupėje: $OR = 0,281$; 95 % CI 0,097–0,817; $p = 0,020$). Vis dėlto, KMI, kaip tolydusis kintamasis, nebuvo statistiškai reikšmingai susijęs su besivystančio iki 10 savaičių nėštumo dažniu ($OR = 0,945$; 95 % CI: 0,868–1,016; $p = 0,126$). Analizuojant daugiavaisio nėštumo pasireiškimą, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp KMI grupių nenustatyta ($p > 0,05$).



10 pav. Forest plot diagrama, vaizduojanti skirtingų KMI grupių sąsają su besivystančiu nėštumu, apskaičiuotą taikant logistinę regresiją (referencinė grupė – normalus svoris). Diagramoje rombo simbolis žymį apskaičiuotą OR. Horizontali linija žymi 95 % CI. Vertikali linija grafike žymi $OR = 1$, kuri atitinka situaciją, kai tarp referencinės ir lyginamosios grupės skirtumo nėra. Jeigu 95 % CI nekerta vertikalios linijos, skirtumas tarp referencinės ir lyginamosios grupės yra statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$). Analizė atlikta moterų, kurioms buvo nustatytas hCG patvirtintas nėštumas, imtyje ($n = 179$).

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Tyrimo rezultatai parodė, kad nutukimas buvo susijęs su nepalankiais pagalbinio apvaisinimo rodikliais. Vienas svarbiausių nustatytų rezultatų – didesnis gonadotropinų dozių

poreikis siekiant adekvataus kiaušidžių atsako į stimuliaciją antsvorio ir nutukimo grupėse, palyginti su normalaus svorio pacientėmis ($p < 0,05$). Suminė gonadotropinų dozė, taip pat išgautų kiaušialąsčių skaičius, literatūroje dažnai įvardijami kaip svarbūs kiaušidžių atsako rodikliai, o optimalus kiaušidžių atsakas siejamas su palankesnėmis nevaisingumo gydymo išeitimis [48]. Statistiškai reikšmingas didesnis gonadotropinų dozių poreikis nutukimo grupėse buvo nustatytas ir kitose retrospektyvinėse studijose, analizuojančiose KMI įtaką pagalbinio apvaisinimo rezultatams [7, 49–51].

Viena iš galimų didesnio gonadotropinų dozių poreikio priežasčių gali būti susijusi su pakitusia vaistų farmakodinamika – perteklinis riebalinis audinys yra siejamas su egzogeninių gonadotropinų absorbcijos, pasiskirstymo ir metabolizmo sutrikimais [49]. Prastesnis kiaušidžių atsakas į egzogeninių gonadotropinų stimuliacinį poveikį taip pat gali būti susijęs su nutukimui būdingais hormoninio fono pokyčiais: hiperinsulinemija ir atsparumu insulinui, padidėjusia androgenų koncentracija, SHBG kiekiu bei padidėjusia leptino sekrecija. Šie veiksniai siejami su pagumburio–hipofizės–kiaušidžių ašies funkcijos pokyčiais, sutrikusia folikulogeneze ir ovuliacijos disfunkcija, kas atsispindėjo ir šio tyrimo rezultatuose – anovuliacijos diagnozė buvo dažniau nustatoma nutukimo grupėje, palyginti su normalaus svorio grupe (OR = 3,629; 95 % CI: 1,382–9,532, $p = 0,009$) [7, 52, 53].

Pažymėtina, kad panašūs patofiziologiniai mechanizmai, įskaitant ovuliacijos sutrikimus ir sumažėjusį kiaušidžių atsaką, būdingi policistinių kiaušidžių sindromui (PKS), kuris dažnai siejamas su padidėjusiu KMI. Dėl šios priežasties kai kurių tyrimų rezultatus gali būti sudėtinga interpretuoti vienareikšmiškai, nes ne visuomet aišku, ar stebimi kiaušidžių funkcijos sutrikimai yra susiję su nutukimu *per se*, ar su dažniau nutukusioms moterims nustatomu PKS [54, 55]. Vis dėlto Caillon ir bendraautorių tyrimas parodė, kad didesnis gonadotropinų dozių poreikis nutukimo grupėje išliko net ir atmetus pacientes, sergančias PKS, kas leidžia daryti prielaidą, kad nutukimas gali turėti nepriklausomą poveikį kiaušidžių atsakui [49].

Kita vertus, kai kuriose studijose nurodoma, kad gonadotropinų dozės skirtingose KMI grupėse nesiskyrė, arba, nors nutukimo grupėje dozės buvo didesnės, šie skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi [56–58]. Nevienareikšmiai duomenys pateikiami ir vertinant kiaušidžių stimuliacijos trukmę – dalies tyrimų duomenimis, nutukimas buvo susijęs su ilgesne stimuliacijos trukme [54, 59]. Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad stimuliacijos trukmė tarp KMI grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė, o panašius rezultatus pateikė ir kiti autoriai [50, 56–58].

Analizuojant rezultatus, nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo ryšio tarp KMI ir išgautų bei brandžių kiaušialąsčių skaičiaus, panašiai kaip nustatyta Ozekinci ir bendraautorių ar Sampo ir bendraautorių tyrimuose [54, 57]. Vis dėlto dalis retrospektyvinių studijų parodė, kad nutukimas, o kai kuriais atvejais ir antsvoris, buvo susijęs su mažesniu tiek išgautų, tiek brandžių kiaušialąsčių

kiekiu, ir šie skirtumai buvo statistiškai reikšmingi [58–61]. Vaegter ir bendraautoriai prospektyvinėje studijoje atkreipė dėmesį, kad išgautų kiaušialąsčių skaičius dažnai priklauso nuo taikytos gonadotropinų dozės ir stimuliacijos trukmės – esant ilgesnei stimuliacijai ir didesnėms dozėms, dažniau pasiekiamas optimalus kiaušialąsčių skaičius [62]. Dėl šios priežasties išgautų ir brandžių kiaušialąsčių skaičius gali būti panašus skirtingose KMI grupėse [38]. Dalis naujesnių tyrimų tikslesniam kiaušidžių atsakui įvertinti naudoja kiaušidžių jautrumo indeksą (angl. *ovarian sensitivity index*, OSI), apibrėžiamą kaip išgautų kiaušialąsčių ir suminės gonadotropinų dozės santykį [48, 62]. Vis dėlto, Abdelmagied ir bendraautoriai nustatė, kad nutukimas neturėjo reikšmingos įtakos OSI, o šis rodiklis labiausiai priklausė nuo pacientės amžiaus, AMH koncentracijos ir PKS diagnozės buvimo [63].

Kiti svarbūs šio tyrimo rezultatai buvo susiję su embriologiniais procesais. Vertinant KMI grupes, nutukimas neturėjo statistiškai reikšmingo poveikio apsivaisinusių kiaušialąsčių skaičiui, panašiai kaip daugelyje anksčiau publikuotų tyrimų [49, 54, 57, 58, 64]. Tačiau analizuojant KMI kaip tolydųjį kintamąjį, nustatytas silpnas, bet statistiškai reikšmingas ryšys – didėjant KMI, apsivaisinusių kiaušialąsčių skaičius mažėjo ($\rho = -0,094$; $p = 0,025$).

Vertinant išsivysčiusių blastocistų skaičių, nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp normalaus svorio ir II–III klasės nutukimo grupių ($p = 0,006$). Ši tendencija pasitvirtino ir analizuojant KMI kaip tolydųjį kintamąjį – didėjant KMI, išsivysčiusių blastocistų skaičius mažėjo ($\rho = -0,131$; $p = 0,004$). Nutukimo ir mažesnio blastocistų skaičiaus sąsajos buvo aprašytos ir kitose studijose [34, 39, 50, 60]. Comstock ir bendraautoriai iškėlė prielaidą, kad sumažėjęs blastocistų formavimosi dažnis gali būti vienas iš svarbių veiksnių, lemiančių prastesnes reprodukcinės išeitis nutukusioms moterims [39]. Leary ir bendraautoriai nustatė, kad nutukimą turinčių moterų kiaušialąstės rečiau pasiekia blastocistos stadiją, o susidariusios blastocistos pasižymi mažesniu ląstelių skaičiumi, ypač trofektodermoje. Be to, šiems embrionams būdingi reikšmingi metaboliniai pakitimai [34]. Padidėjęs laisvųjų riebalų rūgščių kiekis nutukusių moterų organizme veikia kiaušialąstę ir jos organeles per lipotoksiškumo mechanizmus, taip pat sukelia mitochondrijų struktūros pokyčius, kurie neigiamai veikia embriono vystymąsi [5, 50].

Vis dėlto ne visose studijose nustatyta analogiška koreliacija. Kim ir bendraautorių tyrime buvo gauti priešingi rezultatai – blastocistų formavimosi dažnis nutukusių pacienčių grupėje buvo netgi didesnis, palyginti su normalaus svorio pacientėmis [21, 65].

Galiausiai šio tyrimo rezultatai parodė, kad nutukimas neturėjo įtakos hCG patvirtinto nėštumo dažniui, tačiau buvo susijęs su statistiškai reikšmingai mažesniu besivystančio iki 10 nėštumo savaitės nėštumo dažniu, palyginti su normalaus svorio pacientėmis (OR = 0,338; 95% CI: 0,120–0,955; $p = 0,041$). Kiti autoriai taip pat nustatė statistiškai reikšmingą nutukimo sąsają su sumažėjusiu besivystančio nėštumo dažniu [57, 60], nors literatūroje pateikiami ir prieštaringi

rezultatai [54, 59]. Bellver ir bendraautorai iškėlė prielaidą, kad vienas pagrindinių mechanizmų, lemiančių prastesnes pagalbinio apvaisinimo išeitis nutukusioms pacientėms, gali būti endometriumo receptyvumo pakitimai, ypač prereceptyvinio endometriumo būklė [66]. Kai kurių tyrimų duomenimis, endometriumo genų ekspresijos ir decidualizacijos pokyčiai taip pat gali prisidėti prie sutrikusios embriono implantacijos ir prastesnių nėštumo išeikių [35, 67].

Svarbu paminėti, kad nevienareikšmiai retrospektyvinių tyrimų duomenys gali būti susiję su skirtingais imčių dydžiais, pacienčių amžiumi, nutukimo laipsniu ar kitais klaidinančiais veiksniais [57]. Pavyzdžiui, Sarais ir bendra autorių tyrime, pakoregavus rezultatus pagal moters amžių ir kitus galimus trikdančius veiksnius, nenustatyta reikšmingų besivystančio nėštumo dažnio skirtumų tarp skirtingų KMI kategorijų [58]. Panašiai ir MacKenna ir bendraautorai parodė, kad įvertinus tokius veiksnius kaip pacienčių amžius, perkeltų embrionų skaičius ir embrionų vystymosi stadija perkėlimo metu, KMI kategorija nebuvo susijusi su nėštumo tikimybės pokyčiais [61]. Todėl nepaisant gautų rezultatų, šį tyrimą būtina vertinti atsižvelgiant į tam tikrus metodologinius apribojimus.

Pirma, atliekant statistinę analizę nebuvo sistemaiškai atsižvelgta į veiksnius, galinčius turėti įtakos nevaisingumo gydymo išeitims: pacienčių amžių, nevaisingumo trukmę, akušerinę ir ginekologinę anamnezę. Literatūroje pabrėžiama, kad amžius yra vienas svarbiausių prognostinių veiksnių vertinant pagalbinio apvaisinimo rezultatus [68]. Šiame tyrime papildomai buvo atlikta besivystančio iki 10 savaitės nėštumo analizė, pakoregavus pagal pacienčių amžių. Toks metodinis sprendimas buvo pasirinktas todėl, kad logistinė regresija leidžia kontroliuoti galimų papildomų veiksnių įtaką rezultatui. Be to, besivystantis nėštumas buvo laikomas viena svarbiausių klinikinių išeikių šiame tyrime, atspindinčia gydymo sėkmę. Pakoregavus pagal amžių, nustatytos sąsajos tarp KMI grupių ir besivystančio nėštumo išliko statistiškai reikšmingos, kas leidžia daryti prielaidą, kad šis ryšys gali būti nepriklausomas nuo pacienčių amžiaus, tačiau dėl retrospektyvinio tyrimo dizaino negali būti interpretuojamas kaip priežastinis. Vis dėlto kiti analizuoti rodikliai nebuvo papildomai koreguoti pagal pacienčių amžių, kadangi taikyti nparametriniai statistiniai metodai tokios galimybės nesuteikia. Svarbu paminėti, kad visose KMI grupėse pacienčių amžiaus pasiskirstymas buvo panašus.

Antra, tiriamųjų grupių dydžiai buvo nevienodi – normalaus svorio grupė buvo ženkliai didesnė nei kitos, o II–III klasės nutukimo grupė sudarė tik apie 3 proc. visos tiriamosios imties. Mažas šios grupės dydis galėjo sumažinti statistinės analizės galią.

Taip pat svarbu pažymėti, kad KMI nėra itin tikslus nutukimo vertinimo rodiklis, nes jis neatspindi tikrojo riebalinės masės pasiskirstymo organizme. Tokie matmenys kaip juosmens apimtis ar bioelektrinis impedansas leidžia tiksliau įvertinti kūno riebalų procentą, tačiau dėl retrospektyvinio tyrimo dizaino šių duomenų surinkti nebuvo įmanoma [7, 66].

Šio tyrimo stiprybės apima didelę tiriamųjų imtį (576 pacientės), kuri leido atlikti patikimesnę statistinę analizę. Be to, tyrimas buvo atliktas viename centre, todėl visoms pacientėms buvo taikomos vienodos kiaušidžių stimuliacijos, laboratorinės procedūros ir embrionų vertinimo gairės, kas sumažino metodologinį kintamumą ir padidino gautų rezultatų vidinį patikimumą. Taip pat, analizuojami kiaušidžių stimuliacijos ir embriologiniai parametrai leido išsamiau įvertinti, kuriuose nevaisingumo gydymo etapuose nutukimas buvo susijęs su nepalankesnėmis išeitimis.

Nors šiame darbe nebuvo vertintos galutinės pagalbinio apvaisinimo išeitys, tokios kaip gyvų naujagimių gimimo dažnis, gauti rezultatai rodo, kad padidėjęs KMI gali būti susijęs su nepalankiais pokyčiais jau ankstyvuose nevaisingumo gydymo etapuose. Nustatytas mažesnis iki blastocistos stadijos išsivysčiusių embrionų skaičius bei mažesnis besivystančio iki 10 nėštumo savaitės nėštumo dažnis leidžia manyti, kad nutukimas gali turėti klinikinę reikšmę tiek embriologiniams procesams, tiek ankstyvoms nėštumo išeitimis. Nors šių rodiklių dar negalima vertinti kaip savarankiškų galutinių gydymo prognozės kriterijų, į juos tikslinga atsižvelgti – šie duomenys gali būti naudingi konsultuojant pacientes prieš pagalbinio apvaisinimo procedūras, aptariant kūno masės kontrolės, gyvenamosios korekcijos ir kitų modifikuojamų veiksnių svarbą galimai palankesnėms gydymo išeitimis pasiekti.

6. IŠVADOS

1. Nutukimas yra susijęs su didesnių gonadotropinų dozių poreikiu kiaušidžių stimuliacijos metu, tačiau neturi reikšmingos įtakos stimuliacijos trukmei, gautų ar brandžių kiaušialąsčių skaičiui.
2. Didėjantis kūno masės indeksas siejamas su mažėjančiu apsivaisinusių kiaušialąsčių skaičiumi. Nutukimas gali turėti neigiamą poveikį ankstyvam embriono vystymuisi – didesnio laipsnio nutukimas siejamas su mažesniu iki blastocistos stadijos išsivysčiusių embrionų skaičiumi.
3. Nutukimas nėra statistiškai reikšmingai susijęs su hCG patvirtinto nėštumo dažniu, tačiau yra siejamas su prastesnėmis klinikinėmis pagalbinio apvaisinimo išeitimis – nutukusių pacienčių grupėje nustatytas mažesnis besivystančio iki 10 nėštumo savaitės nėštumo dažnis.

LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Definition of infertility: a committee opinion (2023). Available from: <https://www.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/definition-of-infertility/>. Accessed September 16, 2025.
2. Infertility Prevalence Estimates, 1990–2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>. Accessed September 16, 2025.
3. Prevalence of obesity among adults, BMI ≥ 30 (age-standardized estimate) (%). Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi--30-\(age-standardized-estimate\)-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi--30-(age-standardized-estimate)-(-)). Accessed September 16, 2025.
4. Obesity and overweight. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed September 16, 2025.
5. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017 Apr 1;107(4):840–7.
6. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, et al. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021 Nov 1;116(5):1266–85.
7. Dornelles VC, Hentschke MR, Badalotti M, Telöken IB, Trindade VD, Cunegatto B, et al. The impact of body mass index on laboratory, clinical outcomes and treatment costs in assisted reproduction: a retrospective cohort study. *BMC Womens Health*. 2022 Nov 28;22:479.
8. Boddeti S, Noor K, Ansar M, Abera M, Suresh SB, Malireddi A, et al. Impact of Obesity on In Vitro Fertilization (IVF) Outcomes: A Systematic Review. *Cureus*. 2025 Aug 21;17(8):e90695.
9. Elnashar AM. Update on obesity and assisted reproductive technology. *Middle East Fertil Soc J*. 2023 Jan 13;28(1):1.
10. Schliep KC, Kannan K, Sunni L, Mumford, Mumford SL, Sunni L, Mumford, et al. Effect of male and female body mass index on pregnancy and live birth success after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2015 Feb 1;103(2):388–95.
11. Kidera N, Ishikawa T, Kawamura T, Miyasaka N. Maternal body mass index is not associated with assisted reproductive technology outcomes. *Sci Rep*. 2023 Sep 8;13(1):14817.
12. Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, Arbo E, Gallot V, Colombani M, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 Jul 1;25(4):439–51.
13. Tang K, Guo Y, Wu L, Luo Y, Gong B, Feng L. A non-linear dose-response relation of female body mass index and in vitro fertilization outcomes. *J Assist Reprod Genet*. 2021 Apr;38(4):931–9.
14. Supramaniam PR, Mittal M, McVeigh E, Lim LN. The correlation between raised body mass index and assisted reproductive treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis of the evidence. *Reprod Health*. 2018 Feb 27;15:34.

15. Mahutte N, Kamga-Ngande C, Sharma A, Sylvestre C. Obesity and Reproduction. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018 Jul 1;40(7):950–66.
16. Ribeiro LM, Sasaki LMP, Silva AA, Souza ES, Oliveira Lyrio A, C.M.G. Figueiredo A, et al. Overweight, obesity and assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022 Apr 1;271:117–27.
17. Galatis D, Kalopita K, Grypiotis I, Flessas I, Kiriakopoulos N, Micha G. Researching the Phenomenon of Poor Ovarian Responders and Management Strategies in IVF: A Narrative Review. *Acta Medica Acad.* 2022;51(2):108–22.
18. Svensson H, Einarsson S, Olausson D, Kluge L, Bergh C, Edén S, et al. Inflammatory and metabolic markers in relation to outcome of in vitro fertilization in a cohort of predominantly overweight and obese women. *Sci Rep.* 2022 Aug 3;12(1):13331.
19. Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril.* 2016 Mar 1;105(3):663–9.
20. Prost E, Reignier A, Leperlier F, Caillet P, Barrière P, Fréour T, et al. Female obesity does not impact live birth rate after frozen-thawed blastocyst transfer. *Hum Reprod.* 2020 Apr 28;35(4):859–65.
21. Kim J, Patounakis G, Juneau C, Morin S, Neal S, Bergh P, et al. The Appraisal of Body Content (ABC) trial: Increased male or female adiposity does not significantly impact in vitro fertilization laboratory or clinical outcomes. *Fertil Steril.* 2021 Aug;116(2):444–52.
22. Goldman KN, Hodes-Wertz B, McCulloh DH, Flom JD, Grifo JA. Association of body mass index with embryonic aneuploidy. *Fertil Steril.* 2015 Mar 1;103(3):744–8.
23. Cimadomo D, Rienzi L, Conforti A, Forman E, Canosa S, Innocenti F, et al. Opening the black box: why do euploid blastocysts fail to implant? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2023 Oct 1;29(5):570–633.
24. Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing recipient body mass index: an analysis of 22,317 fresh donor/recipient cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System registry. *Fertil Steril.* 2016 Feb;105(2):364–8.
25. Zheng L, Yang L, Guo Z, Yao N, Zhang S, Pu P. Obesity and its impact on female reproductive health: unraveling the connections. *Front Endocrinol.* 2024 Jan 9;14:1326546.
26. Yong W, Wang J, Leng Y, Li L, Wang H. Role of Obesity in Female Reproduction. *Int J Med Sci.* 2023 Jan 31;20(3):366–75.
27. Heng N, Zhu H, Talukder AK, Zhao S. Obesity and oxidative stress: Implications for female fertility. *Anim Res One Health.* 2024 Nov 1;2(4):377–99.
28. Snider AP, Wood JR. Obesity induces ovarian inflammation and reduces oocyte quality. *Reproduction.* 2019 Sep;158(3):R79-R90.
29. Hou YJ, Zhu CC, Duan X, Liu HL, Wang Q, Sun SC. Both diet and gene mutation induced obesity affect oocyte quality in mice. *Sci Rep.* 2016 Jan 6;6:18858.

30. Sigal E, Shavit M, Atzmon Y, Aslih N, Bilgory A, Estrada D, et al. Excess Weight Impairs Oocyte Quality, as Reflected by mtDNA and BMP-15. *Cells*. 2024 Nov 12;13(22):1872.
31. Andreas E, Winstanley YE, Robker RL. Effect of obesity on the ovarian follicular environment and developmental competence of the oocyte. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2021 Jun 1;18:152–8.
32. Bartolacci A, Buratini J, Moutier C, Guglielmo MC, Novara PV, Brambillasca F, et al. Maternal body mass index affects embryo morphokinetics: a time-lapse study. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Jun;36(6):1109–16.
33. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015 Dec 1;13(10):423–44.
34. Leary C, Leese HJ, Sturmey RG. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Hum Reprod*. 2015 Jan 1;30(1):122–32.
35. Galio L, Bernet L, Rodriguez Y, Fourcalt C, Dieudonné M, Pinatel H, et al. The effect of obesity on uterine receptivity is mediated by endometrial extracellular vesicles that control human endometrial stromal cell decidualization and trophoblast invasion. *J Extracell Biol*. 2023 Jul 18;2(7):e103.
36. Dunk C, Kwan M, Hazan A, Walker S, Wright JK, Harris LK, et al. Failure of Decidualization and Maternal Immune Tolerance Underlies Uterovascular Resistance in Intra Uterine Growth Restriction. *Front Endocrinol*. 2019 Mar 20;10:160.
37. Wang Y, Ssengonzi R, Townley-Tilson WHD, Kayashima Y, Maeda-Smithies N, Li F. The Roles of Obesity and ASB4 in Preeclampsia Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 20;25(16):9017.
38. Bellver J, Marín C, Lathi RB, Murugappan G, Labarta E, Vidal C, et al. Obesity Affects Endometrial Receptivity by Displacing the Window of Implantation. *Reprod Sci*. 2021 Nov 1;28(11):3171–80.
39. Comstock IA, Diaz-Gimeno P, Cabanillas S, Bellver J, Sebastian-Leon P, Shah M, et al. Does an increased body mass index affect endometrial gene expression patterns in infertile patients? A functional genomics analysis. *Fertil Steril*. 2017 Mar;107(3):740-748.e2.
40. Michalopoulou M, Jebb SA, Hobson A, Khaw SC, Stevens R, Melo P, et al. The effect of weight loss before in vitro fertilization on reproductive outcomes in women with obesity : A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2025 Sep 1;178(9):1298–313.
41. Jeong HG, Cho S, Ryu KJ, Kim T, Park H. Effect of weight loss before in vitro fertilization in women with obesity or overweight and infertility: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024 Mar 14;14:6153..
42. Norman RJ, Mol BWJ. Successful weight loss interventions before in vitro fertilization: fat chance? *Fertil Steril*. 2018 Sep 1;110(4):581–6.
43. Tremellen K, Wilkinson D, Savulescu J. Should obese women's access to assisted fertility treatment be limited? A scientific and ethical analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2017;57(5):569–74.

44. Kelley AS, Badon SE, Lanham MSM, Fisseha S, Moravek MB. Body mass index restrictions in fertility treatment: a national survey of OB/GYN subspecialists. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Jun;36(6):1117–25.
45. Recommendations. Fertility problems: assessment and treatment. Guidance. NICE. 2013. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/chapter/Recommendations#access-criteria-for-ivf>. Accessed March 16, 2026.
46. Yang C, Yang S, Zheng W, Zu R, Ran S, Wu H, et al. Effect of a 60-day weight reduction intervention prior to IVF/ICSI on perinatal outcomes in overweight or obese infertile women. *Front Endocrinol.* 2022 Dec 2;13:1062790.
47. Liu L, Wang H, Zhang Y, Niu J, Li Z, Tang R. Effect of pregravid obesity on perinatal outcomes in singleton pregnancies following in vitro fertilization and the weight-loss goals to reduce the risks of poor pregnancy outcomes: A retrospective cohort study. *PLoS ONE.* 2020 Feb 13;15(2):e0227766.
48. Yadav V, Malhotra N, Mahey R, Singh N, Kriplani A. Ovarian Sensitivity Index (OSI): Validating the Use of a Marker for Ovarian Responsiveness in IVF. *J Reprod Infertil.* 2019;20(2):83–8.
49. Caillon H, Fréour T, Bach-Ngohou K, Colombel A, Denis MG, Barrière P, et al. Effects of female increased body mass index on in vitro fertilization cycles outcome. *Obes Res Clin Pract.* 2015 Jul 1;9(4):382–8.
50. Carpio J, Zambrano M, Valdivieso-Mejía P, Valdivieso-Rivera P. Overweight and obesity significantly reduce pregnancy, implantation, and live birth rates in women undergoing In Vitro Fertilization procedures. *JBRA Assist Reprod.* 2020 Nov 5;25.
51. Devranoğlu B, Yilmaz MB, Peker G, Emekçi Özay Ö, Özay AC, Güzel AI. Effects of obesity on clinical outcomes in diminished ovarian reserve patients undergoing intracytoplasmic sperm injection cycles. *Medicine (Baltimore).* 2024 Jul 12;103(28):e38942.
52. Barbouni K, Jotautis V, Metallinou D, Diamanti A, Orovou E, Liepinaitienė A, et al. When Weight Matters: How Obesity Impacts Reproductive Health and Pregnancy-A Systematic Review. *Curr Obes Rep.* 2025;14(1):37.
53. Ahmad R, Haque M. Obesity: A Doorway to a Molecular Path Leading to Infertility. *Cureus.* 14(10):e30770.
54. Ozekinci M, Seven A, Olgan S, Sakinci M, Keskin U, Akar ME, et al. Does obesity have detrimental effects on IVF treatment outcomes? *BMC Womens Health.* 2015 Aug 19;15:61.
55. Dong J, Rees DA. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and therapeutic opportunities. *BMJ Med.* 2023 Oct 12;2(1):e000548.
56. Iavarone I, Mele D, Caprio F, Andreoli G, Vastarella MG, de Francis P, et al. Obesity may impair response to ovarian stimulation. A retrospective observational study on oocyte quality. *Front Cell Dev Biol.* 2024 Sep 30;12:1461132.
57. Sampo AV, Palena C, Ganzer L, Maccari V, Estofán G, Hernández M. The adverse effect of overweight in assisted reproduction treatment outcomes. *JBRA Assist Reprod.* 2017 Sep 1;21(3):212–6.

58. Sarais V, Pagliardini L, Rebonato G, Papaleo E, Candiani M, Viganò P. A Comprehensive Analysis of Body Mass Index Effect on in Vitro Fertilization Outcomes. *Nutrients*. 2016 Feb 23;8(3):109.
59. Hu D, Huang B, Xiong M, Yao J, Yang S, Wu R, et al. Impact of elevated body mass index on cumulative live birth rate and obstetric safety in women undergoing assisted reproductive technology. *Sci Rep*. 2022 Nov 7;12(1):18858.
60. Kudesia R, Wu H, Hunter Cohn K, Tan L, Lee JA, Copperman AB, et al. The effect of female body mass index on in vitro fertilization cycle outcomes: a multi-center analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Nov;35(11):2013–23.
61. MacKenna A, Schwarze JE, Crosby JA, Zegers-Hochschild F. Outcome of assisted reproductive technology in overweight and obese women. *JBRA Assist Reprod*. 2017;21(2):79–83.
62. Vaegter KK, Lakic TG, Olovsson M, Berglund L, Brodin T, Holte J. Which factors are most predictive for live birth after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments? Analysis of 100 prospectively recorded variables in 8,400 IVF/ICSI single-embryo transfers. *Fertil Steril*. 2017 Mar 1;107(3):641-648.e2.
63. Abdelmagied AM, Hussein RS, Zaman AY, Aboelnasr M, Ali MK, Farghaly T, et al. Does body mass index really impact the ovarian response in fresh antagonist cycles? *Fertil Steril*. 2021 Sep 1;116(3):e123.
64. Younes G, Kugelman N, Blais I, Lahav-Baratz S, Assaf W, Koifman M, et al. Does obesity affect embryo development and quality? A retrospective analysis. *Reprod Biomed Online*. 2025 Oct 1;51(4):104753.
65. Khunte R, Li M, Behr B, Zhao Q, Baker VL. Blastocyst formation rate for Asians versus Caucasians and within body mass index categories. *J Assist Reprod Genet*. 2020 Apr;37(4):933–43.
66. Bellver J, Brandão P, Alegre L, Meseguer M. Blastocyst formation is similar in obese and normal weight women: a morphokinetic study. *Hum Reprod*. 2021 Dec 1;36(12):3062–73.
67. Gonnella F, Konstantinidou F, Donato M, Gatta DMP, Peserico A, Barboni B, et al. The Molecular Link between Obesity and the Endometrial Environment: A Starting Point for Female Infertility. *Int J Mol Sci*. 2024 Jun 22;25(13):6855.
68. Roque M, Haahr T, Esteves SC, Humaidan P. The POSEIDON stratification - moving from poor ovarian response to low prognosis. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(2):282–92.