

Vplyv preobezity a obezity na gynekologické ochorenia

Impact of preobesity and obesity on gynecologic diseases

Alžbeta Kováčová, Karol Dókuš

II. gynekologicko-pôrodnická klinika SZU a FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

✉ doc. MUDr. Karol Dókuš, PhD. | dokus@jfmed.uniba.sk | www.fnsfdr.sk

Doručené do redakcie 3. 11. 2023

Prijaté po recenzii 9. 11. 2023

Abstrakt

Podľa údajov Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) asi 40 % žien trpí nadváhou a 15 % žien trpí obezitou, čo sa premieta aj do charakteru zdravotných komplikácií, ktoré musí v súčasnosti riešiť gynekológ a pôrodník a ktoré si vyžadujú špecifický manažment v porovnaní so ženami bez obezity.

Kľúčové slová: gravidita – malignity – obezita – špecifiká starostlivosti

Abstract

According to the World Health Organization (WHO), about 40% of women are preobesity and 15% are obese, which translates into the nature of the health complications that gynecologists and obstetricians currently have to deal with, which require specific management compared to women without obesity.

Key words: pregnancy – malignancy – obesity – specific management

Úvod

Obezita je chronická, progresívna, recidivujúca a liečiteľná multifaktoriálna neurobiologická choroba [33]. Podľa WHO postihuje obezita 15 % žien a má dlhodobý a závažný komplexný vplyv na zdravie, pretože je s ňou zviazaný rad komorbidít (obr. 1) [1]. Gynekologické a reprodukčné zdravie žien žijúcich s obezitou nemožno prehliadať. Okrem komplikácií súvisiacim s tehotenstvom, ženy s obezitou sú vystavené zvýšenému riziku gastrointestinálnych chorôb, hepatálnych ochorení, narušením renálnych funkcií, obštrukčným spánkovým apnoe a venóznym tromboembolizmom. Vzhľadom na to, že obezita postihuje ženy pred/počas a dlho po reprodukčnom období je dôležité viesť citlivú ale otvorenú diskusiu o obezite s pacientkami, rodinami pacientok a verejnosťou.

Špecifiká starostlivosti o ženy s obezitou

Dôležitou súčasťou starostlivosti o zdravie žien s obezitou je vykonávanie pravidelného skríningu gynekologických zhubných nádorov v rámci onkologickej prevencie. Okrem odberu cervikálnej onkocytológie za účelom záchytu včasných štádií karcinómu krčka maternice sem patrí aj ultrasonografické (USG) vyšetrenie endometria maternice a materničných prívěskov (ovaria a vajcovody) a vyšetrenie prsníkov. V rámci plánovania preventív-

nych prehliadok u žien s obezitou je potrebné pamätať aj na vytvorenie adekvátnych podmienok v zmysle odstraňovania potenciálnych prekážok vyšetrenia. Tými môžu byť nevyhovujúce priestorové podmienky ako aj materiálno-technické vybavenie, ktoré musia reflektovať potreby žien s extrémnou obezitou. Napríklad, vchodové dvere do vyšetrovne musia mať dostatočnú šírku, podobne ako vstupy na toaletu. Gynekologické vyšetrovacie stoly zasa musia mať dostatočnú nosnosť. Potrebné je sa vyhnúť potenciálnej traumatizácii umiestnením nevhodných nápisov a plagátov v čakárni či vyšetrovni, ktoré zosmiešňujú a pranierujú nadváhu a obezitu. Samotné gynekologické vyšetrenie býva spravidla sťažené adipozitou v intímnej oblasti. Tá môže viesť k zlej prístupnosti až nemožnosti vizualizácie pošvy a krčka maternice [3]. Pre uľahčenie vizualizácie je potom možné využiť polohu ženy na boku. Empatický prístup má byť samozrejmosťou.

Malignity v súvisi s obezitou

U žien s obezitou sa vo zvýšenej miere vyskytujú niektoré druhy zhubných nádorov vrátane rakoviny endometria maternice, obličiek, pažeráka a vaječníkov. U žien po menopauze je to rakovina prsníka a kolorekta (obr. 2). Obezita súvisí so vznikom rakoviny prostredníctvom metabolického osi inzulín-IGF1-pohlavné hormóny-adipokín

(obr. 3) [31]. Konzervatívna a chirurgická liečba obezity toto riziko znižuje. Napríklad, bolo preukázané, že bariatrická chirurgia znižuje výskyt rakoviny prsníka a endometria u žien [32].

Karcinóm endometria maternice

Karcinóm endometria maternice je v súčasnosti najčastejšou ženskou malignitou a štúdie potvrdzujú, že jeho výskyt rastie s nárastom obezity v populácii. Odhaduje sa, že asi 60 % prípadov je možné pripísať práve vplyvu preobezity a obezity [5]. Celoživotné riziko jeho vzniku sa v populácii pohybuje na úrovni asi 3 %, pričom najvyšší výskyt je v rozmedzí 6. a 7. decénia. Menej ako 5 % prípadov sa objavuje pred 40. rokom života.

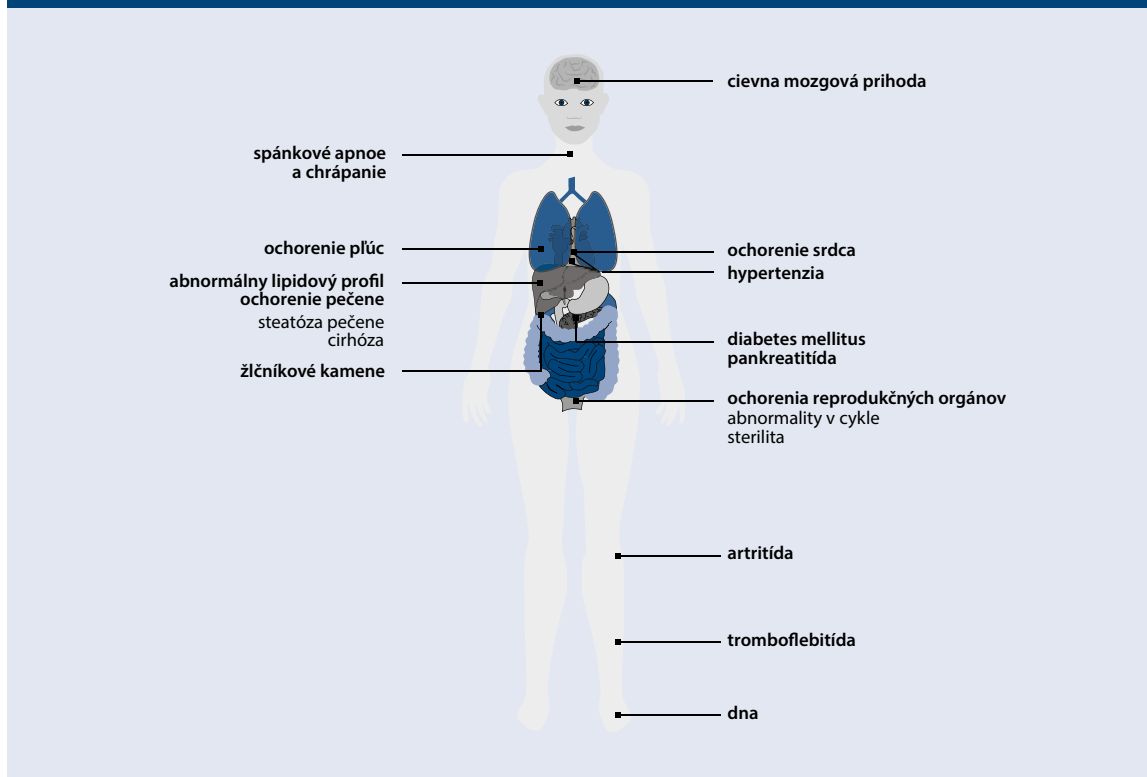
V rámci karcinogenézy karcinómu endometria sa uplatňuje vplyv estrogénov a adipokínov pochádzajúcich z viscerálneho tuku [7]. Tie stimulujú bunkovú proliferáciu a majú aj mutagénne vlastnosti. Genotoxické metabolity estrogénov reagujú s DNA, vedú k jej zlomu a genómovej nestabilite [6]. Adipokíny vylučované bunkami viscerálneho tuku podporujú proliferáciu buniek endometria a podporujú karcinogenézu [8]. Dokonca aj mezenchymálne kmeňové bunky viscerálneho tuku podporujú rast a progresiu nádoru [9].

Najčastejším histologickým typom je adenokarcinóm endometria. Jeho prognóza je primárne určená štádiom, stupňom diferenciacie a pridruženými genetickými zmenami. Väčšina prípadov býva diagnostikovaná ešte v po-

čiatočných štádiách, a preto sa 5-ročné prežitie pri tomto ochorení pohybuje na úrovni viac ako 90 %. Žiaľ, približne 30 % žien má ochorenie zistené v III. až IV. štádiu, v ktorom je 5-ročná miera prežitia podstatne horšia. V III. štádiu sa pohybuje okolo 60 % a vo IV. štádiu len 20 % [10]. Histologicky seróznym typ karcinómu je spojený s horšou prognózou. Prevažná časť žien s tzv. nízko rizikovým karcinómom endometria zomiera z inej príčiny, napr. na kardiovaskulárne ochorenia, ktoré patria k hlavným príčinám úmrtí medzi pacientkami s karcinómom endometria [11]. S obezitou býva tradične asociovaný tzv. endometrioidný typ karcinómu, hoci recentné štúdie potvrdili, že aj agresívnejšie histologické podtypy (seróznym, karcinosarkóm) sú asociované s výskytom obezity [12].

Najčastejším prejavom a príznakom ochorenia je abnormálne krvácanie z maternice, ktoré sa objavuje v 70 % až 90 % prípadov karcinómu endometria [13]. Premenopauzálne ženy s abnormálnym krvácaním z maternice majú nižšie riziko výskytu karcinómu ako ženy po menopauze. Pravdepodobnosť abnormálneho maternicového krvácania sa zvyšuje, ak sú ženy vystavené vplyvu neoponovaných estrogénov, u žien pred menopauzou pri obezite a chronickej anovulácii, u žien po menopauze v súvislosti s estrogénovou terapiou, obezitou, liečbou selektívnymi modulátormi estrogénových receptorov (SERM), vplyvom fytofarmák, či paraneoplastickým účinkom niektorých nádorov vaječníkov. V prípade

Obr. 1 | Zdravotné komplikácie obezity



pretrvávajúceho abnormálneho krvácania z maternice je preto potrebné urobiť odber vzorky a histologizáciu endometria.

Karcinóm prsníka

Pri vzniku rakoviny prsníka zohráva úlohu endokrinná a parakrinná funkcia nadbytočného tukového tkaniva, ktoré je zdrojom množstva rastových faktorov, cytokínov, adipokínov a takisto miestom zvýšenej aktivity aromatázy, ktorá je kľúčová v metabolizme estrogénov [14]. Aromatáza sa podieľa na premene nadobličkových a ovariálnych androgénov na estrogény. S obezitou súvisí aj narušená laktogenéza, ktorá v šestonedelí a po ňom obmedzuje tvorbu materského mlieka a môže zamedziť dojčeniu. Ako je známe, dojčenie patrí medzi proktívne faktory brániace vzniku rakoviny prsníka a endometria po nástupe menopauzy [15].

Pri všetkých podtypoch rakoviny prsníka majú obézne pacientky tendenciu mať väčší primárny nádor v čase jeho diagnostiky a takisto majú aj zvýšené riziko metastáz v regionálnych lymfatických uzlinách [16]. Vyšší BMI zvyšuje aj mortalitu na toto ochorenie [17]. U pacientok s rakovinou prsníka a obezitou je totiž až o 46 % vyššia pravdepodobnosť toho, že sa u nich vyskytnú vzdialené metastázy s odstupom 10 rokov od diagnózy [18]. Metabolický syndróm a obezita u žien so súčas-

ným karcinómom prsníka sú spojené so zvýšeným rizikom relapsu a celkovo zlou prognózou [19].

Štandardné postupy na podporu zdravia a prevenciu rakoviny prsníka u žien s obezitou odporúčajú samovyšetrenie prsníkov a podpazušia, mamografický a USG-skríning. Na základe poznatkov má mamografický skríning začať v čase medzi 40. až 50. rokom života ženy a mal by byť realizovaný každé 2 roky až do veku 74 rokov [20].

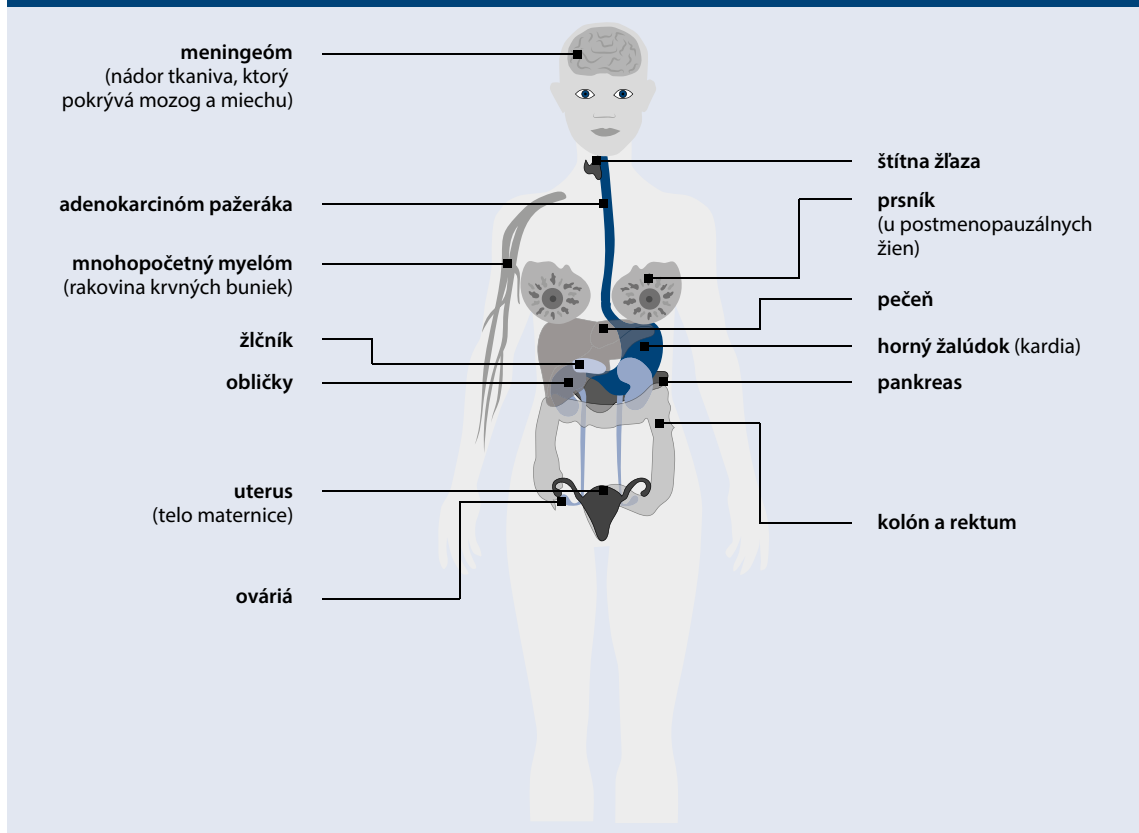
Karcinóm vaječníkov

Obezita je známym rizikovým faktorom vzniku rakoviny vaječníkov a odhaduje sa, že obezitou trpí viac ako tretina žien s touto formou rakoviny [22]. Obezita je rizikovým faktorom vzniku najmä epiteliálneho karcinómu vaječníkov. Obézne ženy majú väčšiu pravdepodobnosť pridružených ochorení a tie spolu s obezitou zvyšujú operačné riziko, pričom riziko úmrtia v súvislosti s operáciou rastie o 17 % [23,24].

Karcinóm krčka maternice

Hlavným rizikovým faktorom rakoviny krčka maternice je infekcia karcinogénnym kmeňom ľudského papilomavírusu (HPV). Ide najmä o sérotypy HPV 16 a 18. Nie u všetkých žien infikovaných týmito vírusmi sa však rakovina reálne rozvinie, viaceré epidemiologické štúdie

Obr. 2 | Druhy rakoviny spojené s nadváhou a obezitou. Upravené podľa [4]



však naznačili, že obezita je spojená so zvýšeným rizikom rakoviny krčka maternice, najmä tzv. adenokarcinómu [25].

Komplikácie tehotenstva a pôrodu súvisiace s preobezitou a obezitou

Tehotné ženy s obezitou sú vystavené zvýšenému riziku materských a perinatálnych komplikácií. Riziká rastú so zvyšujúcim sa BMI. Odhaduje sa, že asi až 25 % všetkých tehotenských komplikácií možno pripísať práve na vrub obezity. V prípade obezity sa častejšie objavuje gestačná hypertenzia a preeklampsia, gestačný diabetes mellitus (GDM), predčasný pôrod a makrosómia plodu [26]. Najvyššie riziko komplikácií majú ženy, u ktorých bola obezita prítomná už pred tehotnosťou. Dokonca aj u detí týchto žien je zvýšené riziko vzniku obezity v detstve a dospelosti [27]. Hoci sa oficiálne zdravotné odporúčania pre tehotné ženy s obezitou môžu mierne líšiť, vo všetkých je zdôrazňovaná úloha poradenstva v oblasti zdravej výživy, režimových opatrení a pohybu [28]. Tehotné ženy s obezitou majú byť sledované v rámci odbornej ambulancie pre rizikovú tehotnosť.

Štandardná klasifikácia obezity v tehotnosti neplatí, pretože telesná hmotnosť ženy v jej priebehu fyziologicky rastie. Veľká časť tohto nárastu pripadá na plod, placentu a plodovú vodu. Tehotné ženy preto rozdeľu-

jeme na obézne a neobézne na základe BMI pred tehotnosťou. Maternálna obezita vplýva na dlhodobú prognózu plodu a novorodenca aj cestou epigenetických zmien, ktoré sú príčinou hyperglykémie, zvýšenej hladiny inzulínu, lipidov a cytokínov v cirkulácii plodu. In utero vzniknuté zmeny v metabolickom naprogramovaní plodu nakoniec môžu vyústiť do trvalých alebo prechodných zdravotných problémov dospelého jedinca (tzv. Barkerova hypotéza) [29].

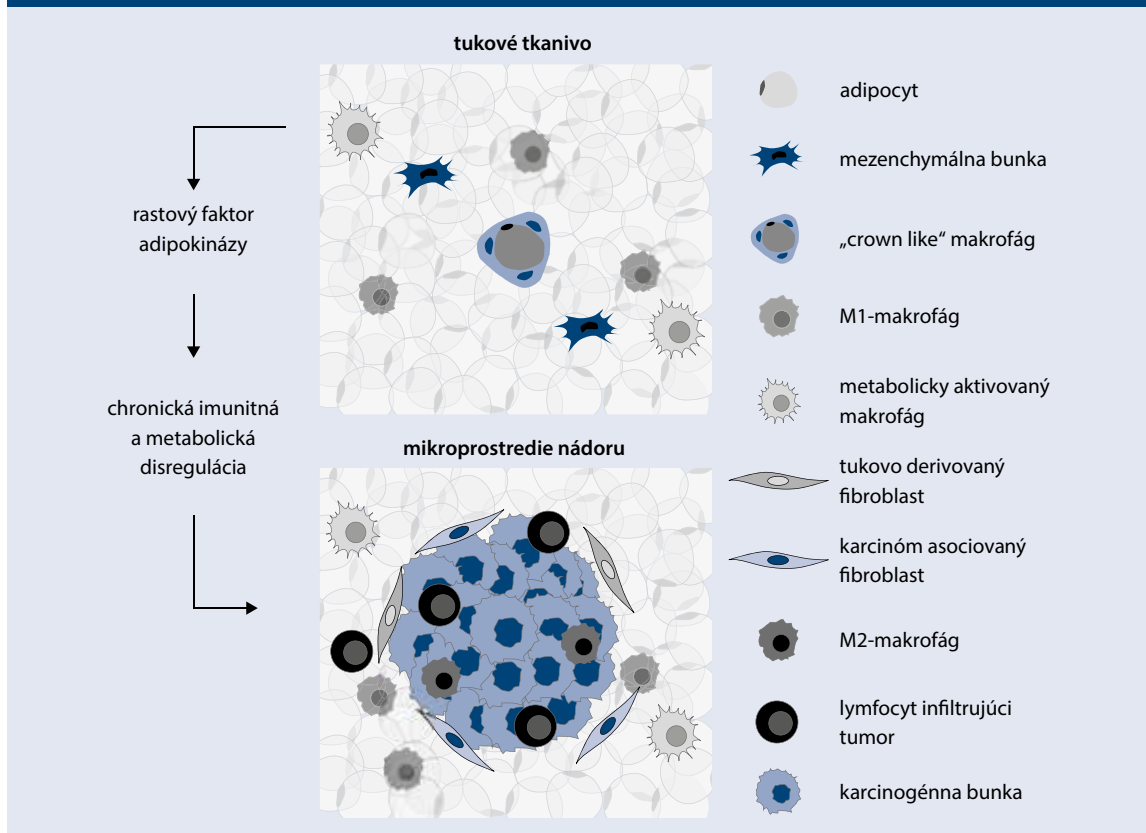
Včasnú tehotenskú stratu

Obezita zvyšuje pravdepodobnosť včasného potratu a riziko rekurentných potratov je až 2-násobne vyššie. Kauzálna príčina síce nie je známa, no jedna z hypotéz predpokladá vplyv nepriaznivého hormonálneho prostredia vedúceho k zníženej receptivite endometria.

Diabetes mellitus 2. typu

Ženy s obezitou majú zvýšené riziko vzniku ochorenia diabetes mellitus 2. typu (DM2T). V prípade, že tieto ženy nemali vykonaný skríning diabetu pred graviditou, mal by byť realizovaný na jej začiatku. Zvýšené je takisto riziko gestačného diabetu (GDM), ktorého prevalencia rastie v priemere o 0,92 % na každý 1 kg/m² BMI. Výskyt DM2T súvisí so zvýšenou inzulínovou rezistenciou v prípade obezity.

Obr. 3 | Vplyv obezity na mikroprostredie nádoru. Upravené podľa [21]



Gestačná hypertenzia

BMI matky je považovaný za nezávislý rizikový faktor vzniku gestačnej hypertenzie a preeklampsie. Patogénna týchto stavov nie je dodnes plne poznaná.

Predčasný pôrod

Obezita zvyšuje riziko iatrogénneho predčasného pôrodu vzhľadom na medicínsku potrebu predčasného ukončenia tehotnosti komplikovanej ochoreniami spojenými s obezitou. Patria sem gestačná hypertenzia, preeklampsia a DM. Rovnako je zvýšené riziko spontánneho predčasného pôrodu. Viaceré štúdie potvrdili súvislosť syndrómu polycystických ovárií (PCOS) a predčasného pôrodu, vrátane cervikálnej insuficiencie.

Presné mechanizmy akými PCOS moduluje riziko spontánneho predčasného pôrodu nie sú známe, predpokladajú sa zmeny hormonálneho prostredia (zvýšená hladina relaxínu), ktoré vedú k oslabeniu kolagénovej matrix v krčku maternice.

Potermínová gravidita

Mechanizmy, ktorými obezita predlžuje trvanie tehotnosti, nie sú známe. Jedna z hypotéz predpokladá vplyv obezity na predĺženie menštruačného cyklu a súvisiacu oligoovuláciu. V prípade výpočtu gestačného veku podľa prvého dňa poslednej menštruácie tak dochádza k nadhodnoteniu veku plodu.

Viacplodová gravidita

Na základe štúdií bola potvrdená zvýšená incidencia len dizygotických dvojčiat, čo zrejme súvisí so zvyšovaním

Obr. 4 | Príprava k sekcii obéznej pacientky. Snímka: Archív II. gynekologicko-pôrodnicej kliniky FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica



nými priemernými hladinami folikostimulačného hormónu (FSH) u žien, ktoré sú obézne.

Vrodené vývojové vady plodu

Obezita zvyšuje riziko vzniku kongenitálnych anomálií plodu a zároveň sťažuje aj ich detekciu v dôsledku zlych podmienok pre USG-vyšetrenie v dôsledku hrubej vrstvy tuku na brušnej stene. Hrúbka tuku bráni prieniku USG-vlnenia k plodu v maternici. Uvádza sa, že obezita znižuje schopnosť USG-detekcie vrodených väd o viac ako 20 % v porovnaní so ženami s normálnym BMI [30].

Anestéziologické komplikácie

U tehotných žien s obezitou, ktoré majú počas pôrodu zavedenú neuroaxiálnu analgéziu je častejšie uvádzaná potreba opakovaného pokusu o jej zavedenie a tiež punkcia dury, zlyhanie analgédie či výskyt hypotenzie a bolestí hlavy. V prípade potreby celkovej anestézie obezita patrí medzi prediktívne faktory pre sťaženú intubáciu.

Prolongovaný pôrod

Obezita predlžuje trvanie prvej doby pôrodnej bez ohľadu na veľkosť rodiaceho sa plodu. Trvanie druhej doby pôrodnej ostáva bez zmeny. U nulipár sa trvanie pôrodu predlžuje v priemere o 0,3 hod na každých 10 kg hmotnosti rodičky navyše.

Znižovanie rizika popôrodných komplikácií – redukcia telesnej hmotnosti

Ženy s obezitou je potrebné po pôrode podporovať v ich snahe o redukciu hmotnosti za účelom dosiahnutia normálnych hodnôt BMI. Podľa situácie je odporúčané poradenstvo v zmysle zdravého životného štýlu, diétnych opatreniach a cvičení. Dosiahnutie cieľov napomáha znižovať riziká spojené s obezitou aj v ďalšom tehotenstve.

Záver

Z hľadiska gynekologickej a pôrodnickej starostlivosti je potrebné ženám s obezitou venovať špeciálnu pozornosť. Obezita patrí medzi známe rizikové faktory vzniku veľkej časti gynekologických, ale aj negynekologických malignít. Pevnou súčasťou starostlivosti o zdravie týchto žien preto má byť pravidelný gynekologický skrining, ktorého efektívnosť však býva často negatívne ovplyvnená práve obezitou. Obezita takisto zvyšuje riziko závažných tehotenských komplikácií, ako u matky tak aj u plodu a novorodenca.

Literatúra

1. World Health Organization [website]. Obesity. Dostupné z WWW: <https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1>.
2. Obesity Medicine Association. Obesity Algorithm. 2021. Dostupné z WWW: <<https://obesitymedicine.org/wp-content/uploads/2021/08/2021-Obesity-Algorithm-PowerPoint.pdf>>.
3. Breitkopf DM. Lateral decubitus position to facilitate pelvic examination of the patient with severe obesity. BMC Woman Health 2021;

- 21(1): 143. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1186/s12905-021-01289-2>>.
4. National Cancer Institute [website]. Obesity and cancer. Dostupné z WWW: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/obesity-fact-sheet>>.
5. Constantine GD et al. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *J Woman Health (Larchmt)* 2019; 28(2): 237–243. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1089/jwh.2018.6956>>.
6. Klopp AH et al. Omental adipose tissue-derived stromal cells promote vascularization and growth of endometrial tumors. *Clin Cancer Res* 2012; 18(3): 771–782. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1916>>.
7. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J Clin Oncol* 2016; 34(35): 4225–4230. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.4638>>.
8. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer* 2015; 15(8): 484–498. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/nrc3967>>.
9. Klopp AH et al. Omental adipose tissue-derived stromal cells promote vascularization and growth of endometrial tumors. *Clin Cancer Res* 2012; 18(3): 771–782. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1916>>.
10. McDonald ME, Bender DP. Endometrial Cancer: Obesity, Genetics, and Targeted Agents. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2019; 46(1): 89–105. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.09.006>>.
11. Ward KK, Shah NR, Saenz CC et al. Cardiovascular disease is the leading cause of death among endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2012; 126(2): 176–179. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.04.013>>.
12. McCullough ML, Patel AV, Patel R et al. Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(1): 73–79. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1158/1055-9965>>.
13. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106(2): 413–425. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1097/00006250-200508000-00050>>.
14. Avgerinos KI, Spyrou N, Christos S, Mantzoros CS et al. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism* 2019; 92:121–135. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>>.
15. Colleluori G, Perugini J, Barbatelli G et al. Mammary gland adipocytes in lactation cycle, obesity and breast cancer. *Rev Endocr Metab Disord* 2021; 22(2): 241–255. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s11154-021-09633-5>>.
16. Haakinson DJ, Leeds SG, Dueck AC et al. The Impact of Obesity on Breast Cancer: a retrospective review. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(9): 3012–3018. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1245/s10434-012-2320-8>>.
17. Petrelli F, Cortellini A, Indini A et al. Association of obesity with survival outcomes in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021; 4(3): e213520. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.3520>>.
18. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir KA et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(1): 25–31. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.7614>>.
19. Buono, G, Crispo A, Giuliano M et al. Metabolic syndrome and early stage breast cancer outcome: Results from a prospective observational study. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 182(2): 401–409. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s10549-020-05701-7>>.
20. Women's Preventive Services Initiative. Recommendations for well-woman care clinical summary tables. Updated January 11, 2022. Dostupné z WWW: <https://www.womenspreventivehealth.org/wp-content/uploads/FINAL_WPSI_ClinicalSummaryTables_2022.pdf>.
21. Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *The Oncologist* 2010; 15(5): 39–48. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-55-39>>.
22. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC et al. Obesity and the Risk of Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Cancer* 2007; 43(4): 690–709. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.11.010>>.
23. Smits A, Lopes A, Das N et al. Surgical Morbidity and Clinical Outcomes in Ovarian Cancer – The Role of Obesity. *BJOG* 2016; 123(2): 300–308. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/1471-0528.13585>>.
24. Protani MM, Nagle CM, Webb PM. Obesity and ovarian cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res* 2012; 5: 901–910. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-12-0048>>.
25. Lacey JV, jr, Swanson CA, Brinton LA et al. Obesity as a potential risk factor for adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer* 2003; 98: 814–821. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/cncr.11567>>.
26. Santos S, Voerman E, Amiano P et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG* 2019; 126(8): 984–995. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/1471-0528.15661>>.
27. Gaillard R. Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. *Eur J Epidemiol* 2015; 30(11): 1141–1152. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s10654-015-0085-7>>.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins Obstetrics. Obesity in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 230. *Obstet Gynecol* 2021; 137(6): e128–e144. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004395>>.
29. Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA et al. Origins of life-time health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet* 2018; 391(10132): 1842–1852. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30312-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30312-X)>.
30. Best KE, Tennant PW, Bell R et al. Impact of maternal body mass index on the antenatal detection of congenital anomalies. *BJOG* 2012; 119(12): 1503–1511. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03462.x>>.
31. Park J, Morley TS, Kim M et al. Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(8): 455–465. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.94>>.
32. Crafts TD, Tonneson JE, Wolfe BM et al. Obesity and breast cancer: preventive and therapeutic possibilities for bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2022; 30(3): 587–598. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/oby.23369>>.
33. Fábryová Ľ (ed) et al. *Klinická obezitológia*. Facta Medica: Brno 2023. ISBN 978-80-88056-16-4.