

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



**Tereza Svobodová**

**Těhotenská nevolnost jako adaptivní mechanismus**

Nausea and vomiting in pregnancy as an adaptive mechanism

**Bakalářská práce**

**Vedoucí práce: Mgr. Kateřina Fiurašková**

**Konzultant: doc. Mgr. Jan Havlíček, Ph.D.**

Praha, 2022

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze 2. 8. 2022

Podpis

## **Poděkování**

Na tomto místě bych v první řadě ráda poděkovala své školitelce Mgr. Kateřině Fiuraškové za čas, který mi při zpracovávání práce věnovala, cenné rady, ochotu a milý přístup a dále doc. Mgr. Janu Havlíčkovi Ph.D. za konzultace. Velký dík patří také mé rodině a přátelům za podporu v průběhu celého studia.

## **Abstrakt**

Předmětem této práce je těhotenská nevolnost a zvracení, průvodní jev těhotenství většiny žen po celém světě, jehož etiologie a případná funkce není známá. Někteří autoři tento jev považují za vedlejší produkt těhotenských hormonů nebo imunologických změn odehrávajících se s nastupujícím těhotenstvím, jiní mu přikládají adaptivní funkci. Adaptivní funkci by nasvědčovaly výsledky studií spojujících těhotenskou nevolnost a zvracení s nižší incidencí spontánních potratů a s některými dalšími pozitivními výsledky těhotenství. Mezi dvě nejvíce diskutované adaptivní hypotézy patří „maternal and embryo protection hypothesis“ a „placental growth and development hypothesis“. Cílem práce je shrnout a kriticky zhodnotit poznatky dosavadních studií týkajících se adaptivní funkce těhotenských nevolností, uvést je v kontextu studií, které je vnímají jako vedlejší produkt hormonů nebo imunologických změn, zhodnotit podporu hypotéz ohledně jejich možné funkce a navrhnout další směr výzkumu v této oblasti.

**Klíčová slova:** těhotenská nevolnost a zvracení, těhotenské hormony, adaptivní hypotézy, potravinové averze, placenta

## **Abstract**

The subject of this thesis is nausea and vomiting in pregnancy, an accompanying phenomenon of pregnancy for most women around the world, which etiology and possible function is unknown. Some authors consider this phenomenon to be a by-product of pregnancy hormones or immunological changes occurring with the onset of pregnancy, while others attribute an adaptive function to it. An adaptive function would be suggested by the results of studies associating nausea and vomiting of pregnancy with a lower incidence of spontaneous abortion and with some other positive pregnancy outcomes. The two most discussed adaptive hypotheses include the "maternal and embryo protection hypothesis" and the "placental growth and development hypothesis". The aim of the thesis is to summarize and critically evaluate the findings of previous studies regarding the adaptive function of pregnancy nausea, to present them in the context of studies that perceive them as a by-product of hormones or immunological changes, to evaluate the support of hypotheses regarding their possible function and to suggest further research directions in this area.

**Keywords:** nausea and vomiting in pregnancy, pregnancy hormones, adaptive hypothesis, food aversions, placenta

# Obsah

Úvod .....	1
1 Těhotenská nevolnost a zvracení.....	2
2 Hormony spojované s NVP .....	2
2.1 Choriogonadotropin (hCG).....	4
2.1.1 Choriogonadotropin a NVP .....	5
2.2 Progesteron a estrogeny .....	7
2.2.1 Progesteron, estrogeny a NVP .....	8
3 Individuální rozdíly .....	10
3.1 Sociodemografické faktory.....	10
3.2 Parita a četnost těhotenství, pohlaví plodu, dědičnost.....	12
3.3 Psychosociální faktory.....	14
3.4 Faktory spojené s životním stylem .....	15
4 Adaptivní hypotézy .....	17
4.1 Maternal and embryo protection hypothesis.....	17
4.2 Placental growth and development hypothesis.....	26
Závěr.....	28
Seznam použité literatury .....	30

# Úvod

Těhotenská nevolnost a zvracení (nausea and vomiting in pregnancy, dále už jen NVP) patří mezi nejčastější jevy provázející těhotenství žen po celém světě, jehož projevy se mezi jednotlivými ženami liší svou intenzitou. Přesto kolem mechanismu jejich působení či možné funkce panuje stále spousta otazníků. Někteří autoři vnímají rozvinutí NVP jako vedlejší projev především hormonálních či imunologických změn odehrávajících se v organismu žen s nástupem těhotenství. Mezi zvažované hormony, které by na proximální úrovni mohly v rozvinutí NVP figurovat, patří choriogonadotropin a steroidní hormony estrogeny a progesteron, které v těhotenství hrají významnou roli a jejichž hladiny se s počátkem těhotenství výrazně proměňují. Někteří autoři pak NVP vnímají jako adaptivní mechanismus. Tomu by nasvědčovaly výsledky některých studií spojujících NVP s nižší incidencí spontánních potratů a s některými dalšími pozitivními výsledky těhotenství jako je například nižší incidence vrozených abnormalit nebo podprůměrné porodní hmotnosti. V této práci bude věnován prostor dvěma nejvíce diskutovaným adaptivním hypotézám. První z adaptivních teorií předpokládá, že NVP představuje jev, který byl přirozeným výběrem v evoluci upřednostňován, protože pro těhotnou ženu a její vyvíjející se plod znamenal ochranu před pozřením a případné vyloučení z těla potenciálně teratogenních a toxických látek obsažených v potravě. K vyhýbání se potenciálně nebezpečným potravinám pak napomáhá rozvinutí naučených averzí, které NVP provází. Tato hypotéza byla v průběhu let testována především sledováním změn v jídelníčcích žen ve vztahu k těhotenství a rozvinutí NVP. Druhá hypotéza pak na NVP nahlíží jako na nástroj k restrikci příjmu živin matkou, která má za následek potlačení růstu tkáně matky a výraznější růst placenty výhodný pro vyvíjející se plod. Podklady k této hypotéze byly sledovány především na animálních modelech.

Začátek práce představuje všeobecné rysy NVP, následuje kapitola věnovaná těhotenským hormonům shrnující dosavadní studie zabývající se jejich vztahem k NVP. V další kapitole jsou pak shrnuty studie věnující se rizikovým faktorům, které by mohly být příčinami interindividuální variability prevalence a intenzity symptomů. Poslední kapitola je věnována adaptivním hypotézám a studiím ověřujícím tvrzení z hypotéz vyplývajících. Práce má za cíl shrnout a kriticky zhodnotit poznatky dosavadních studií týkajících se adaptivní funkce těhotenských nevolností, uvést je v kontextu studií, které je vnímají jako vedlejší produkt hormonů nebo imunologických změn, zhodnotit podporu hypotéz ohledně jejich možné funkce a navrhnout další směr výzkumu v této oblasti.

# 1 Těhotenská nevolnost a zvracení

Ačkoli NVP patří mezi běžné jevy provázející těhotenství až 80 % žen (Gadsby et al., 1993; Källén et al., 2003; Lacasse et al., 2009; Mitsuda et al., 2019), jejich funkce a mechanismus zatím stále zůstávají nejasné. Těhotenská nevolnost a zvracení se začíná objevovat mezi 2.–4. týdnem po početí, s nejvyšší četností postihuje ženy v prvním trimestru těhotenství a maximální intenzity dosahuje okolo 11. až 13. týdne těhotenství (Gadsby et al., 1993; Lacroix et al., 2000). S koncem prvního trimestru prevalence symptomů klesá a přibližně po 22. týdnu těhotenství u většiny žen dochází k jejich odeznění (Kramer et al., 2013; Lacroix et al., 2000). Zlidovělé označení „ranní nevolnost“ je nepřesné, protože u převážné části žen se nevolnosti a zvracení objevují v průběhu celého dne (Whitehead et al., 1992; Gadsby et al., 1993; Lacroix et al., 2000; Vellacott et al., 1988).

Intenzita projevů NVP je mezi ženami různá. Pocity nevolnosti a mírné až středně intenzivní zvracení jsou typické pro většinu těhotenství, avšak u 0,5–2 % žen dochází k rozvinutí závažného patologického stavu vyznačujícího se velmi intenzivním a vytrvalým zvracením vedoucím k dehydrataci, ztrátám hmotnosti a poruchám elektrolytové rovnováhy v těle. Tento stav, který při neléčení představuje riziko pro matku i plod, se označuje jako hyperemesis gravidarum (Fairweather, 1968; Paauw et al., 2005).

Na rozdíl od hyperemesis gravidarum, které je i u hospitalizovaných žen spojováno s nežádoucími výsledky těhotenství, jako je nižší porodní hmotnost a předčasný porod (Paauw et al., 2005; Roseboom et al., 2011), obvyklá těhotenská nevolnost a zvracení nepředstavuje pro matku ani plod riziko a někteří autoři dokonce poukázali na možné pozitivní vlivy NVP na výsledek těhotenství (Brandes, 1967; Boneva et al., 1999; Chan et al., 2010; Järnfelt-Samsioe et al., 1983; Medalie, 1957; Tierson et al., 1986; Weigel & Weigel, 1989; Weigel et al., 2006).

Etiologie NVP je podmíněna multifaktoriálně, význam je přisuzován genetickým, endokrinním, gastrointestinálním, socioekonomickým a psychosociálním faktorům (Buckwalter & Simpson, 2002; Dekkers et al., 2019; Mitsuda et al., 2019; O'Brien & Zhou, 1995).

## 2 Hormony spojené s NVP

S nástupem těhotenství prochází organismus žen značnými fyziologickými změnami. Krátce po oplození vajíčka ve vejcovodu dochází k jeho rýhování a rýhující se vajíčko putuje vejcovodem dále do dělohy, kde je ve stádiu blastocysty implantováno do děložní sliznice, která

je na příjem vajíčka připravována v rámci menstruačního cyklu. Pro všechny tyto procesy a následně i procesy související s udržením a správným průběhem těhotenství je zásadní souhra řady hormonů, jejichž hladiny se v průběhu těhotenství výrazně proměňují (Johnson et al., 2021). Někteří autoři proto předpokládají, že je NVP pouhým vedlejším projevem celé této „hormonální bouře“ a jako jeho spouštěč označují postupně se formující placentu a její produkty (Goodwin, 2002). Placenta totiž kromě respirační, vyživovací, obranné a exkreční funkce plní v průběhu těhotenství také roli endokrinního orgánu, který produkuje steroidní a peptidové hormony důležité pro růst, vývoj a ochranu plodu (Johnson et al., 2021).

Procesy spojené s postupným formováním placenty se začínají odehrávat již během implantace blastocysty, tedy okolo 6. dne po oplození. V blastocystě lze v této fázi rozlišit dva typy buněk – vnitřní buněčnou masu označující se jako embryoblast, která dává vzniknout embryonálním strukturám a vnější vrstvu buněk označující se jako trofoblast, která představuje základ pro formování placenty (Carlson, 2019). Trofoblast se dále diferencuje na cytotrofoblast a syncytiotrofoblast, který je hlavním místem pro biosyntézu peptidových a steroidních placentárních hormonů a je v přímém kontaktu s krevním řečištěm matky, čímž je zajištěno proudění hormonů. Některými autory je funkční vztah cytotrofoblastu a syncytiotrofoblastu přirovnáván k působení hypotalamo-hypofyzární osy, kdy cytotrofoblast zastává funkci hypotalamu a syncytiotrofoblast hypofýzy (Seravalli et al., 2020).

Vzájemné interakce hormonů plodu, placenty a matky a adaptace mateřského organismu na jejich působení, jsou nezbytné pro bezpečný průběh těhotenství a také pro jeho ukončení a porod. Mění se koncentrace hormonů v průběhu těhotenství jsou zcela zásadní při metabolických a imunitních změnách probíhajících v mateřském organismu. Asi do 6. týdne se na udržování těhotenství podílí především steroidní hormony žlutého tělíska, jejichž produkce postupně klesá a v této fázi endokrinní funkci žlutého tělíska začíná přebírat placenta (Johnson et al., 2021).

Při hledání původu NVP bylo jako možný primární podnět pro objevení se NVP zvažováno působení plodu nebo působení placenty. Důvodem, proč je podíl na NVP přičítán spíše působení nově vznikající placenty, než plodu je, že NVP bylo pozorováno i v případě molárního těhotenství. Molární těhotenství je patologický stav, kdy nedochází k vývoji plodu, ale vyvíjí se pouze placentární struktury (Niebyl, 2010). Mezi nejčastěji studované placentární hormony, které by na proximální úrovni s NVP mohly souviset, patří choriogonadotropin (hCG),

estrogeny, progesteron a vyloučena není ani role některých dalších hormonů (Lagiou et al., 2003).

## 2.1 Choriogonadotropin (hCG)

V současné době jsou známy čtyři hlavní isoformy choriogonadotropinu s velmi rozmanitými biologickými funkcemi; základní hCG, hyperglykosylovaná forma hCG, hCG v podobě volné  $\beta$  podjednotky a hypofyzární sulfatovaná forma hCG (D'haertere et al., 2022). Pokud nebude uvedeno jinak, je hCG zmiňovaným v textu myšlena základní forma hCG.

Choriogonadotropin je glykoproteinový hormon, který bývá označován jako marker těhotenství, protože je již během prvního týdne po početí detekovatelný v krvi či moči žen, čehož je využíváno u těhotenských testů (Penn, 2017). Jeho chemickou strukturu představují dvě podjednotky –  $\alpha$  a  $\beta$ .  $\alpha$  podjednotka je totožná s  $\alpha$  podjednotkami hypofyzárních glykoproteinových hormonů a  $\beta$  podjednotka, jejíž chemickou strukturou se od hypofyzárních glykoproteinových hormonů odlišuje, určuje jeho specifickou biologickou aktivitu. Místem syntézy hCG je syncytiotrofoblast placenty a produkované množství je především v průběhu prvního trimestru těhotenství výrazně proměnlivé (Cole, 2010). Sekrece hCG je parakrinně regulována placentárním hormonem uvolňujícím gonadotropin (gonadotropin-releasing hormon, GnRH) (Barnea & Kaplan, 1989). Hladiny hCG kontinuálně rostou téměř po celý první trimestr a maximální koncentrace dosahují mezi 8. a 12. týdnem po početí. Od tohoto okamžiku se začíná koncentrace hCG v krvi snižovat. Okolo 18. týdne je dosaženo nejnižších hladin a po zbytek těhotenství jsou hladiny udržovány na víceméně stejné úrovni (Braunstein et al., 1976; Tulchinsky & Hobel, 1973).

Naprostě zásadní je podíl hCG na procesech podporujících těhotenství na úrovni placenty, dělohy a zřejmě i plodu. Jeho primární funkcí je stimulace žlutého tělíska, které zajišťuje produkci progesteronu až do chvíle, kdy je tuto funkci schopna převzít formující se placenta. To je důležité pro zabránění menstruačnímu krvácení a udržení endometria v receptivním stavu (Johnson et al., 2021).

Další, signální úlohu plní při procesech regulujících mateřský imunitní systém, které jsou nezbytné pro toleranci embrya (Cole, 2010). Mezi mechanismy, skrze něž za účasti hCG k toleranci dochází, patří regulace aktivity T lymfocytů, zvýšení výskytu regulačních T lymfocytů v děloze a dále například vyšší proliferace děložních NK buněk (Kane et al., 2009; Schumacher et al., 2013). Kromě tolerance embrya je ale také stále důležité zachování obranyschopnosti matky. I zde se zřejmě některých drah účastní hCG, například skrze podporu

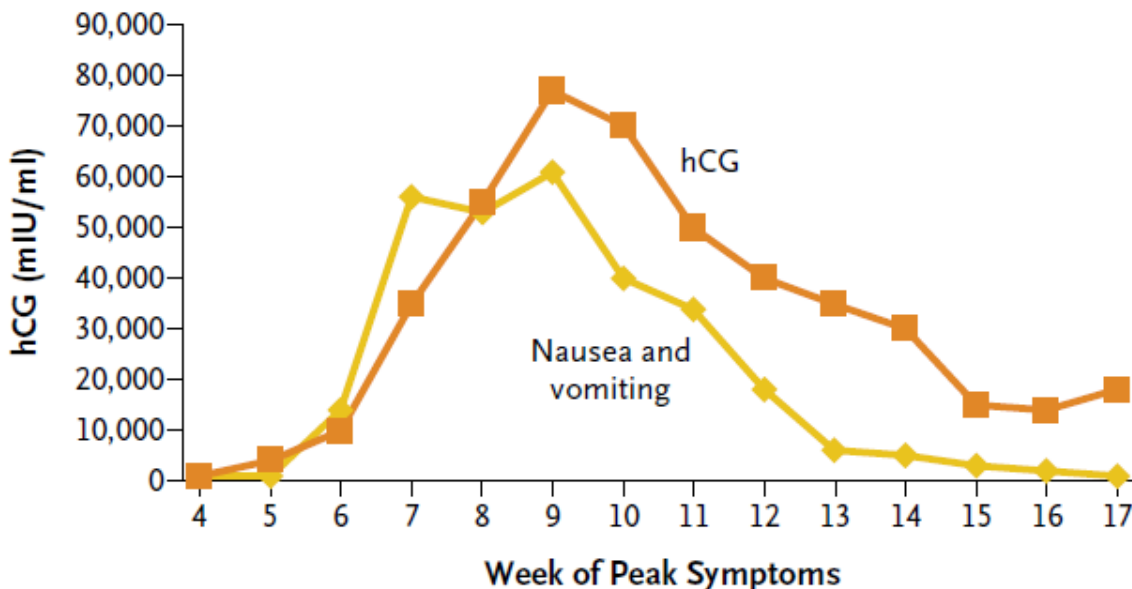
přirozené funkce makrofágů důležitých pro odstraňování apoptotických buněk a ochranu před infekcemi (Wan et al., 2007).

Se změnami odehrávajícími se v děloze, s formováním placenty a s narůstajícími potřebami vyvíjejícího se plodu, roste potřeba dostatečného krevního zásobení. Je důležité zajistit prokrvení vznikající placenty a optimální výživu plodu. K vytváření nových krevních kapilár dochází procesem zvaným angiogeneze, který je aktivován skrze signály vysílané angiogenními faktory. Jako jeden z těchto faktorů funguje i hCG, který se podílí na stimulaci angiogeneze, což je opět důležité pro udržení a podporu správného průběhu těhotenství (Zygmunt et al., 2003).

Sledování hodnot hCG se v běžné praxi využívá při prenatalní diagnostice, kdy jsou z krevního séra zjišťovány hladiny volné  $\beta$  podjednotky hCG. Těhotenským patologiím nasvědčují nadprůměrné i podprůměrné hodnoty  $\beta$ -hCG (Sirikunalai et al., 2015). Nižší hodnoty  $\beta$ -hCG v prvním trimestru mohou znamenat mimoděložní těhotenství, riziko spontánního potratu, předčasného porodu, intrauterinní růstové restrikce (IUGR), nízkou porodní hmotnost a snížené Apgar skóre (Braunstein et al., 1978; Sirikunalai et al., 2015). Naopak zvýšené hodnoty  $\beta$ -hCG v prvním trimestru byly zaznamenány v případě trisomií u plodů s Downovým syndromem a v případě molárních těhotenství (Brambati et al., 1994; Soto-Wright et al., 1995).

### **2.1.1 Choriogonadotropin a NVP**

Choriogonadotropin je v souvislosti s endokrinními příčinami NVP spojován vůbec nejčastěji. Teorie, které mu přisuzují význam a označují jej za jednoho z možných původců NVP, vycházejí z pozorování hladin hCG kopírujících objevení se a proměnlivost NVP s postupujícím těhotenstvím (Bustos et al., 2017). Hladiny hCG se začínají měnit již v prvním týdnu po početí (Penn, 2017), což je období, kdy se také poprvé objevuje NVP (Lacroix et al., 2000). Další podobnost představuje výskyt NVP s nejvyšší intenzitou symptomů mezi 11. a 13. týdnem (Gadsby et al., 1993), kdy jsou hodnoty hCG na maximální úrovni (Braunstein et al., 1976) a také ojedinělý výskyt symptomů ve třetím trimestru (Lacroix et al., 2000), tedy v době, kdy jsou koncentrace hCG nejnižší (Braunstein et al., 1976) (obr. 1).



Obrázek 1: Vztah mezi intenzitou příznaků NVP a hladinami hCG

Na ose x jsou zobrazeny týdny těhotenství s nejintenzivnějšími symptomy NVP, na ose y koncentrace hCG

Intenzita příznaků pozitivně koreluje s hladinami hCG

Převzato: Niebyl, 2010

Výsledky 17 prací zabývajících se vztahem mezi NVP a hormony shrnuje ve svém review Goodwin (2002). Souvislost mezi hCG a NVP byla nalezena ve 13 z 18 zahrnutých studií. Nekonzistentnost závěrů mezi studii Goodwin vysvětluje možnou detekcí různých isoform hCG, které mohly být zaznamenány kvůli odlišné metodologii studií s postupným zdokonalováním analytických metod.

Jako jeden z prvních se souvislostí mezi NVP a koncentracemi hCG ve své studii zabýval Schoeneck (1942). Jeho práce vycházela z předchozích poznatků získaných během provádění Friedmanových těhotenských testů<sup>1</sup>, při kterých byly zaznamenány výraznější reakce u vzorků patřících ženám s nevolností a zvracením. Výraznější reakce u těchto vzorků byly vysvětleny vyšším množstvím hCG, což následně potvrdil i ve své studii, ve které zjistil vyšší koncentrace hCG v krevním séru i v moči žen trpících NVP v porovnání s asymptomatickými ženami. Tato

<sup>1</sup> V minulosti využívaný těhotenský test prováděný vstříknutím moči žen do ušní žíly králičí samice. Detekce žlutého tělíska po vstříknutí moči znamenala potvrzení těhotenství.

zjištění byla následně potvrzena i dalšími studii s využitím pokročilejších analytických metod pro stanovení koncentrací hCG.

S vývojem představ o multifaktoriálnosti NVP se vyvíjí také podoba studií sledujících vztah mezi hCG a NVP. V novějších pracích je na souvislosti mezi hCG a NVP nahlíženo mnohem komplexněji a dochází také k mapování faktorů ovlivňujících hladiny hCG a tím zřejmě i NVP. Ve studii Korevaar et al. (2015) byl potvrzen vztah mezi vyššími koncentracemi celkového hCG a intenzivnějšími příznaky NVP. Dále bylo zjištěno, že se na interindividuální variabilitě v celkových hodnotách hCG podílí kouření v průběhu těhotenství, BMI na začátku těhotenství, parita, pohlaví očekávaného dítěte a etnicita. Nižší hladiny hCG byly zaznamenány u aktivních kuřáček, žen s nadprůměrným BMI, u žen s plody mužského pohlaví a vícerodíček.

V další, komplexní studii autorů Dekkers et al. (2019) bylo při zkoumání faktorů ovlivňujících intenzitu symptomů NVP skloubeno působení faktorů biologických a psychologických. Stejně jako v předchozí zmiňované studii, byla i zde zjištěna korelace mezi hladinami hCG a intenzitou příznaků NVP. Vyšší intenzita příznaků byla v této studii zaznamenána také u žen potýkajících se s depresí. Při následné analýze dat bylo zjištěno, že má vzájemné působení hCG a depresí na intenzitu NVP aditivní efekt, a proto autoři do budoucna při studiu etiologie NVP navrhují brát v potaz psychobiologické působení.

## **2.2 Progesteron a estrogeny**

Progesteron je steroidní hormon, který se na mnoha úrovních uplatňuje při procesech spojených s reprodukcí. Důležitou roli hraje již před samotným těhotenstvím, kdy se jeho hladiny cyklicky proměňují v rámci menstruačního cyklu a dochází k přípravě endometria na případnou implantaci blastocysty. Zhruba do 10. týdne těhotenství je progesteron produkován žlutým tělískem, které je po tuto dobu udržováno v aktivním stavu díky stimulaci hCG, který signalizuje, že došlo k oplození (Costa, 2016). V okamžiku, kdy hladiny hCG začínají klesat a stimulace žlutého tělíska je omezována, je již roli hlavního producenta progesteronu připravena převzít placenta, jíž vylučované množství progesteronu kontinuálně narůstá po celou dobu těhotenství (Charles et al., 2014; Tulchinsky & Hobel, 1973). Kromě menstruačního cyklu je progesteron také pevně spjat s procesy podílejícími se na udržování těhotenství, mezi něž patří imunomodulace mateřského organismu, při které na některých procesech zřejmě spolupracuje s hCG (Johnson et al., 2021) a zabránění kontrakcím myometria dělohy a tím i předčasnému zahájení porodu (Ruddock et al., 2008). Dále se podílí na rozvoji prsní žlázy, která je v průběhu těhotenství připravována na laktaci (Conneely et al., 2007).

Za produkci estrogenů je v počátečních těhotenství stejně jako u progesteronu zodpovědné žluté tělísko, poté syntézu zastává placenta. Skupinu placentární estrogenů představují čtyři steroidní hormony: estron ( $E_1$ ),  $17\beta$ -estradiol ( $E_2$ ), estriol ( $E_3$ ) a estetrol ( $E_4$ ) (Costa, 2016). Hladiny všech estrogenů v krevním séru matky se s postupujícím těhotenstvím zvyšují a nejvyšších hodnot dosahují s blížícím se porodem (Charles et al., 2014; Tulchinsky & Hobel, 1973). Estrogeny zastávají rozmanité funkce jak v těhotenství, tak i mimo něj. Účastní se menstruačního cyklu, stimulují pohlavní orgány, působí růst a diferenciaci epitelu prsní žlázy, mají inhibiční efekt na funkci osteoklastů a způsobují krátkodobou vazodilataci cév (Hristian et al., 2002). Na animálních modelech bylo zjištěno, že vazodilatační funkci plní také v děloze v průběhu těhotenství, čímž je zajištěno zvýšené krevní zásobení mezi placentou a dělohou (Resnik et al., 1974). Estriol a estradiol se zřejmě podílejí i na zahájení porodu, protože podporují kontrakce buněk děložního myometria zvýšením mezibuněčné komunikace pomocí gap junctions. Tomu by napovídalo i výrazné zvýšení hladin estriolu před porodem a samovolným předčasným porodem (Di et al., 2001). V neposlední řadě byl u estradiolu stejně jako u hCG zaznamenán stimulační vliv na angiogenezi v děloze (Jobe et al., 2010).

### **2.2.1 Progesteron, estrogeny a NVP**

Vliv progesteronu a estrogenů se kvůli jejich výraznému nárůstu v koncentracích na počátku těhotenství nabízí jako další z možných faktorů podílejících se na NVP. V review Goodwin (2002) byla nalezena souvislost mezi estradiolem a NVP v 5 ze 17 zahrnutých studiích zabývajících se vztahem mezi NVP a hormony. Vztahu těchto steroidních hormonů k NVP by mohla nasvědčovat zjištění některých studií, které dávají do souvislosti nevolnosti při užívání hormonální antikoncepce s nevolnostmi v těhotenství. Nejčastější formou užívané hormonální antikoncepce je totiž kombinovaná antikoncepce obsahující estrogeny a progestin (syntetická forma progesteronu) (Petitti, 2003).

Častější nevolnost v těhotenství u žen, které nevolností a dalšími negativními vedlejšími účinky trpěly i při užívání hormonální antikoncepce byla zaznamenána ve studiích autorů Järnfeldt-Samsioe et al. (1983) a Vellacott et al. (1988) a Whitehead et al. (1992), z čehož autoři vyvozují hormonální podstatu NVP. Ve druhé zmiňované studii byl také vyšší výskyt nevolnosti v těhotenství zjištěn i v případě žen, které jí trpěly premenstruačně. V nedávné studii autorů Laitinen et al. (2020) byl taktéž pozorován trend častějšího výskytu NVP u žen s nevolnostmi během užívání antikoncepce, nicméně po analýze dat nebylo zjištěno, že by se jednalo o nezávislý rizikový faktor. Autoři jako jeden z důvodů pro své odlišné výsledky uvádějí změnu

ve složení antikoncepčních pilulek v průběhu let, protože antikoncepce využívaná v současné době obsahuje nižší dávky hormonů než v minulosti.

Mechanismy vlivu progesteronu a estrogenů na NVP by mohly souviset s motilitou žaludku, která je při nevolnostech narušena. Tím, jestli se na narušení rytmických kontrakcí žaludku podílí i tyto hormony, se zabývala studie autorů Walsh et al. (1996), kteří ve své práci prováděli elektrogastrografická (EGG) měření, při kterých jsou zaznamenávány potenciály žaludku. Vzorek sledovaných žen představovalo osm těhotných žen trpících nevolnostmi a patnáct netěhotných zdravých žen, které nevolnostmi trpěly v předchozích těhotenstvích. Netěhotné ženy byly rozděleny do tří skupin a každé skupině byla podána jiná kombinace hormonů estradiolu a progesteronu. První skupině byl podán pouze estradiol, druhé skupině pouze progesteron a třetí skupině byla aplikována kombinace obou hormonů. Dávky podaných hormonů byly určeny tak, aby následné hladiny hormonů v krevním séru kopírovaly hodnoty zjištěné v prvním trimestru těhotenství. U netěhotných žen bylo základní měření provedeno před podáním hormonů a následně byla měření opakována po aplikaci hormonů. Naměřené hodnoty odpovídaly u pěti z osmi těhotných žen narušení žaludečních rytmů. V případě první skupiny netěhotných žen, které byl podán pouze estradiol ke změnám v rytmicitě žaludku nedošlo. U druhé skupiny netěhotných žen s aplikovaným progesteronem se naměřené hodnoty podobaly hodnotám získaným u těhotných žen, z čehož lze usuzovat, že za narušení žaludeční aktivity je zodpovědný právě progesteron. Nejrazantnější narušení rytmických kontrakcí žaludku bylo pozorováno u třetí skupiny žen, tedy u žen, kterým byl podán estradiol v kombinaci s progesteronem, což poukazuje na potenciační efekt estradiolu na změny v aktivitě žaludku způsobené progesteronem.

Na základě těchto pozorování vyvstává otázka, proč se NVP objevuje především v prvním trimestru a nepřetrvává až do třetího trimestru, kdy jsou hladiny estrogenů a progesteronu nejvyšší. Jedno z možných vysvětlení by mohla představovat spoluúčast nějakých dalších faktorů vyskytujících se jen v prvním trimestru. Příkladem by mohl být hCG, jehož hladiny jsou v prvním trimestru nejvyšší a s postupujícím těhotenstvím klesají. Další možností pro absenci NVP i za vysokých hladin progesteronu a estrogenů může být postupná adaptace a ztráta citlivosti mateřského organismu na působení těchto hormonů v průběhu těhotenství (Walsh et al., 1996).

### 3 Individuální rozdíly

O objasnění toho, proč se mezi jednotlivými ženami symptomy objevují v různé míře, se pokoušejí studie zabývající se působením možných rizikových faktorů. Mezi testované parametry, které by na prevalenci a intenzitu příznaků NVP mohly mít vliv patří sociodemografické, psychosociální a genetické faktory, faktory spojené s životním stylem ženy a dále parita, četnost těhotenství a pohlaví plodu.

Výsledky studií jsou často nekonzistentní. Příčinami těchto odlišných zjištění by mohla být rozdílnost v metodologii studií. Zatímco některé studie rozdělují ženy pouze do dvou skupin na základě přítomnosti a nepřítomnosti symptomů NVP, jiné rozlišují skupin více a zohledňují také intenzitu symptomů. Další rozdíl představuje způsob sběru dat. Některé práce využívají data lékařských institucí, která jsou získávána zdravotníky, některé data přímo od žen, které svůj zdravotní stav zaznamenávají a subjektivně hodnotí. Další zkreslení může nastat, když ke sběru dat dochází retrospektivně (O'Brien & Zhou, 1995).

#### 3.1 Sociodemografické faktory

Mezi sociodemografické faktory, na které se studie zaměřují nejčastěji patří věk, vzdělání, zaměstnání a etnická příslušnost.

Vliv věku jako prediktoru pro výskyt NVP a jeho těžší průběh vychází z testovaných sociodemografických faktorů nejkonzistentněji. Častější výskyt příznaků u mladších žen byl zjištěn několika studii (Chortatos et al., 2013; Källén et al., 2003; Louik et al., 2006; Markl et al., 2008; Mitsuda et al., 2019; Naumann et al., 2012; Young et al., 2020) a v dalších pracích bylo také zaznamenáno, že mladší ženy častěji trpí závažnějšími symptomy (Dekkers et al., 2019; O'Brien & Zhou, 1995). Data získaná dalšími, především staršími studii, které se s těmito zjištěními rozcházejí a rozdíl v prevalenci (FitzGerald, 1984; Järnfelt-Samsioe et al., 1983; Lacroix et al., 2000; Lagiou et al., 2003; Medalie, 1957; Vellacott et al., 1988) či intenzitě symptomů NVP (Ellilä et al., 2018) v závislosti na věku nenalézají, mají řadu omezení. Všechny studie, u kterých byl vliv nižšího věku jako rizikového faktoru zjištěn jako signifikantní, pracují s daty získanými od několika tisíců žen, kdežto u studií, které vliv věku nepotvrzují je maximální počet žen ve vzorku 256. Ze starších studií, které vliv nižšího věku jako rizikového faktoru nepotvrzují, byl pouze jediný výzkum Vellacott et al. (1988) prováděn na větším vzorku žen ( $n = 500$ ), ale při analýze dat nedošlo k zohlednění intenzity NVP a

dotazované ženy jsou zde rozděleny pouze do dvou skupin na základě absence či přítomnosti symptomů.

Některé studie zaznamenaly častější výskyt NVP u žen s nižším dosaženým vzděláním v porovnání se ženami s vyšším dosaženým vzděláním (Chortatos et al., 2013; Klebanoff et al., 1985; Lacroix et al., 2000). Třetí zmiňovaná studie u těchto žen zjistila také vyšší intenzitu příznaků. V několika dalších studiích však vliv vzdělání na prevalenci (Chou et al., 2008b; Dekkers et al., 2019; Kuo et al., 2007) ani intenzitu (O'Brien & Zhou, 1995) příznaků NVP zjištěn nebyl. Jak v případě prací, které zjistily vyšší četnost NVP u žen s nižším vzděláním, tak i v případě prací, ve kterých role vzdělání potvrzena nebyla, je omezujícím faktorem poměrně homogenní vzorek žen s vysokým zastoupením žen s nadprůměrným vzděláním, což neodpovídá běžné populaci a data je tak potřeba interpretovat v kontextu konkrétní oblasti, ze které byla získána (Dekkers et al., 2019; Chou et al., 2008b).

Ani výsledky studií, které zjišťovaly, jak se na prevalenci a míře symptomů NVP projevuje zaměstnání žen nejsou konzistentní. Lacroix et al. (2000) ve své studii zjistili vyšší prevalenci i intenzitu NVP u žen pracujících na částečný úvazek v porovnání se ženami pracujícími na plný úvazek či pracujícími z domova a také v porovnání se studentkami a nezaměstnanými ženami. Odlišné výsledky byly získány ve studiích autorů Källén et al. (2003), Markl et al. (2008) a Weigel & Weigel, (1988), ve kterých byla prevalence NVP vyšší u nezaměstnaných žen či žen na mateřské dovolené v porovnání se ženami pracujícími mimo domov. Další studie mezi nezaměstnanými ženami zaznamenala také vyšší intenzitu symptomů (Kramer et al., 2013). Efekt zaměstnání na prevalenci a intenzitu symptomů NVP je vysvětlován především psychosociálními faktory. Jak bude zmíněno dále v samostatné podkapitole věnované psychosociálním faktorům, deprese, stres, únava a sociální podpora mají na prevalenci a intenzitě symptomů NVP zřejmě zásadní podíl. Důležitý vliv zaměstnání byl zaznamenán v německé studii, která zjistila, že u pracujících žen žijících bez partnera je riziko výskytu NVP nižší než u žen, které žijí samy a nepracují (Markl et al., 2008). Vysvětlením by mohla být nižší míra stresu u pracujících žen pramenící z možné finanční nezávislosti, sociální podpory ze strany kolegů a nižší míra depresivních stavů a pocitů izolovanosti (Chou et al., 2003; Markl et al., 2008; O'Brien et al., 2002). Že by na prevalenci NVP měla vliv práce mimo domov, nebylo zjištěno ve studii Chou et al. (2003). Tato studie také zjišťovala, jestli je prevalence symptomů ovlivněna mírou stresu v práci, pracovní zátěží a dále časem, po který jsou ženy v zaměstnání nuceny stát. Vliv žádného z těchto faktorů nebyl zaznamenán jako signifikantní. Na co však práce mimo domov vliv měla, byla únava. Ta byla ve větší míře zaznamenána právě u

pracujících žen, ale opět nebylo zjištěno, že by únava souvisela s mírou stresu v práci či pracovní zátěží.

Protichůdné výsledky vykazují také studie, které si za cíl kladou objasnit roli etnické příslušnosti jako rizikového faktoru. Kanadská studie rozlišovala čtyři skupiny žen, a sice černošské a bělošské ženy, Hispánky a Asiatky. V rámci těchto čtyř skupin nebyly rozdíly v prevalenci NVP signifikantní, ale u černošských a asijských žen byl zjištěn nižší výskyt NVP v porovnání s bělošskými a hispánskými ženami a při párovém srovnávání byla signifikantně vyšší prevalence příznaků zjištěna u hispánských žen v porovnání se ženami asijskými. Vliv etnicity na intenzitu příznaků nebyl v této studii signifikantní (Lacasse et al., 2009). Nižší prevalence NVP u černošských žen byla zjištěna ještě dalšími studii (Dilorio, 1985; Louik et al., 2006; Schragger et al., 2021), ale Louik et al. (2006) ve své studii etnicitu neoznačují jako nezávislý rizikový faktor. Další práce, která dle etnicity rozlišovala tři skupiny žen – černošské, bělošské a hispánské naopak zjistila nižší výskyt NVP u bělošských žen. V této studii byly kromě vlivu etnicity sledovány i další rizikové faktory a u bělošských žen byla zaznamenána kumulace faktorů, které byly v této studii označeny jako negativně korelující s prevalencí a intenzitou NVP (vyšší věk, konzumace alkoholu, kancelářská práce, dřívější problémy s plodností). Po zohlednění všech těchto faktorů byl vliv etnicity na nižší prevalenci a míru symptomů u bělošských žen stále signifikantní. (Weigel & Weigel, 1988). V některých dalších studiích vliv etnicity na prevalenci a intenzitu symptomů zjištěn nebyl (Naumann et al., 2012; Vellacott et al., 1988), avšak výsledky získané především staršími studii mají řadu omezení. Problematické je především to, že nezohledňují možný kumulační efekt rizikových faktorů a při analýze dat nepracují s etnickou příslušností jako nezávislým rizikovým faktorem.

### **3.2 Parita a četnost těhotenství, pohlaví plodu, dědičnost**

Co se týká faktorů souvisejících přímo s plodem či plody, jsou z hlediska prevalence a míry symptomů NVP jako riziková nejčastěji označována vícečetná těhotenství a těhotenství s plody ženského pohlaví. Častější výskyt příznaků NVP u žen s vícečetnými těhotenstvími byl zaznamenán v několika studiích (Brandes, 1967; Louik et al., 2006; Mitsuda et al., 2019) a v práci autorů Mitsuda et al. (2019) byla vícečetná těhotenství také označena jako rizikový faktor pro NVP s těžším průběhem.

Výsledky studií, které sledovaly jak s prevalencí a intenzitou symptomů souvisí pohlaví plodu, nejsou konzistentní. Zatímco v několika studiích byl častější výskyt (Chortatos et al., 2015; Naumann et al., 2012; O'brien & Zhou, 1995; Young et al., 2021) a vyšší míra

symptomů (Mitsuda et al., 2019) zaznamenána u žen těhotných s plody ženského pohlaví, některé studie spojovaly častější výskyt symptomů s plody chlapeckými (Latva-Pukkila et al., 2010; Zare & Sekhavat, 2013) a další rozdíl v prevalenci (Lacroix et al., 2000; Lagiou et al., 2003; Louik et al., 2006; Vellacott et al., 1988) či míře symptomů (Chan et al., 2011; Zhou et al., 1999) v závislosti na pohlaví plodu nenalezly. V japonské studii autorů Mitsuda et al. (2019) bylo také sledováno, jak se pohlaví plodu projeví na prevalenci a míře symptomů v rámci vícečetných těhotenství. Častější výskyt a závažnější průběh NVP u žen očekávajících dvojčata byl zaznamenán v případě těhotenství s oběma či alespoň jedním plodem ženského pohlaví v porovnání s těhotenstvími s oběma plody mužského pohlaví.

Jedna z teorií vysvětlujících působení ženských plodů a vícečetných těhotenství jako rizikových faktorů dává do souvislosti hladiny hCG s prevalencí a mírou projevů NVP. Vyšší prevalence a míra symptomů NVP bývá spojována se zvýšenými koncentracemi tohoto hormonu (Masson et al., 1985), které byly mimo jiné naměřeny v případě těhotenství s ženskými plody a také v případě vícečetných těhotenství (Korevaar et al., 2015).

Studie autorů Steier et al. (1989) sledovala hladiny hCG v pupečnickové krvi plodu či plodů a periferní krvi matek brzy po porodu a zjišťovala, jestli naměřené hladiny hCG mají vztah k hmotnosti placenty, kterou je hCG produkován. Hmotnost placenty byla vyšší v případě vícečetných těhotenství a v tomto případě byly naměřeny také vyšší koncentrace hCG jak v pupečnickové krvi plodů, tak periferní krvi matek. Vyšší koncentrace hCG byly zjištěny také u jednočetných těhotenství s plody ženského pohlaví v porovnání s těhotenstvími s plody mužského pohlaví, nicméně v případě jednočetných těhotenství rozdíl ve váze placenty u mužských a ženských plodů zjištěn nebyl a pro vyšší koncentrace hCG u ženských plodů je tak potřeba hledat jiná vysvětlení, která by zřejmě mohla souviset s procesy determinace fetálního pohlaví (Obiekwe & Chard, 1982; Young et al., 2021).

Dalším sledovaným aspektem je parita, tedy počet narozených dětí. Ani zde získaná data nejsou konzistentní. Zatímco některé studie zaznamenaly častější výskyt (Chortatos et al., 2013; Källén et al., 2003; Mitsuda et al., 2019; O'Brien & Zhou, 1995) či míru příznaků (Dekkers et al., 2019; Ellilä et al., 2018; Lacasse et al., 2009) u vícenásobných matek, jiné vyšší prevalenci zjistily u prvorodiček (Latva-Pukkila et al., 2010) a v několika dalších studiích žádný signifikantní vliv počtu potomků na prevalenci NVP zjištěn nebyl (Lacroix et al., 2000; Medalie, 1957; Vellacott et al., 1988). Některé studie také v případě multiparních žen zjistily, že u těch žen, které nevolností a zvracením trpěly v předchozích těhotenstvích, je vyšší

pravděpodobnost projevu příznaků i v těhotenstvích následujících (Chortatos et al., 2013; Lacasse et al., 2009; Lacroix et al., 2000; Vellacott et al., 1988). Příčiny vyšší prevalence a intenzity projevů NVP u multiparních žen nejsou známy. Autoři Louik et al. (2006) ve své práci jako jedno z možných vysvětlení navrhují kumulativní efekt předchozích těhotenství zvyšujících riziko projevu NVP. Kromě toho by roli mohla hrát také možná vyšší psychosociální zátěž spojená s péčí o více potomků (Ellilä et al., 2018).

Významně by se na prevalenci a intenzitě symptomů NVP mohly podílet také genetické faktory. Pro studium genetických predispozic byla prevalence či míra příznaků zjišťována mezi matkami (Gadsby et al., 1997; Whitehead et al., 1992) a sestrami (Vellacott et al., 1988; Laitinen et al., 2020) sledovaných žen a dále pak v rámci monozygotních a dizygotních dvojčat (Colodro-Conde et al., 2016). Ve studiích Gadsby et al. (1997) a Whitehead et al. (1992) byla zjištěna vyšší pravděpodobnost pro objevení se NVP u žen, jejichž matky jím v těhotenství trpěly také a ve studii Vellacott et al. (1988) byl stejný jev pozorován i v případě sester sledovaných žen. Intenzivnější příznaky NVP u žen, jejichž matky, sestry ale i vzdálenější příbuzné (babičky, tety, sestřenic a ostatní vzdálené příbuzné) NVP v minulosti trpěly, byly zaznamenány ve finské studii autorů Laitinen et al. (2020). Colodro-Conde et al. (2016) s využitím dat Corey et al. (1992) ve své práci s kohortami španělských, finských a norských monozygotních a dizygotních dvojčat zjistili vysoký podíl dědičnosti v souvislosti s intenzitou, délkou trvání či absencí symptomů NVP. Sledováním korelací u těchto tří fenotypových projevů u monozygotních a dizygotních dvojčat byla u monozygotních dvojčat zjištěna dvojnásobně vyšší korelace ve všech pozorovaných aspektech než u dvojčat dizygotních, z čehož byl odvozen nutný podíl genetických faktorů na těchto fenotypových projevech NVP. Následnou analýzou byl zjištěn 73% podíl dědičnosti na výskytu symptomů, 51% podíl na délce trvání a 53% podíl dědičnosti působící na intenzitu příznaků.

### **3.3 Psychosociální faktory**

Kromě výrazných fyziologických změn může těhotenství pro mnoho žen představovat také zásadní změny v jejich psychickém stavu. Porozumění tomu, jak spolu souvisí somatické projevy NVP a psychické faktory by mohlo být zásadní při léčbě závažnějších forem NVP (Chou et al., 2008a). Právě závažnější formy NVP totiž bývají s psychickými potížemi častěji spojovány, ale zároveň často není úplně jasné, jestli je vyšší intenzita příznaků důsledkem horšího psychického stavu, nebo je tomu naopak a zhoršený psychický stav je odrazem stavu somatického (Kuo et al., 2007; Mazzotta et al., 2000; Swallow et al., 2004).

Tchajwanská studie zabývající se faktory ovlivňujícími psychosociální adaptaci žen na těhotenství, tedy tím, jak žena těhotenství přijme a jak se s ním vyrovnává, zjistila horší adaptaci u žen, které trpěly závažnějšími symptomy NVP. U těchto žen byla také v souvislosti se závažnějšími symptomy zaznamenána vyšší míra stresu (Chou et al., 2008b) a toto zjištění bylo potvrzeno i dalšími studiemi, která zkoumala vlivy psychosociálních faktorů u žen s různými intenzitami NVP a zjistila signifikantně vyšší míru stresu u žen s těžšími symptomy v porovnání se ženami s mírnými symptomy (Kuo et al., 2007). Mezi ženami trpícími NVP s vyšší intenzitou symptomů byla častěji zaznamenána deprese, úzkost, nespavost, únava, pocity izolovanosti a také strach z toho, že jejich zdravotní stav bude mít dopad na zdraví plodu (Bazarganipour et al., 2015; Chou, et al., 2008a; Dekkers et al., 2019; Fiurašková et al., 2021; Kramer et al., 2013; Mazzotta et al., 2000; O'Brien et al., 2002; Swallow et al., 2004).

Dalším faktorem, který by na psychický stav žen a tím i prevalenci a intenzitu symptomů NVP mohl mít vliv, je plánovanost těhotenství. Výsledky studií, které se efektem plánovanosti těhotenství zabývaly nejsou konzistentní. Důvodem k rozdílným výsledkům může být různá interpretace pojmu plánovanosti/neplánovanosti těhotenství, kdy v některých studiích je ještě rozlišováno i mezi tím, jestli se jedná o těhotenství chtěné nebo nechtěné (Kuo et al., 2007).

Zatímco u žen s plánovaným či chtěným těhotenstvím byla zaznamenána vyšší prevalence NVP (Dilorio, 1985; Vellacott et al., 1988), u žen s neplánovaným či nechtěným těhotenstvím byla zaznamenána vyšší intenzita symptomů (Biggs, 1975; Chou et al., 2008b; FitzGerald, 1984). Neplánovaná či nechtěná těhotenství jsou spojována s vyšší mírou stresu, častějším rizikem rozvinutí deprese a úzkosti a s nedostatkem sociální podpory, což jsou faktory, které by se na vyšší intenzitě symptomů mohly podílet (Barton et al., 2017; Chou et al., 2008b; Garipey et al., 2016). Několik dalších studií rozdíl v prevalenci (Bazarganipour et al., 2015; Dekkers et al., 2019) a intenzitě symptomů (Kuo et al., 2007; Louik et al., 2006) v závislosti na plánovanosti či neplánovanosti těhotenství nezjistilo.

### **3.4 Faktory spojené s životním stylem**

V neposlední řadě je při hledání faktorů ovlivňujících prevalenci a míru symptomů potřeba uvažovat také možné vlivy spojené s životním stylem matek. Nejčastěji sledovanými parametry souvisejícími s životosprávou jsou BMI (váha/výška<sup>2</sup>) na začátku těhotenství, kouření před i v průběhu těhotenství a stravovací návyky v průběhu těhotenství.

Že by BMI vyšší, než odpovídá normálu představovalo rizikový faktor pro častější výskyt NVP, bylo zjištěno ve studiích Chortatos et al. (2013) a Mitsuda et al. (2019). V obou studiích byly

ženy rozlišovány do skupin na základě toho, jestli byly bezpříznakové, trpěly pouze nevolnostmi, nebo v průběhu těhotenství trpěly nevolnostmi i zvracením. Nejvyšší zastoupení žen s BMI odpovídajícím nadváze či obezitě bylo v obou studiích zaznamenáno ve skupině žen s nevolnostmi i zvracením. Výsledky studií, které se vlivem BMI zabývaly však nejsou konzistentní a v několika dalších pracích nebyl vliv BMI na prevalenci (Lagiou et al., 2003; Louik et al., 2006; Naumann et al., 2012) či intenzitu symptomů (Dekkers et al., 2019) zaznamenán. Autoři nizozemské studie Dekkers et al. (2019) nicméně ve své práci poznamenávají, že v jejich vzorku sledovaných žen bylo poměrně malé zastoupení žen s nadprůměrným BMI, které neodpovídá běžné nizozemské populaci a závěry této práce tak nemají pro objasnění vlivu BMI výrazný statistický význam.

Jak již bylo zmíněno dříve, některé studie dávají do souvislosti vyšší váhu placenty s vyšší produkcí hCG a tím i vyšší prevalencí a mírou symptomů NVP. To by mohlo platit i v případě žen s vyšším BMI, u kterých byla vyšší váha placenty také zaznamenána (Korevaar et al., 2015). V práci autorů Korevaar et al. (2015) byl skutečně potvrzen pozitivní vliv vyšší váhy placenty na vyšší hladiny celkového hCG. Zároveň ale nezávisle na tomto faktoru bylo zjištěno také negativní působení mezi zvyšujícím se BMI a celkovými hladinami hCG. Vztah k BMI je tak zřejmě mnohem komplexnější.

Kouření je známým faktorem představujícím celou řadu zdravotních rizik. Proto se může zdát paradoxním, že co se projevu NVP týče, byl vliv kouření před i v průběhu těhotenství pozorován jako protektivní. Několik studií zjistilo nižší prevalenci NVP u žen, které byly před otěhotněním (Källén et al., 2003; Markl et al., 2008) nebo i v průběhu těhotenství (Chortatos et al., 2013; Louik et al., 2006; Mitsuda et al., 2019) kuřačkami. Nižší prevalence v porovnání s aktivními kuřačkami byla zaznamenána také u žen, které v průběhu těhotenství kouřit přestaly (Louik et al., 2006). Efekt kouření na nižší prevalenci NVP je spojován s menším objemem placenty či s omezenější placentární funkcí (Källén et al., 2003; Niebyl, 2010). Tomu by nasvědčovaly i nižší hladiny hCG naměřené u žen, které v průběhu těhotenství kouřily v porovnání s hladinami tohoto hormonu u nekuřaček a žen, které s kouřením kvůli těhotenství přestaly (Korevaar et al., 2015). Význam pro nižší prevalenci NVP u kuřaček by mohlo mít také snížené vnímání pachů a chutí u těchto žen (Kramer et al., 2013). I v případě vlivu kouření na prevalenci symptomů NVP jsou výsledky studií nekonzistentní a v některých studiích vliv kouření na nižší prevalenci (Lagiou et al., 2003) či intenzitu NVP (Dekkers et al., 2019) prokázán nebyl.

Stravovací návyky jsou nepochybně důležitým faktorem zasahujícím do každodenního života a jinak tomu není ani v těhotenství. Provázaností stravy s NVP se bude věnovat následující kapitola.

## **4 Adaptivní hypotézy**

Závěry některých studií, které u žen trpících NVP pozorovaly v porovnání s asymptomatickými ženami nižší incidenci spontánních potratů a dále i některé další pozitivní aspekty týkající se novorozenců, vedly v průběhu let k rozvinutí diskuze o možné adaptivní funkci NVP. Mezi dvě nejvíce diskutované adaptivní teorie patří „maternal and embryo protection hypothesis“ a „placental growth and development hypothesis“ (Patil et al., 2012).

### **4.1 Maternal and embryo protection hypothesis**

První z adaptivních hypotéz, „hypotéza ochrany matky a embrya“, považuje NVP za jev, který byl přirozeným výběrem v evoluci upřednostňován, protože pro těhotnou ženu a její vyvíjející se plod představoval ochranu před pozřením potenciálně teratogenních a toxických látek obsažených v potravě. Rozvinutí averzí vůči určitým skupinám potravin v důsledku NVP pak představuje způsob naučeného vyhýbání se potenciálně škodlivým potravinám (Flaxman & Sherman, 2008).

Jako první tuto adaptivní hypotézu zformuloval v sedmdesátých letech Hook. Svou teorii demonstroval na příkladu žen, které byly před otěhotněním kuřačkami a kvůli NVP a averzím s ním spojenými u nich v těhotenství došlo ke snížení spotřeby cigaret, jejichž složky v té době patřily mezi známé embryotoxiny. Z tohoto zjištění usoudil, že NVP zastává před toxiny cigaretového kouře fetoprotektivní funkci (Hook, 1974). V další studii pozoroval u žen v první polovině těhotenství také značné omezení konzumace alkoholických a kofeinových nápojů. Polovina žen, u nichž k omezení konzumace kávy došlo, jako důvod k omezení konzumace uváděla nevolnost v reakci na konzumaci nebo vyvolání nevolnosti před konzumací kávy. V případě alkoholu uvedla nevolnost jako důvod k omezení konzumace čtvrtina z žen, u nichž k omezení konzumace došlo (Hook, 1978). Důvodem pro načasování NVP a averzí do prvního trimestru by měla dle Hookovy teorie být nejvyšší náchylnost vyvíjejícího se plodu k působení embryotoxinů v tomto období (Hook, 1974).

Profet (1992) ve své práci v návaznosti na Hooka seznam potenciálně nebezpečných složek potravy dále rozšířila. Vznik NVP zasadila do pleistocenního prostředí a za jeho původní hlavní význam označila vyhnutí se pozření a případné vypuzení rostlin s vysokým obsahem

potenciálně teratogenních sekundárních metabolitů. Takové rostliny se vyznačují hořkou či štiplavou chutí a intenzivními pachy. V životním stylu současných žen je tato kategorie rostlin zastoupena v podobě bylinek, některých druhů zeleniny a koření, čaje a kávy. Intenzivní pachy pokrmů připravených smažením, grilováním či opékáním jsou podle Profet opět signálem upozorňujícím na nebezpečí. Tyto tepelné úpravy potravy jsou totiž doprovázeny vznikem mutagenních látek, kterým by se těhotné ženy měly vyhnout. Vhodné a bezpečné potraviny se tak dle těchto úvah budou vyznačovat nevýrazným zápachem a neutrální chutí. Příkladem takových potravin jsou potraviny bohaté na sacharidy a škroby, jako jsou obiloviny, cereálie a chléb (Profet, 1992).

Tvrzení vyplývající z protektivní hypotézy zformulované Hookem a Profet ověřovali ve svém rozsáhlém review autoři Flaxman a Sherman (2000). Aby byla protektivní hypotéza podložena, mělo by být NVP spojeno s pozitivními výsledky těhotenství, potraviny vyvolávající NVP by měly prokazatelně obsahovat teratogeny a mutageny, vyšší prevalence NVP by měla odpovídat období, kdy je plod nejvíce náchylný k působení toxinů a stejně tak by v tomto období měly ženy pociťovat nejsilnější averze vůči potravinám toxiny obsahující. Dále, pokud je představa protektivní hypotézy správná, by se prevalence NVP měla lišit napříč populacemi na základě skladby stravy daných populací. Prevalence NVP by měla být nižší u populací, jejichž strava je založena především na potravinách, které jsou dle protektivní hypotézy bezpečné (Flaxman & Sherman, 2000).

V souladu s protektivní hypotézou bylo ve všech ( $n = 9$ ) zahrnutých studiích zabývajících se vztahem NVP k výsledku těhotenství zjištěno, že riziko spontánního potratu je u asymptomatických žen v porovnání se ženami trpícími NVP vyšší. Nicméně co se týká vztahu NVP a dalších aspektů spojených s pozitivními výsledky těhotenství jako je nižší riziko předčasného porodu, nižší incidence novorozenců s nízkou porodní váhou, nižší riziko úmrtí novorozence či nižší prevalence vrozených abnormalit, nejsou výsledky zahrnutých studií konzistentní (Flaxman & Sherman, 2000). V novějším review sledujícím vztah NVP k výsledkům těhotenství, které zahrnovalo studie týkající se souvislosti mezi NVP a spontánním potratem, vrozenými abnormalitami, předčasným porodem, růstovými restrikcemi plodu a dlouhodobějším vývojem dítěte po porodu, byl napříč zahrnutými studiemi zaznamenán konzistentní pozitivní efekt NVP na výsledek těhotenství. U žen trpících NVP byla v porovnání s asymptomatickými ženami pozorována nižší incidence spontánních potratů, nižší riziko vrozených abnormalit u novorozenců, předčasných porodů a narození novorozenců s nízkou porodní váhou či malých pro daný gestační věk (SGA novorozenců) a dále byl zaznamenán

také vliv NVP na IQ dětí. Vyšší IQ u dětí mezi třemi a sedmi lety bylo zjištěno u dětí matek se symptomy NVP v porovnání s dětmi matek asymptomatických (Koren et al., 2014). Naopak negativní vliv NVP na matku i plod byl zjištěn v další studii, ve které bylo u žen trpících NVP zaznamenáno vyšší riziko předčasného porodu, narození SGA novorozence, vysokého krevního tlaku a nižší přibírání na váze v průběhu těhotenství. Srovnání žen trpících NVP, u kterých v průběhu těhotenství nedošlo k dostatečnému váhovému přírůstku a žen trpících NVP s dostatečným váhovým přírůstkem odhalilo, že riziko negativních výsledků těhotenství a zdravotních komplikací je u žen trpících NVP vyšší právě v případě, kdy u nich v průběhu těhotenství nedojde k dostatečnému váhovému přírůstku (Temming et al., 2014). Norská studie srovnávající těhotenské komplikace a výsledky těhotenství u žen trpících NVP, pouze nevolností a asymptomatických žen zjistila, že přestože ženy trpící NVP a nevolností provázejí těhotenské komplikace častěji než ženy asymptomatické, riziko negativních výsledků těhotenství je u nich nižší než u asymptomatických žen. Skupina NVP žen a žen s nevolností samotnou v porovnání s asymptomatickými ženami častěji trpěla bolestí v pánevní oblasti, vysokým krevním tlakem, proteinurií a preeklampsií. Nicméně co se výsledků těhotenství týče, bylo u NVP žen a žen s nevolností samotnou v porovnání s asymptomatickými ženami zaznamenáno nižší riziko předčasného porodu, nouzového porodu císařským řezem, nízké porodní hmotnosti, SGA novorozenců a nízkého Apgar skóre (Chortatos et al., 2015). Vztah NVP k výsledku těhotenství byl sledován i u neindustriální společnosti v kmeni Turkana, ve kterém bylo na vzorku 68 turkanských žen zjištěno, že je NVP častěji spojeno s negativními výsledky těhotenství a představuje také pro turkanské ženy vyšší riziko zdravotních komplikací v průběhu těhotenství. Pro tento kmen je typická omezená dostupnost potravy a NVP tak pro turkanské ženy zřejmě představuje další stresor omezující už tak nízký příjem živin v těhotenství. Na základě těchto zjištění lze předpokládat, že NVP nemusí být adaptivní ve všech prostředích, zejména pak v prostředích s omezenou dostupností potravy, nicméně pro přesnější určení souvislosti jsou potřeba ještě další studie s většími vzorky žen (Pike, 2000).

Dalšími faktory, které vyplývají ze studií zahrnutých v review Flaxman & Sherman (2000) a které podporují tvrzení autorů protektivní hypotézy, jsou četnost averzí a NVP. Oba jevy se s nejvyšší četností objevují v prvním trimestru těhotenství, kdy se během období nazývaných kritické periody vývoje odehrávají zásadní procesy organogeneze, jejichž narušení toxiny by mohlo vést k vývojovým vadám a jedná se tak o období, kdy je plod nejzranitelnější (Flaxman & Sherman, 2000).

Flaxman a Sherman do svého review zahrnuli 20 studií, které se zabývaly averzemi v průběhu těhotenství. Položky obsažené ve studiích následně rozdělili do devíti kategorií. První kategorie zahrnovala maso, ryby, drůbež a vejce a další kategorie tvořily nealkoholické nápoje včetně kofeinových nápojů, zelenina, alkoholické nápoje, mléčné výrobky a zmrzlina, pálivé pokrmy, čokoláda a sladké pokrmy, ovoce a ovocné džusy a dále potraviny bohaté na sacharidy a škroby. V souladu s Hookovou verzí protektivní hypotézy patřily kofeinové nápoje napříč studii mezi druhou či třetí nejvíce averzivní kategorií a četnost averzí byla v prvním trimestru těhotenství v porovnání s druhým a třetím trimestrem vyšší. Zaznamenaná četnost averzí vůči alkoholickým nápojům, o jejichž negativním vlivu na plod není pochyb, však byla nižší, než se na základě Hookových studií očekávalo. Některé studie dokonce uváděly, že rozvinutí averzí vůči alkoholickým nápojům bylo u žen velmi vzácným jevem a podpora pro část Hookovy teorie označující averze a NVP za ochranu vyvíjejícího se plodu před embryotoxiny obsaženými v alkoholických nápojích tak není příliš vysoká. Jednu z možností vysvětlujících nízký počet žen uvádějících averze vůči alkoholickým nápojům může představovat neochota dotazovaných žen uvádět konzumaci alkoholu v průběhu těhotenství. V souladu s tvrzeními Profet byly v případě kategorií zahrnujících zeleninu a nealkoholické nápoje častěji zaznamenány averze mezi těhotnými ženami v porovnání s ženami netěhotnými. Averze vůči těmto kategoriím byly u těhotných žen vyšší v prvním trimestru těhotenství v porovnání s druhým a třetím trimestrem. Kategorii potravin, vůči které byly averze zaznamenány vůbec nejčastěji, představovaly živočišné produkty. Této kategorii nebyla ve studiích Hooka ani Profet věnována příliš velká pozornost. Vysvětlení pro averze vůči živočišným produktům by mohlo souviset s rychlou kazivostí těchto potravin, jejichž skladování a uchovávání bylo v minulosti značně problematické a živočišné produkty tak často představovaly živnou půdu pro řadu patogenních mikroorganismů produkujících nebezpečné toxiny (Flaxman & Sherman, 2000).

Tato zjištění vedla autory review k závěru, že by protektivní hypotéza měla být rozšířena. Zatímco Hook a Profet považovali za ultimátní příčiny vzniku NVP ochranu vyvíjejícího se plodu, Flaxman a Sherman ze své práce vyvozují, že by NVP a s ním spojené naučené averze mohly představovat ochranu jak pro plod, tak i pro těhotnou ženu, jejíž organismus je s počátkem těhotenství imunomodulován. Důvodem pro časté averze vůči živočišným produktům v prvním trimestru těhotenství by tak byla ochrana těhotné ženy a jejího plodu před potravinovými infekcemi způsobenými patogenními mikroorganismy (Flaxman & Sherman, 2000).

Posledním ověřovaným parametrem byla prevalence NVP napříč světovými populacemi. Protektivní hypotéza předpokládá, že se prevalence NVP bude kvůli rozdílné skladbě potravy v různých částech světa lišit. V souladu s protektivní hypotézou ze získaných dat ze 16 zahrnutých států vyplynuly napříč státy značné rozdíly v prevalenci NVP. Prevalence se napříč státy pohybovala mezi 35 % a 84 % a vůbec nejvyšší byla zaznamenána ve Spojeném království. Avšak kvůli nedostatku dat týkajících se skladby stravy těhotných žen ve Spojeném království v zahrnutých studiích, se nedá s jistotou říct, že by vysoká prevalence NVP u těchto žen souvisela se stravou. Dále byl vztah mezi prevalencí NVP a stravou zjišťován na datech z 27 neindustriálních společností. U 7 z těchto společností nebyly symptomy NVP vůbec pozorovány. Jedná se o severoamerické společnosti domorodých obyvatel Omahů, Papagů, Tarahumarů, jihoamerických Sirionů, asijských Bhílů, afrických Mbundů a oceánské společnosti Woleai. Ze záznamů stravovacích zvyklostí bylo zjištěno, že ve stravě společností, u nichž NVP pozorováno nebylo, je na rozdíl od společností s pozorovanými symptomy NVP v nízké míře zastoupeno maso a jejich strava je převážně rostlinná s vysokým zastoupením kukuřice jako základní potraviny a další rozdíl představuje vyšší zastoupení tuků a listové zeleniny ve společnostech bez NVP. Nebylo zjištěno, že by prevalence NVP u neindustriálních společností souvisela s nadmořskou výškou, zeměpisnou šířkou a délkou, typem nebo intenzitou zemědělství, rozšířenými potravinovými tabu, postavením žen v dané společnosti či velikostí komunit. Absence NVP u společností, jejichž základní složku potravy představuje kukuřice, by mohla souviset s nízkým obsahem potenciálně teratogenních sekundárních metabolitů v domestikovaných kmenech kukuřice a její nevýraznou chutí, což jsou faktory, které dle protektivní hypotézy nebudou vyvolávat NVP a averze. Alternativním vysvětlením by mohlo být narušení fyziologických mechanismů zodpovědných za NVP kvůli malnutrici, která by v případě stravy založené z velké části na kukuřici mohla nastat nebo naopak dostatek vitamínu B<sub>6</sub>, jehož je kukuřice zdrojem a jehož deficiencie je spojována se symptomy NVP. Autoři dále diskutují, že pokud by mělo platit první ze zmiňovaných vysvětlení, které je založeno na protektivní hypotéze, měly by počty spontánních potratů u společností s absencí symptomů NVP, jejichž strava je založena na kukuřici nebo jiné zelenině s nevýraznou chutí, být přibližně stejné jako u žen z ostatních společností, které NVP trpí a jejichž strava obsahuje i potenciálně nebezpečné potraviny. Pokud by platilo druhé, alternativní vysvětlení absence NVP, měly by počty spontánních potratů být přibližně stejné u žen ze společností bez NVP s rostlinnou stravou a u asymptomatických žen z ostatních společností, jejichž strava obsahuje i potenciálně nebezpečné potraviny. Počty spontánních potratů však nejsou ani v jednom

z případů známé a nelze tak ověřit, jestli je absence symptomů NVP u společností, jejichž základní potravinou je kukuřice, v souladu s protektivní hypotézou nebo jsou příčiny pro absenci NVP jiného původu. (Flaxman & Sherman, 2000; Minturn & Weiher, 1984).

Tvrzení vycházející z protektivní hypotézy byla dále testována i v novějších studiích. Vztah mezi stravou a prevalencí NVP byl zjišťován v práci autorů Pepper & Roberts (2006) využívající data získaná z 56 studií týkajících se rozmanité skupiny žen pocházejících z 21 států. Analýza dat zahrnutých studií poukázala na souvislost mezi prevalencí NVP a skladbou stravy. Vyšší prevalence symptomů NVP byla spojena s vysokým příjmem kalorií s podílem všech makroživin a v souladu s protektivní hypotézou souvisela s konzumací masa, mléka, vajec, zeleniny, stimulantů (včetně nápojů s kofeinem) a dále s vysokým podílem sladidel ve stravě. Naopak nižší prevalence souvisela s konzumací obilovin a luštěnin. Na rozdíl od poměrně podobných životních podmínek u neindustriálních společností, u nichž byla souvislost mezi stravou a prevalencí NVP zjišťována předchozí zmiňovanou studií autorů Flaxman a Sherman (2000), upozornili autoři aktuální studie na značné rozdíly v ekonomické úrovni u jimi studovaných států a navrhli, že by na prevalenci NVP mohly mít vlivy i další faktory nesouvisející se stravou, jako je například dostupnost zdravotní péče. Aby omezili vliv faktorů nesouvisejících se stravou, zúžili následně analýzu dat pouze na studie z Evropy a Severní Ameriky. Po zúžení analyzovaných dat nebyla potvrzena souvislost mezi prevalencí NVP a množstvím přijatých kalorií a tento vztah zjištěný v počátečních analýzách tak zřejmě souvisí s jinými faktory. Nižší prevalence symptomů NVP byla v případě evropských a severoamerických studií spojena se stravou s vysokým podílem obilovin a vyšší prevalence byla spojena s konzumací masa, alkoholu, sladidel a olejin využívaných při smažení. Souvislost mezi konzumací zeleniny s obsahem potenciálních teratogenů a kofeinových nápojů a vyšší prevalencí NVP zjištěná na globálních datech, která by odpovídala představám protektivní hypotézy dle Hooka a Profet, nebyla po zúžení analyzovaných dat potvrzena. Zaznamenaná vyšší prevalence NVP na regionální úrovni spojená s konzumací masa je v souladu s rozšířenou protektivní hypotézou autorů Flaxman a Sherman (2000). Vysvětlení pro souvislost mezi vyšší prevalencí NVP a konzumací sladidel a olejin není jasné. Ačkoliv výsledky studie naznačují určitý vztah mezi prevalencí NVP a skladbou stravy, informace o stravovacích zvyklostech vycházejí z populačního průměru. Přesnějších závěrů by tak mohlo být dosaženo, pokud by informace o stravování byly získávány od jednotlivých žen (Pepper & Roberts, 2006).

S informacemi o stravě získanými individuálně pracují Weigel et al. (2011). Ve své studii sledovali vztah mezi stravovacími zvyklostmi a NVP v průběhu těhotenství na vzorku 849 ekvádorských žen. Ekvádorské ženy představují poměrně specifický vzorek. V jejich stravě jsou ve velké míře zastoupeny potraviny označované protektivní hypotézou za potenciálně nebezpečné a častá je také úprava potravy smažením, grilováním nebo opékáním. Rozvinutí averzí v první polovině těhotenství uvedly téměř tři čtvrtiny žen ( $n = 625$ ). Téměř polovina všech averzí se týkala různých druhů masa a živočišných produktů, 13 % představovaly averze vůči zelenině řazené mezi potenciálně nebezpečné druhy a téměř stejný počet averzí se týkal sacharidových potravin (např. kukuřice, rýže, ječmen). Dalších 9 % pak představovaly averze vůči smaženým, opékaným nebo grilovaným pokrmům a 8,5 % averzí se týkalo pálivých či kořeněných jídel, zbylých 5 % pak představovaly ostatní složky jídelníčku žen (mléčné výrobky, druhy zeleniny považované protektivní hypotézou za bezpečné, ovoce a ovocné džusy, sladké potraviny a dále kofeinové a alkoholické nápoje). Ženy jako hlavní důvod k odmítání daných potravin uváděly silný a nepříjemný zápach. Až na zaznamenané averze vůči sacharidovým potravinám by zjištěné závěry odpovídaly predikcím potenciálně nebezpečných potravin protektivní hypotézy. Častější averze vůči sacharidovým potravinám, které by však měly představovat bezpečné složky potravy těhotných žen, je možné vysvětlit celkovým negativním postojem žen ke všem potravinám s rozvinutím NVP nebo nesprávným zařazením těchto potravin k bezpečným potravinám. Důvodem pro potenciální škodlivost kukuřice, ječmene a dalších sacharidových potravin by mohlo být napadení rostlin parazity vylučujícími nebezpečné toxiny (například námel). Rozvinutí averzí vůči alkoholickým a kofeinovým nápojům předpokládané Hookovou verzí prediktivní hypotézy nebylo v této studii potvrzeno. Konzumace kofeinových a alkoholických nápojů však není mezi těhotnými ekvádorskými ženami běžná a ke konzumaci alkoholu v průběhu těhotenství je v Ekvádoru obecně zastáván negativní postoj a je tak možné, že ženy případné averze nechtěly uvádět.

Ve studii autorů Mckerracher et al. (2015) byly potravinové averze v těhotenství zjišťovány na vzorku 70 žen z neindustriální společnosti na ostrově Yasawa. Náhodně vybrané ženy byly dotazovány na změny v potravinových preferencích, ke kterým u nich došlo během jejich posledního těhotenství. V souladu s protektivní hypotézou ženy nejčastěji uváděly averze vůči potravinám náchylným k výskytu patogenů, především vůči masu, rybám a mořským plodům a dále také vůči manioku, který obsahuje vysoké množství toxinů. Autoři však upozorňují na to, že pro odhad patogenity a složení jednotlivých kategorií potravin použili data z USA, protože pro ostrov Yasawa nejsou známé, a tak je například možné, že patogenita živočišných

produktů bude na ostrově Yasawa vyšší než v USA, protože zde není rozšířen způsob uchovávání živočišných produktů v lednicích. Další omezení představuje neustálené používání systému pro porovnávání teratogenity napříč potravinovými kategoriemi a jeho propojení se systémem hodnotícím patogenitu.

Vztahem mezi symptomy NVP a stravou se zabývala i recentní studie autorů Fiurašková et al. (2021). Data byla získávána prostřednictvím online dotazníků, ve kterých ženy u jednotlivých položek uváděly, jak často dané položky konzumovaly v týdnu před vyplněním dotazníku. V dotazníku bylo zahrnuto 14 položek. Jednalo se o mléko a mléčné produkty, vejce, maso, ryby a mořské plody, stimulanty (včetně kofeinových nápojů), alkoholické nápoje, zeleninu, ovoce a ovocné džusy, obiloviny, potraviny bohaté na škroby, sladké pokrmy, luštěniny, olejniny a pálivé či silně kořeněné pokrmy. Dotazníku se zúčastnilo 726 žen v různých stupních těhotenství. Analýzou dat všech žen bylo zjištěno, že míra symptomů NVP negativně koreluje s konzumací mléka a mléčných produktů a také negativně koreluje s konzumací alkoholu v týdnu před vyplněním dotazníku. Další vztah byl nalezen mezi mírou symptomů NVP a konzumací obilovin. V porovnání se ženami, které uváděly střední míru konzumace obilovin byla nižší míra symptomů NVP zaznamenána u žen, které uváděly pravidelnou konzumaci obilovin a žen, které obiloviny nekonzumovaly. Data byla následně zúžena pouze na data žen v první polovině těhotenství, protože míra symptomů NVP se v průběhu těhotenství proměňuje a symptomy NVP jsou u žen v první polovině těhotenství častější. Zúžením dat pouze na data od žen v první polovině těhotenství oproti předchozí analýze nebyla nalezena korelace u konzumace alkoholu a obilovin. Vztah mezi konzumací mléka a mléčných produktů a mírou symptomů NVP zůstal stejný, tedy nižší míra symptomů NVP byla zaznamenána u žen s pravidelnou konzumací mléka a mléčných produktů. S ohledem na to, že ženy v první polovině těhotenství symptomy NVP trpí častěji než ženy v druhé polovině těhotenství, byly následně stravovací návyky srovnávány mezi těmito dvěma skupinami žen. Ženy v první polovině těhotenství ve srovnání se ženami v druhé polovině těhotenství méně častěji konzumovaly mléko a mléčné produkty, obiloviny a sladidla. Souvislost mezi nízkou konzumací alkoholu a větší mírou symptomů NVP je možné interpretovat tak, že častější symptomy NVP vedly k rozvinutí averzí vůči alkoholu, protože možnost, že by příčinou NVP byla absence alkoholu se zdá nepravděpodobná. Vztah mezi konzumací mléka a mléčných produktů a nižší mírou symptomů NVP může taktéž souviset s rozvinutím averzí. Další možnost by mohlo představovat rozvinutí symptomů NVP v závislosti na nedostatečné konzumaci mléka a mléčných výrobků, například z důvodu nedostatku některých látek v mléce

obsažených (například vápník, vitamín D a B<sub>12</sub>). Pro přesnější určení těchto vztahů by však bylo potřebné znát i stravovací návyky žen před otěhotněním. Vznik averzí vůči alkoholu a mléku a mléčným produktům by mohl znamenat podporu pro protektivní hypotézu. Co se týče vlivu konzumace obilovin na míru symptomů NVP, efekt není jednoznačný. Nižší příznaky NVP u žen, které konzumovaly obiloviny často v porovnání se ženami se střední mírou konzumace obilovin by mohly být interpretovány jako pozitivní vliv konzumace obilovin na snížení míry symptomů NVP nebo jako vliv NVP na celkové snížení konzumace potravy, jejíž značnou část obiloviny představují. Vyšší míra symptomů NVP u žen se střední mírou konzumace obilovin v porovnání se ženami, které obiloviny nekonzumovaly by mohla souviset s konzumací snídaňových cereálií, které z důvodu často vysokého obsahu cukru a obvyklé konzumace v kombinaci s mlékem představují specifickou skupinu obilovin a v dalších studiích by tak mohlo být vhodné pro snídaňové cereálie vyčlenit zvláštní kategorii, aby nedocházelo k ovlivňování efektu obilovin. V rozporu se zjištěními autorů Flaxman & Sherman (2000) nebyla v této studii pozorována souvislost mezi mírou symptomů NVP a konzumací dalších živočišných produktů jako je maso či vejce.

Vztah mezi konzumací živočišných produktů a NVP byl však zaznamenán další studií autorů Latva-Pukkila et al. (2010), kteří ve své práci zaznamenali u žen s NVP v prvním trimestru těhotenství nižší konzumaci masa a zeleniny v porovnání s asymptomatickými ženami a nižší konzumace masa a zeleniny u žen s NVP přetrvávala v průběhu celého těhotenství. U žen trpících NVP tak byl v porovnání s asymptomatickými ženami pozorován nižší příjem bílkovin a vyšší příjem sacharidů. Vyšší příjem sacharidů u žen trpících NVP zaznamenala také studie autorů Chortatos et al. (2013), ve které bylo zjištěno, že pro ženy trpící NVP je typický vysoký příjem sacharidů a přidaného cukru. V porovnání s asymptomatickými ženami a ženami trpícími nevolností samotnou konzumovaly NVP ženy nejvíce masa, zeleniny, cukrů a umělých sladidel. Jeden z důvodů pro vyšší konzumaci sacharidů u NVP skupiny žen by mohlo představovat zařazení potravin doporučených ke zmírnění příznaků NVP, které často obsahují vysoký podíl sacharidů. Nízká konzumace masa a zeleniny u NVP žen zjištěná autory Latva-Pukkila et al. (2010) se nemusí vylučovat se zjištěními druhé zmiňované studie autorů Chortatos et al. (2013), kteří mezi NVP ženami zaznamenali v porovnání s asymptomatickými ženami vyšší konzumaci těchto položek, pokud by nízká konzumace masa a zeleniny v první zmiňované studii byla právě důsledkem působení NVP. Tyto vztahy však na základě získaných dat nelze určit a jedná se spíše o spekulace.

Další studie týkající se vztahu stravy k NVP na rozdíl od všech výše zmiňovaných studií pracuje s daty o stravě získanými jak v průběhu těhotenství, tak i před samotným otěhotněním, což umožňuje přesnější určení efektu NVP na stravovací návyky žen v průběhu těhotenství. Ženy byly na základě intenzity symptomů NVP rozděleny do čtyř skupin na ženy asymptomatické, s mírnými symptomy, průměrně intenzivními symptomy a s nejintenzivnějšími symptomy. Nejvýraznější změny ve stravování byly pozorovány u žen s nejintenzivnějšími symptomy. U žen s intenzivnějšími symptomy NVP byl v porovnání s jejich stravou před těhotenstvím zaznamenán vyšší příjem bílého chleba, ale zároveň také nižší příjem dalších potravin bohatých na sacharidy, jako jsou snídaňové cereálie, luštěniny, rýže, těstoviny, ovoce a zelenina. Další položky, u kterých došlo k omezení konzumace představovaly káva a čaj. Trend nižší konzumace určitých potravin v souvislosti s NVP byl nejvýraznější v případě zeleniny, kávy a čaje. Vzhledem k tomu, že se jedná o srovnání stravovacích návyků před a v průběhu těhotenství, lze se domnívat, že by omezená konzumace těchto položek mohla souviset s rozvinutím averzí (Crozier et al., 2017).

## **4.2 Placental growth and development hypothesis**

Druhá ze zmiňovaných adaptivních hypotéz, „hypotéza růstu a vývoje placenty“, pracuje s představou NVP jako nástroje ke snížení příjmu živin v počátcích těhotenství, které má za následek potlačení růstu mateřské tkáně vedoucí k výraznější stimulaci růstu placenty a tím i plodu (Huxley, 2000).

Hypotéza autorky Huxley (2000) vycházející z pozorování studií spojujících nižší příjem živin v prvním trimestru těhotenství s vyššími placentárními váhami u porodu, předpokládá schopnost kompenzačního růstu placenty, pokud v dalších fázích těhotenství dojde k obnovení příjmu živin. Vyšší placentární hmotnosti z důvodu možného kompenzačního růstu způsobeného restrikcí živin v prvním trimestru těhotenství byly zaznamenány ve studii, která sledovala důsledky podvýživy v těhotenství na růst plodu a placenty u dětí narozených mezi lety 1944 až 1946 v Nizozemsku, tedy i dětí narozených během nizozemského hladomoru. Novorozenci matek, které trpěly podvýživou v průběhu celého těhotenství dosahovali při narození podprůměrných porodních hmotností, kdežto novorozenci matek, u nichž k restrikci příjmu živin došlo pouze v prvním trimestru těhotenství vážili při narození stejně jako kontrolní novorozenci matek, u kterých k restrikci příjmu živin vůbec nedošlo. Placentární hmotnosti novorozenců matek s restrikcí příjmu živin v prvním trimestru těhotenství byly vyšší než placentární hmotnosti kontrol, což by naznačovalo kompenzační růst placenty po skončení

období podvýživy (Lumey, 1998). V další studii, která sledovala vztah mezi množstvím přijatých živin a placentárními a novorozeneckými hmotnostmi, byla nižší váha novorozenců i placenty zjištěna mezi ženami s vysokým příjmem živin v první polovině těhotenství. Nízké hmotnosti placenty a novorozenců byly spojeny především s vysokým příjmem sacharidů v první polovině těhotenství a nízkým příjmem bílkovin v druhé polovině těhotenství, což by mohla být kombinace faktorů vedoucích k potlačení růst placenty (Godfrey et al., 1996).

Huxley (2000) tak ve své hypotéze navrhuje pro NVP význam, který spočívá ve snížení příjmu živin v prvním trimestru těhotenství vedoucí ke stimulaci růstu placenty a efektivnějšímu přenosu živin mezi matkou a plodem. Mělo by se tak díť omezením anabolických drah v těle matky snížením hladin inzulínu a insulin growth factoru-1 (IGF). Na růstu placenty i plodu se podílí IGF-1 a IGF-2, jejichž působení je časově oddělené. V počátcích těhotenství je aktivní především IGF-2, v druhé polovině těhotenství a postnatálně je pro růst zásadní IGF-1. Ke snížení příjmu živin je citlivý pouze IGF-1 a tak, když v počátcích těhotenství k restrikci dojde, zůstává IGF-2 aktivní, zatímco maternální IGF-1 je utlumen, čímž je utlumen i růst tkání matky a metabolismus je tak více soustředěn k růstu plodu a placenty. Se snížením symptomů NVP s postupujícím těhotenství dojde ke zvýšení příjmu živin, IGF-1 tak v druhé polovině těhotenství opět působí jak u plodu, tak u matky. Nízké hladiny inzulínu v prvním trimestru těhotenství by dále mohly být důležité pro udržení vysokých hladin hCG, jehož produkce je inzulínem inhibována (Huxley, 2000).

Na základě těchto tvrzení Huxley (2000) předpokládá, že prevalence symptomů NVP bude nižší u žen s podprůměrným BMI před otěhotněním v porovnání se ženami s vyšším BMI, neboť u žen s nižším BMI bude v těhotenství převládat potřeba anabolických procesů a ukládání tuku (Huxley, 2000). Studie, které by tento předpoklad mohly potvrdit však nejsou konzistentní. V souladu s tímto tvrzením byla některými studiemi zjištěna vyšší prevalence symptomů NVP u žen s nadprůměrným BMI (Chortatos et al., 2013; Mitsuda et al., 2019). V několika dalších pracích ale nebyl vliv BMI na prevalenci symptomů zaznamenán (Lagiou et al., 2003; Louik et al., 2006; Naumann et al., 2012).

Kromě výše zmiňovaných studií autorů Godfrey et al. (1996) a Lumey (1998), které sledovaly souvislost mezi výživou a hmotností placenty a novorozenců u lidí, vychází Huxley (2000) ve své hypotéze především ze závěrů animálních studií, ve kterých restrikce živin v první polovině těhotenství vedla u krys k vyšším placentárním hmotnostem (Griggio et al., 1997) a vyšší příjem živin v první polovině těhotenství představoval u ovcí zvýšené hladiny inzulínu a IGF-1

(Wallace et al., 1997). Nelze však říct, do jaké míry jsou pozorování animálních studií aplikovatelná na lidskou populaci (Patil et al., 2012).

Dále není jednoznačné, že by NVP u žen vždy vedlo ke snížení příjmu živin. Ve studii, která srovnáváním stravovacích zvyklostí žen před a v průběhu těhotenství sledovala vliv NVP na stravovací zvyklosti žen, uváděly ženy navzdory NVP častěji než snížení příjmu potravy spíše zvýšení příjmu potravy v porovnání s množstvím přijaté potravy před těhotenstvím. Snížení příjmu potravy bylo časté pouze u žen se závažnými symptomy NVP (Crozier et al., 2017) a v další studii byl u žen trpících NVP zaznamenán v porovnání s asymptomatickými ženami a ženami trpícími samotnou nevolností nejvyšší příjem kalorií (Chortatos et al., 2013).

## **Závěr**

Cílem práce bylo shrnout a kriticky zhodnotit studie považující NVP za vedlejší produkt hormonů a imunologických změn odehrávajících se s nastupujícím těhotenstvím a na druhé straně také studie, které předpokládají adaptivní funkci NVP. Z dostupné literatury se dá s jistotou říct, že se na mnoha úrovních jedná o komplexní multifaktoriální jev. Co se vztahu hCG, estrogenů nebo progesteronu k etiologii NVP týče, nejsou výsledky studií konzistentní, a zatímco některé práce tyto hormony s NVP spojují, jiné souvislost mezi působením hCG, estrogenů ani progesteronu na NVP nenalezly. Spojitosti hCG a NVP by nasvědčovala pozitivní korelace intenzity symptomů NVP s hladinami hCG a také intenzivnější symptomy zaznamenané u žen s vyššími hladinami hCG. Možnému podílu estrogenů a progesteronu na etiologii NVP zase napovídá častější výskyt NVP u žen, které nevolností trpěly při užívání hormonální antikoncepce a dále popsany mechanismus působení těchto steroidních hormonů na ovlivňování motility žaludku. Možná je i účast některých dalších hormonů, jejichž vztah k NVP dosud nebyl studován a roli by mohly hrát i vzájemné interakce hormonů, jejichž efekt není znám, na což by se mohly orientovat budoucí studie.

Studie zabývající se rizikovými faktory souvisejícími s vyšší intenzitou a prevalencí symptomů NVP vykazují značnou nekonzistentnost, jejímž důvodem může být vývoj ve vnímání NVP jako multifaktoriálního jevu, a tedy rozdílná metodologie napříč studiemi. Především starší studie neberou v potaz možný kumulační efekt rizikových faktorů a jejich výsledky je potřeba brát s rezervou, avšak vzhledem ke zřejmé komplexitě problematiky NVP není jednoduché zkonstruovat model, který by zahrnoval všechny možné proměnné. Podstatná část studií jako rizikové skupiny označila mladší ženy, nezaměstnané ženy, ženy těhotné s plody ženského

pohlaví, vícenásobné matky, ženy s vícečetným těhotenstvím a nekuřačky. Dále byl zjištěn také podstatný podíl genetických faktorů, kdy byl zaznamenán 73% podíl dědičnosti na výskytu symptomů, 51% podíl na délce trvání a 53% podíl dědičnosti působící na intenzitu příznaků. Zásadní je zřejmě také psychický stav žen, neboť ženy se závažnějšími symptomy častěji uvádějí i zhoršený psychický stav. Není však jasné, jestli je zhoršený psychický stav odrazem závažných symptomů, nebo závažnější symptomy z psychického stavu vycházejí. Protože jsou studie zabývající se vztahem psychiky k NVP často prováděny formou dotazníků, které na základě svých subjektivních pocitů vyplňují ženy samotné, je také možné, že jim při zhoršeném psychickém stavu mohou symptomy připadat horší, než doopravdy jsou, což může výsledky ovlivňovat.

Globální pozorování vztahů mezi prevalencí NVP a averzemi vůči určitým skupinám potravin se jeví jako jeden z vhodných způsobů pro testování první ze zmiňovaných hypotéz, protektivní hypotézy. Další možnost představuje sledování souvislostí mezi NVP a výsledky těhotenství. Výsledky studií, které se zabývaly vztahem stravovacích zvyklostí v těhotenství k NVP nevykazují konzistentní schéma, které by odpovídalo predikcím protektivní hypotézy a vzhledem k tomu, že většina studií pracuje pouze s daty týkajícími se stravování v průběhu či pouze v určité fázi těhotenství a nebere v potaz i stravovací zvyklosti žen před otěhotněním, nelze v případě těchto studií určit, jak a jestli vůbec NVP stravu žen ovlivňuje. Budoucí studie by se tak měly zaměřit na shromažďování dat o stravě žen již před otěhotněním a následně i vícekrát v průběhu těhotenství. Podpora pro druhou z adaptivních hypotéz vychází především ze studií prováděných na animálních modelech a není jasné, do jaké míry jsou pozorování těchto studií aplikovatelná na lidskou populaci. Tvrzení, že NVP vede k omezení příjmu živin bylo potvrzeno pouze v případě, že se jednalo o NVP s intenzivnějšími projevy symptomů a do budoucna by bylo potřeba více studií, které by získaly srovnání příjmu kalorií před a v průběhu těhotenství. Primární předpoklad adaptivních hypotéz spojující NVP s pozitivními výsledky těhotenství nebyl všemi studiemi potvrzen, a i běžné NVP může v některých případech, například v prostředích s omezenou dostupností potravy, představovat zdravotní komplikace pro matku i plod.

Ať už je NVP součástí funkční adaptace, nebo představuje jen vedlejší produkt některého z fyziologických mechanismů, je zřejmé, že se jedná o komplexní jev a porozumění faktorům, které na něj mají vliv by mohlo podstatně ovlivnit prožívání těhotenství žen po celém světě.

## Seznam použité literatury

- Barnea, E. R., & Kaplan, M. (1989). Spontaneous, gonadotropin-releasing hormone-induced, and progesterone-inhibited pulsatile secretion of human chorionic gonadotropin in the first trimester placenta in vitro. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 69(1), 215-217.
- Barton, K., Redshaw, M., Quigley, M. A., & Carson, C. (2017). Unplanned pregnancy and subsequent psychological distress in partnered women: a cross-sectional study of the role of relationship quality and wider social support. *BMC pregnancy and childbirth*, 17(1), 1-9.
- Bazarganipour, F., Mahmoodi, H., Shamsaee, B., & Taghavi, A. (2015). The frequency and severity of nausea and vomiting during pregnancy and its association with psychosocial health. *Journal of midwifery and reproductive health*, 3(3), 401-407.
- Biggs, J. S. (1975). Vomiting in pregnancy: causes and management. *Drugs*, 9(4), 299-306.
- Boneva, R. S., Moore, C. A., Botto, L., Wong, L. Y., & David Erickson, J. (1999). Nausea during pregnancy and congenital heart defects: a population-based case-control study. *American journal of epidemiology*, 149(8), 717-725.
- Brambati, B., Tului, L., Bonacchi, I., Shrimanker, K., Suzuki, Y., & Grudzinskas, J. G. (1994). Serum PAPP-A and free  $\beta$ -hCG are first-trimester screening markers for down syndrome. *Prenatal diagnosis*, 14(11), 1043-1047.
- Brandes, J. M. (1967). First-trimester nausea and vomiting as related to outcome of pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 30(3), 427-431.
- Braunstein, G. D., Rasor, J., Adler, D., Danzer, H., & Wade, M. E. (1976). Serum human chorionic gonadotropin levels throughout normal pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 126(6), 678-681.
- Braunstein, G. D., Karow, W. G., Gentry, W. C., Rasor, J., & Wade, M. E. (1978). First-trimester chorionic gonadotropin measurements as an aid in the diagnosis of early pregnancy disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 131(1), 25-32.
- Buckwalter, J. G., & Simpson, S. W. (2002). Psychological factors in the etiology and treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 186(5), S210-S214.

- \*Bustos, M., Venkataramanan, R., & Caritis, S. (2017). Nausea and vomiting of pregnancy – What’s new? *Autonomic Neuroscience*, *202*, 62–72.
- Carlson, B. M. (2018). *Human embryology and developmental biology*. Elsevier Health Sciences.
- Chan, R. L., Olshan, A. F., Savitz, D. A., Herring, A. H., Daniels, J. L., Peterson, H. B., & Martin, S. L. (2010). Severity and duration of nausea and vomiting symptoms in pregnancy and spontaneous abortion. *Human reproduction*, *25*(11), 2907-2912.
- Chan, R. L., Olshan, A. F., Savitz, D. A., Herring, A. H., Daniels, J. L., Peterson, H. B., & Martin, S. L. (2011). Maternal influences on nausea and vomiting in early pregnancy. *Maternal and Child Health Journal*, *15*(1), 122–127.
- Charles, S. M., Julian, C. G., Vargas, E., & Moore, L. G. (2014). Higher Estrogen Levels During Pregnancy in Andean Than European Residents of High Altitude Suggest Differences in Aromatase Activity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *99*(8), 2908–2916.
- Chortatos, A., Haugen, M., Iversen, P. O., Vikanes, Å., Eberhard-Gran, M., Bjelland, E. K., Magnus, P., & Veierød, M. B. (2015). Pregnancy complications and birth outcomes among women experiencing nausea only or nausea and vomiting during pregnancy in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *15*(1).
- Chortatos, A., Haugen, M., Iversen, P. O., Vikanes, Å., Magnus, P., & Veierød, M. B. (2013). Nausea and vomiting in pregnancy: Associations with maternal gestational diet and lifestyle factors in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *120*(13), 1642–1653.
- Chou, F. H., Lin, L. L., Cooney, A. T., Walker, L. O., & Riggs, M. W. (2003). Psychosocial factors related to nausea, vomiting, and fatigue in early pregnancy. *Journal of Nursing Scholarship*, *35*(2), 119-125.
- Chou, F. H., Kuo, S. H., & Wang, R. H. (2008a). A longitudinal study of nausea and vomiting, fatigue and perceived stress in, and social support for, pregnant women through the three trimesters. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, *24*(6), 306–314.
- Chou, F. H., Avant, K. C., Kuo, S. H., & Fetzer, S. J. (2008b). Relationships between nausea and vomiting, perceived stress, social support, pregnancy planning, and psychosocial

- adaptation in a sample of mothers: a questionnaire survey. *International Journal of Nursing Studies*, 45(8), 1185–1191.
- Cole, L. A. (2010). Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2010 8:1, 8(1), 1–14.
- Colodro-Conde, L., Jern, P., Johansson, A., Sánchez-Romera, J. F., Lind, P. A., Painter, J. N., Ordoñana, J. R., & Medland, S. E. (2016). Nausea and Vomiting During Pregnancy is Highly Heritable. *Behavior Genetics*, 46(4), 481–491.
- Conneely, O. M., Mulac-Jericevic, B., & Arnett-Mansfield, R. (2007). Progesterone signaling in mammary gland development. *Ernst Schering Foundation Symposium Proceedings*, 1, 45–54.
- Corey, L. A., Berg, K. A. R. E., Solaas, M. H., & Nance, W. E. (1992). The epidemiology of pregnancy complications and outcome in a Norwegian twin population. *Obstetrics and gynecology*, 80(6), 989-994.
- \*Costa, M. A. (2016). The endocrine function of human placenta: An overview. *Reproductive BioMedicine Online*, 32(1), 14–43.
- Crozier, S. R., Inskip, H. M., Godfrey, K. M., Cooper, C., & Robinson, S. M. (2017). Nausea and vomiting in early pregnancy: Effects on food intake and diet quality. *Maternal & Child Nutrition*, 13(4), e12389.
- Dekkers, G. W. F., Broeren, M. A. C., Truijens, S. E. M., Kop, W. J., & Pop, V. J. M. (2019). Hormonal and psychological factors in nausea and vomiting during pregnancy. *Psychological Medicine*, 50(2), 229–236.
- \*D’hauterive, S. P., Close, R., Gridelet, V., Mawet, M., Nisolle, M., & Geenen, V. (2022). Human Chorionic Gonadotropin and Early Embryogenesis: Review. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol. 23, Page 1380, 23(3), 1380.
- Di, W. L., Lachelin, G. C. L., McGarrigle, H. H. G., Thomas, N. S. B., & Becker, D. L. (2001). Oestriol and oestradiol increase cell to cell communication and connexin43 protein expression in human myometrium. *Molecular Human Reproduction*, 7(7), 671–679.
- Dilorio, C. (1985). First trimester nausea in pregnant teenagers: incidence, characteristics, intervention. *Nursing research*.

- Ellilä, P., Laitinen, L., Nurmi, M., Rautava, P., Koivisto, M., & Polo-Kantola, P. (2018). Nausea and vomiting of pregnancy: A study with pregnancy-unique quantification of emesis questionnaire. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *230*, 60–67.
- Fairweather, D. V. (1968). Nause and vomiting in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *102*(1), 135-175.
- FitzGerald, C. M. (1984). Nausea and vomiting in pregnancy. *British Journal of Medical Psychology*, *57*(2), 159–165.
- Fiurašková, K., Havlíček, J., & Roberts, S. C. (2021). Dietary and psychosocial correlates of nausea and vomiting in pregnancy. *Food Quality and Preference*, *93*.
- \*Flaxman, S. M., & Sherman, P. W. (2000). Morning sickness: a mechanism for protecting mother and embryo. *The Quarterly Review of Biology*, *75*(2), 113–148.
- Flaxman, S. M., & Sherman, P. W. (2008). Morning sickness: Adaptive cause or nonadaptive consequence of embryo viability? *American Naturalist*, *172*(1), 54–62.
- Gadsby, R., Barnie-Adshead, A. M., & Jagger, C. (1993). A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *British Journal of General Practice*, *43*(371).
- Gadsby, R., Barnie-Adshead, A. M., & Jagger, C. (1997). Pregnancy Nausea Related to Women's Obstetric and Personal Histories. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, *43*(2), 108–111.
- Gariepy, A. M., Lundsberg, L. S., Miller, D., Stanwood, N. L., & Yonkers, K. A. (2016). Are pregnancy planning and pregnancy timing associated with maternal psychiatric illness, psychological distress and support during pregnancy? *Journal of Affective Disorders*, *205*, 87-94.
- Godfrey, K., Robinson, S., Barker, D. J. P., Osmond, C., & Cox, V. (1996). Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. *BMJ*, *312*(7028), 410.
- Goodwin, T. M. (2002). Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*, *186*(5), S184-S189.
- Griggio, M. A., Luz, J., Gorgulho, A. A., & Sucasas, C. M. (1997). The influence of food restriction during different periods of pregnancy. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, *48*(2), 129–134.

- Hook, E. B. (1974). Nausea and vomiting of pregnancy—a fetoprotective mechanism against embryotoxins? *Pediatric Research*, 8(4), 344-344.
- Hook, E. B. (1978). Dietary cravings and aversions during pregnancy. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 31(8), 1355-1362.
- Hristian, C., Ruber, J. G., Alter, W., Schugguel, T., Chneeberger, S., Ohannes, J., & Uber, C. H. (2002). *Production and Actions of Estrogens*, 346(5), 340-352.
- Huxley, R. R. (2000). Nausea and vomiting in early pregnancy: its role in placental development. *Obstetrics & Gynecology*, 95(5), 779-782.
- Järnfelt-Samsioe, A., Samsioe, G., & Velinder, G.-M. (1983). Nausea and Vomiting in Pregnancy-A Contribution to Its Epidemiology. In *Gynecol, obstet. Invest* (Vol. 16).
- Jobe, S. O., Ramadoss, J., Koch, J. M., Jiang, Y., Zheng, J., & Magness, R. R. (2010). Estradiol-17 $\beta$ , and its CYP450- and COMT-Derived Metabolites Stimulate Proliferation in Uterine Artery ECs: Role of ER- $\alpha$  vs. ER- $\beta$ . *Hypertension*, 55(4), 1005.
- Johnson, M. S., Jackson, D. L., & Schust, D. J. (2021). Endocrinology of Pregnancy. *Encyclopedia of Reproduction*, 469-476.
- Källén, B., Lundberg, G., & Åberg, A. (2003). Relationship between vitamin use, smoking, and nausea and vomiting of pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 82(10), 916-920.
- Kane, N., Kelly, R., Saunders, P. T. K., & Critchley, H. O. D. (2009). Proliferation of Uterine Natural Killer Cells Is Induced by Human Chorionic Gonadotropin and Mediated via the Mannose Receptor. *Endocrinology*, 150(6), 2882-2888.
- Klebanoff, M. A., Koslowe, P. A., Kaslow, R. I. C. H. A. R. D., & Rhoads, G. G. (1985). Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 66(5), 612-616
- \*Koren, G., Madjunkova, S., & Maltepe, C. (2014). The protective effects of nausea and vomiting of pregnancy against adverse fetal outcome—A systematic review. *Reproductive Toxicology*, 47, 77-80.
- Korevaar, T. I., Steegers, E. A., de Rijke, Y. B., Schalekamp-Timmermans, S., Visser, W. E., Hofman, A., ... & Peeters, R. P. (2015). Reference ranges and determinants of total hCG levels during pregnancy: the Generation R Study. *European journal of epidemiology*, 30(9), 1057-1066.

- Kramer, J., Bowen, A., Stewart, N., & Muhajarine, N. (2013). Nausea and vomiting of pregnancy: Prevalence, severity and relation to psychosocial health. *MCN The American Journal of Maternal/Child Nursing*, 38(1), 21–27.
- Kuo, S. H., Wang, R. H., Tseng, H. C., Jian, S. Y., & Chou, F. H. (2007). A Comparison of Different Severities of Nausea and Vomiting During Pregnancy Relative to Stress, Social Support, and Maternal Adaptation. *Journal of Midwifery and Women's Health*, 52(1).
- Lacasse, A., Rey, E., Ferreira, E., Morin, C., & Bérard, A. (2009). Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy: Prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 9.
- Lacroix, R., Eason, E., & Melzack, R. (2000). Nausea and vomiting during pregnancy: a prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *American journal of obstetrics and gynecology*, 182(4), 931-937.
- Lagiou, P., Tamimi, R., Mucci, L. A., Trichopoulos, D., Adami, H.-O., & Hsieh, C.-C. (2003). Nausea and Vomiting in Pregnancy in Relation to Prolactin, Estrogens, and Progesterone: A Prospective Study. In *Obstet Gynecol* (Vol. 101).
- Laitinen, L., Nurmi, M., Ellilä, P., Rautava, P., Koivisto, M., & Polo-Kantola, P. (2020). Nausea and vomiting of pregnancy: associations with personal history of nausea and affected relatives. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 302(4), 947–955.
- Latva-Pukkila, U., Isolauri, E., & Laitinen, K. (2010). Dietary and clinical impacts of nausea and vomiting during pregnancy. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 23(1), 69–77.
- Louik, C., Hernandez-Diaz, S., Werler, M. M., & Mitchell, A. A. (2006). Nausea and vomiting in pregnancy: maternal characteristics and risk factors. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 20(4), 270–278.
- Lumey, L. H. (1998). Compensatory placental growth after restricted maternal nutrition in early pregnancy. *Placenta*, 19(1), 105–111.
- Markl, G. E., Strunz-Lehner, C., Egen-Lappe, V., Lack, N., & Hasford, J. (2008). The association of psychosocial factors with nausea and vomiting during pregnancy. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, 29(1), 17–22.

- Masson, T. M., Anthony, F., & Chau, & E. (1985). Serum chorionic gonadotrophin (hCG), schwangerschaftsprotein I (SPI), progesterone and oestradiol levels in patients with nausea and vomiting in early pregnancy. In *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* (Vol. 92).
- Mazzotta, P., Stewart, D., Atanackovic, G., Koren, G., & Magee, L. A. (2000). Psychosocial morbidity among women with nausea and vomiting of pregnancy: Prevalence and association with anti-emetic therapy. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*, 21(3), 129–136.
- Mckerracher, L., Collard, M., & Henrich, J. (2015). The expression and adaptive significance of pregnancy-related nausea, vomiting, and aversions on Yasawa Island, Fiji. *Evolution and Human Behavior*, 36(2), 95–102.
- Medalie, J. (1957). Relationship between nausea and/or vomiting in early pregnancy and abortion. *The Lancet*, 270(6986), 117-119.
- Minturn, L., & Weiher, A. W. (1984). The influence of diet on morning sickness: A cross-cultural study. *Medical Anthropology*, 8(1), 71-75.
- Mitsuda, N., Eitoku, M., Maeda, N., Fujieda, M., & Sukanuma, N. (2019). Severity of nausea and vomiting in singleton and twin pregnancies in relation to fetal sex: The Japan environment and children's study (JECS). *Journal of Epidemiology*, 29(9), 340–346.
- Naumann, C. R., Zelig, C., Napolitano, P. G., & Ko, C. W. (2012). Nausea, vomiting, and heartburn in pregnancy: a prospective look at risk, treatment, and outcome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(8), 1488-1493.
- Niebyl, J. R. (2010). clinical practice Nausea and Vomiting in Pregnancy. In *N Engl J Med* (Vol. 363).
- Obiekwe, B. C., & Chard, T. (1982). Human chorionic gonadotrophin levels in maternal blood in late pregnancy: relation to birth weight, sex and condition of the infant at birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 89(7), 543–546.
- O'Brien, B., Evans, M., & White-McDonald, E. (2002). Isolation from “being alive”: coping with severe nausea and vomiting of pregnancy. *Nursing Research*, 51(5), 302–308.
- O'Brien, B., & Zhou, Q. (1995). Variables related to nausea and vomiting during pregnancy. *Birth*, 22(2), 93-100.

- Paauw, J. D., Bierling, S., Cook, C. R., & Davis, A. T. (2005). Hyperemesis Gravidarum and Fetal Outcome. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 29(2), 93–96.
- \*Patil, C. L., Abrams, E. T., Steinmetz, A. R., & Young, S. L. (2012). Appetite Sensations and Nausea and Vomiting in Pregnancy: An Overview of the Explanations. *51(5)*, 394–417.
- Penn, A. A. (2017). Endocrine and Paracrine Function of the Human Placenta. *Fetal and Neonatal Physiology*, 134-144.e4.
- Pepper, G. v., & Roberts, S. C. (2006). Rates of nausea and vomiting in pregnancy and dietary characteristics across populations. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 273(1601), 2675–2679.
- Petitti, D. B. (1986). Nausea and pregnancy outcome. *Birth*, 13(4), 223-226.
- Petitti, D. B. (2003). Combination Estrogen–Progestin Oral Contraceptives. *New England Journal of Medicine*, 349(15), 1443–1450.
- Pike, I. L. (2000). The nutritional consequences of pregnancy sickness: A critique of a hypothesis. *Human Nature*, 11(3), 207–232.
- Profet, M. (1992). Pregnancy Sickness as Adaptation: A Deterrent to Maternal Ingestion. *The adapted mind: Evolutionary psychology and the generation of culture*, 327.
- Resnik, R., Killam, A. P., Battaglia, F. C., Makowski, E. L., & Meschia, G. (1974). The Stimulation of Uterine Blood Flow by Various Estrogens. *Endocrinology*, 94(4), 1192–1196.
- Roseboom, T. J., Ravelli, A. C. J., van der Post, J. A., & Painter, R. C. (2011). Maternal characteristics largely explain poor pregnancy outcome after hyperemesis gravidarum. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 156(1), 56–59.
- Ruddock, N. K., Shi, S. Q., Jain, S., Moore, G., Hankins, G. D. V., Romero, R., & Garfield, R. E. (2008). Progesterone, but not 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate, inhibits human myometrial contractions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199(4), 391.e1-391.e7.
- Schoeneck, F. J. (1942). Gonadotropic hormone concentration in emesis gravidarum. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 43(2), 308–312.
- Schrager, N. L., Adrien, N., Werler, M. M., Parker, S. E., van Bennekom, C., & Mitchell, A. A. (2021). Trends in first-trimester nausea and vomiting of pregnancy and use of select

- treatments: Findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 35(1), 57–64.
- Schumacher, A., Heinze, K., Witte, J., Poloski, E., Linzke, N., Woidacki, K., & Zenclussen, A. C. (2013). Human Chorionic Gonadotropin as a Central Regulator of Pregnancy Immune Tolerance. *The Journal of Immunology*, 190(6), 2650–2658.
- \*Seravalli, V., di Tommaso, M., Challis, J., & Petraglia, F. (2020). *Endocrinology of Maternal-Placental Axis*. 397–410.
- Sirikunlai, P., Wanapirak, C., Sirichotiyakul, S., Tongprasert, F., Srisupundit, K., Luewan, S., Traisrisilp, K., & Tongsong, T. (2015). Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes., 36(2), 178–182.
- Soto-Wright, V., Bernstein, M., Goldstein, D. P., & Berkowitz, R. S. (1995). The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 86(5), 775-779.
- Steier, J. A., Myking, O. L., & Ulstein, M. (1989). Human Chorionic Gonadotropin in Cord Blood and Peripheral Maternal Blood in Singleton and Twin Pregnancies at Delivery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 68(8), 689–692.
- Swallow, B. L., Lindow, S. W., Masson, E. A., & Hay, D. M. (2004). Psychological health in early pregnancy: Relationship with nausea and vomiting. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 24(1), 28–32.
- Temming, L., Franco, A., Istwan, N., Rhea, D., Desch, C., Stanziano, G., & Joy, S. (2014). Adverse pregnancy outcomes in women with nausea and vomiting of pregnancy. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 27(1), 84–88.
- Tierson, F. D., Olsen, C. L., & Hook, E. B. (1986). Nausea and vomiting of pregnancy and association with pregnancy outcome. *American journal of obstetrics and gynecology*, 155(5), 1017-1022.
- Tulchinsky, D., & Hobel, C. J. (1973). Plasma human chorionic gonadotropin, estrone, estradiol, estriol, progesterone, and 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone in human pregnancy. III. Early normal pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 117(7), 884–893.

- Vellacott, I. D., Cooke, E. J. A., & James, C. E. (1988). Nausea and vomiting in early pregnancy. In *International Federation of Gynecology & Obstetrics* (Vol. 27).
- Wallace, J. M., Silva, D., Aitken, R. P., & Cruickshank, M. A. (1997). Maternal endocrine status in relation to pregnancy outcome in rapidly growing adolescent sheep. *Journal of Endocrinology*, *155*, 359–368.
- Walsh, J. W., Hasler, W. L., Nugent, C. E., & Owyang, C. H. U. N. G. (1996). Progesterone and estrogen are potential mediators of gastric slow-wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *270*(3), G506-G514.
- Wan, H., Versnel, M. A., Cheung, W. yee, Leenen, P. J. M., Khan, N. A., Benner, R., & Kiekens, R. C. M. (2007). Chorionic gonadotropin can enhance innate immunity by stimulating macrophage function. *Journal of Leukocyte Biology*, *82*(4), 926–933.
- Weigel, M. M., & Weigel, R. M. (1988). The association of reproductive history, demographic factors, and alcohol and tobacco consumption with the risk of developing nausea and vomiting in early pregnancy. *American Journal of Epidemiology*, *127*(3), 562–570.
- Weigel, M. M., & Weigel, R. M. (1989). Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. An epidemiological study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *96*(11), 1304-1311.
- Weigel, M. M., Coe, K., Castro, N. P., Caiza, M. E., Tello, N., & Reyes, M. (2011). Food aversions and cravings during early pregnancy: association with nausea and vomiting. *Ecology of Food and Nutrition*, *50*(3), 197-214.
- Whitehead, S. A., Andrews, P. L. R., & Chamberlain, G. V. P. (1992). Characterisation of nausea and vomiting in early pregnancy: A survey of 1000 women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *12*(6), 364–369.
- Young, N. R., La Rosa, M., Mehr, S. A., & Krasnow, M. M. (2021). Does greater morning sickness predict carrying a girl? Analysis of nausea and vomiting during pregnancy from retrospective report. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, *303*(5), 1161-1166.
- Zare, F., & Sekhavat, L. (2013). Relationship Between Fetal Sex and Nausea and Vomiting During Pregnancy.

Zhou, Q., O'Brien, B., & Relyea, J. (1999). Severity of Nausea and Vomiting During Pregnancy: What Does It Predict? *Birth*, 26(2), 108–114.

Zygmunt, M., Herr, F., Münstedt, K., Lang, U., & Liang, O. D. (2003). Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 110, S10-S18.