

Amenorrea da gravi alterazioni della massa corporea. Fisiopatologia e conseguenze

A.J. POLOTSKY

Molti fattori possono determinare la cessazione dei cicli mestruali, ma l'amenorrea da gravi alterazioni della massa corporea può sottendere problemi di salute più generali, presenti e futuri.

Amenorrea è l'assenza anomala delle mestruazioni. Letteralmente il termine significa "senza flusso mensile", dalle parole greche α , *menòs* e *rèò*. L'amenorrea anomala, ovvero patologica, va distinta dall'assenza delle mestruazioni per cause fisiologiche, quali la gravidanza, l'allattamento e la menopausa.

Per convenzione, l'amenorrea è classificata in primaria, quando non si è mai verificato sanguinamento mestruale, e secondaria, cioè la cessazione di mestruazioni prima presenti. L'amenorrea secondaria non gestazionale è frequente nelle donne in età riproduttiva, con una prevalenza stimata dal 3 al 4% nella popolazione generale. L'*American Society for Reproductive Medicine* raccomanda di sottoporre ad accertamenti le pazienti con oligomenorrea (<9 cicli/anno) e con amenorrea da più di 3 mesi. Resta tuttavia rilevante il fondamentale lavoro di Treloar et al. (Int J Fertil, 1967), in cui si sottolinea che un'amenorrea di 90 giorni è evento statisticamente non frequente anche nel primo anno potenzialmente fertile dopo il menarca.

In questa *review* si tratterà soltanto dell'amenorrea secondaria a gravi alterazioni della massa corporea.

Basso peso corporeo

In donne in normopeso una significativa riduzione del peso corporeo ideale si associa ad amenorrea. Vi è una considerevole variabilità interindividuale nelle modificazioni del ciclo mestruale che possono manifestarsi in associazione a un basso peso corporeo. Secondariamente

do l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), un indice di massa corporea (*body mass index, BMI*) inferiore a 18.5 kg/m² è considerato negli adulti un peso abnormemente basso. Un peso corporeo inferiore all'85% di quello ideale (*ideal body weight, IBW*) è uno dei criteri diagnostici di anoressia nervosa così come definita nella 4^a edizione del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV). Anche se il concetto di IBW è originariamente mutuato dalle tabelle attuariali per le assicurazioni sulla vita, e rappresenta il peso presumibilmente più salutare in rapporto a una determinata altezza, il BMI è lo strumento preferenziale, più che il peso corporeo di per sé, per stimare i rischi correlati a una massa corporea non normale. Benché sia facilmente calcolabile come rapporto tra peso corporeo espresso in chilogrammi e quadrato dell'altezza in metri, vi è ampia disponibilità di tabelle e regoli, sia in formato cartaceo che online, per la determinazione del BMI. Molte sono le giovani donne con amenorrea già presente in età periadolescenziale o nella prima età adulta, ed è bene richiamare l'attenzione sul fatto che i *Centers for Disease Control and Prevention* raccomandano di utilizzare il BMI, espresso in percentile per età e sesso, per diagnosticare una condizione di sovrappeso nei/nelle ragazzi/e.

Epidemiologia

Le cause più comuni di amenorrea correlata a basso peso corporeo sono i disturbi alimentari, una troppo intensa attività fisica (danza, ginnastica, nuoto, maratona, ecc.) e lo stress. Si stima che fino all'1% della popolazione soffra di disturbi alimentari restrittivi, ma la loro reale prevalenza è probabilmente sottostimata poiché i dati sono notoriamente gravati da problemi metodologici legati alla difformità dei criteri diagnostici e ai limiti intrinseci dei questionari di autovalutazione. I disturbi alimentari possono assumere forme gravi ed essere variamente correlati all'amenorrea. Il DSM-IV distingue 3 tipi di disturbo alimentare: ano-

Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia della University of Colorado Denver, Aurora, Colorado, USA

ressia, bulimia e “disturbo alimentare non altrimenti specificato”. È in preparazione la prossima edizione del DSM (DSM-V) e, secondo alcuni esperti, l'amenorrea non può essere in linea di massima inclusa tra i criteri diagnostici di questi disturbi perché non aggiunge nulla di specifico alla diagnosi. Inoltre, anche se non necessariamente, la bulimia può essere correlata a un peso corporeo eccessivamente basso e, in alcuni lavori, ne è stata segnalata l'associazione con disfunzioni mestruali. Di certo, craniofaringiomi e altri tumori cerebrali possono manifestarsi con amenorrea ipotalamica e il tipico reperto di gonadotropine basse; queste patologie non sono comunque peculiarmente associate a una massa corporea abnormemente bassa.

Quadro clinico e diagnosi

Aspetti comuni e criteri diagnostici dei disturbi alimentari includono un insieme di atteggiamenti negativi verso il cibo, la distorsione dell'immagine corporea e la paura di ingrassare (Tab. 1). Una soglia volontaria del BMI sotto i 17.5 kg/m² (negli adulti) è uno dei criteri per la definizione di anoressia nervosa, così come fissati nell'ICD-10. Un altro criterio necessario è la disfunzione mestruale.

Fisiopatologia

Classicamente, secondo l'OMS l'anovulazione associata a peso corpo abnormemente basso è classificata come anovulazione di classe I o ipogonadismo ipogonadotropico. I meccanismi dell'alterata funzionalità ipotalamica sono stati solo in parte chiariti. La restrizione calorica o un'intensa attività fisica che superi gli introiti calorici determinano un'ipoattività dell'area cerebrale centrale che controlla la secrezione ritmica del GnRH. Studi recenti hanno tuttavia ipotizzato che lo stress possa essere l'elemento chiave nell'amenorrea correlata a basso peso. Sembra che giochi un ruolo fondamentale l'adattamento allo stress cronico presente nella restrizione dietetica. L'esito è un'amenorrea

ipotalamica funzionale (*functional hypothalamic amenorrhea*, FHA), anche se coesistono probabilmente altre alterazioni meno gravi. In molte situazioni cliniche, è difficile discriminare l'apporto specifico di peso corporeo, livello di stress e attività fisica all'instaurarsi dell'amenorrea o di altri disturbi mestruali.

Valutazione di laboratorio

Uno degli scopi principali della valutazione di laboratorio in una donna con anoressia nervosa è escludere una condizione clinica potenzialmente pericolosa per la vita. Il tragico caso di Terri Schiavo è divenuto di dominio pubblico per le questioni di fine vita sollevate dalla sua famiglia. È stata però posta scarsa attenzione al fatto che, secondo quanto riferito, la paziente avrebbe avuto un'aritmia quasi fatale per un'alterazione elettrolitica che potrebbe essere stata causata da un disturbo alimentare. Un soggetto con un disturbo alimentare che mette a rischio la sua vita può presentarsi per il trattamento di irregolarità mestruali ed essere riluttante a far conoscere le sue abitudini alimentari.

Posta diagnosi di amenorrea da bassa massa corporea, deve essere presa in considerazione l'opportunità di indagare su eventuali comorbidità. In particolare, la misurazione della densità ossea con assorbimetria a raggi X a doppia energia può fornire importanti informazioni cliniche utili per il trattamento e per consulenze specialistiche.

Trattamento

Per superare le condizioni che portano a una massa corporea abnormemente bassa, è auspicabile un approccio multidisciplinare mirato a modificare quei comportamenti ed a correggere situazioni cliniche problematiche. Un *team* vincente di professionisti della salute è tipicamente composto da clinici con esperienza in endocrinologia, pediatria, salute mentale e nutrizione.

Non basta correggere il deficit di steroidi sessuali, anche se in qualche caso ciò può servire a prendere tempo. Nelle donne con amenorrea ipotalamica, le conseguenze a lungo termine del continuare a vivere in una condizione di stress cronico sono legate di fatto all'incremento del rischio di cardiopatia. D'altra parte, la riduzione della densità ossea che queste donne spesso manifestano potrebbe essere correlata a un'attivazione cronica dell'asse surrenalico e non essere quindi gestibile con la sola terapia estrogenica sostitutiva. Si raccomanda una terapia cognitivo-comportamentale per giungere a un cambiamento stabile e ad una vera guarigione. Se la gestione ambulatoriale non consente di correggere uno squilibrio elettrolitico e/o se sono presenti gravi complicazioni organiche o psichiatriche, è necessaria l'ospedalizzazione.

TABELLA 1 - Criteri DSM-IV per la diagnosi di anoressia nervosa.

- Incapacità a mantenere il peso corporeo su valori prossimi alla normalità per età e altezza (ovvero peso corporeo <85% di quello atteso per età e altezza)
- Paura di aumentare di peso o di diventare grassi anche se sottopeso
- Immagine corporea distorta
- Assenza di 3 o più cicli mestruali spontanei e consecutivi dopo il menarca

Abbreviazione: DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4^a edizione.

(Modificata da American Psychiatric Association, 2000)

Solo recentemente si è iniziato a valutare le conseguenze a lungo termine dell'amenorrea da basso peso corporeo. I dati dello studio WISE (*Women's Ischemia Syndrome Evaluation - J Am Coll Cardiol, 2003*) hanno evidenziato che nelle donne con FHA la prevalenza di coronaropatia era del 69% rispetto al 29% di quelle senza. Questa associazione estremamente sfavorevole tra irregolarità mestruali e rischio di peggiori condizioni generali di salute è poco considerata dalle pazienti e dagli stessi medici. Si rende necessario uno sforzo maggiore per comprendere i meccanismi fisiopatologici sottesi a questa associazione, come pure per aumentare la consapevolezza nell'opinione pubblica di questa malattia e di alcuni dei potenziali rimedi mirati a invertire la patologica catena di eventi.

Elevato peso corporeo

Sulla base della massa corporea espressa come BMI, l'OMS classifica i soggetti adulti in 6 categorie (Tab. 2).

Epidemiologia

Negli Stati Uniti l'epidemia di obesità avanza a ritmi sempre più rapidi. Secondo l'ultima indagine nazionale (*National Health and Nutrition Examination Survey*), attualmente il 32% degli adulti che vivono in USA è obeso (ovvero ha un BMI >30 kg/m²). Nelle donne obese la prevalenza di irregolarità mestruali è stimata tra l'8 e il 18%. La gran parte della letteratura esistente su obesità e riproduzione riguarda donne con sindrome dell'ovaio policistico (*polycystic ovary syndrome*, PCOS), patologia caratterizzata da iperandrogenismo e oligomenorrea e, spesso, associata a obesità. Pur essendo la PCOS la più comune endocrinopatia nelle donne in età riproduttiva, la sua prevalenza – dal 5 al 10% circa – impallidisce al confronto con quella dell'obesità non sindromica. Nelle donne con PCOS è di regola presente insulinoresistenza, più grave di quella che ci si potrebbe attendere in base al solo peso in eccesso, e livelli di androgeni più elevati di quelli delle controparti con obesità semplice.

Presentazione clinica

Un quadro clinico tipico di irregolarità mestruali correlate all'obesità è quello di una donna sui trent'anni che è progressivamente aumentata di peso a partire dall'adolescenza. Non è infrequente che l'obesità sia il solo aspetto patologico di un soggetto per altro in buona salute. Possono essere riferiti precedenti gravidanze e parti di neonati vivi, in accordo ovviamente con le scelte riproduttive della paziente. Irsutismo e oligomenorrea possono coesistere da lunga data con l'obesità,

TABELLA 2 - Categorie OMS in base al BMI.

Sottopeso	<18,5 kg/m ²
Peso normale	18,5 – 24,9 kg/m ²
Sovrappeso	25,0 – 29,9 kg/m ²
Obesità classe I	30,0 – 34,9 kg/m ²
Obesità classe II	35,0 – 39,9 kg/m ²
Obesità classe III	>40 kg/m ² anche denominata obesità grave, estrema o patologica

Abbreviazione: OMS. Organizzazione Mondiale della Sanità; BMI (Body Mass Index), indice di massa corporea.
(Da Organizzazione Mondiale della Sanità, 2000)

mentre l'assenza di questi sintomi e segni può essere indicativa di una cosiddetta obesità semplice o non sindromica. Nella gran parte dei casi, la negatività dell'esame ultrasonografico e l'assenza di iperandrogenismo (sia clinico che di laboratorio) portano a escludere la PCOS; persistono tuttavia difficoltà di diagnosi, perché alcuni esperti avvertono che vi è una significativa imprecisione diagnostica e sono peraltro possibili embricazioni delle patologie.

Fisiopatologia

In donne obese con cicli mestruali regolari è stata comunque dimostrata un'ipoattività dell'area cerebrale centrale che controlla la funzionalità riproduttiva. In un ampio campione di donne di età media dello *Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN), campione rappresentativo della popolazione generale, l'incremento della taglia corporea era associato a una più elevata prevalenza di cicli mestruali lunghi o irregolari. L'accurata valutazione delle variazioni ormonali circadiane in 836 cicli ovulatori ha confermato che le donne in sovrappeso (BMI >25 kg/m²) hanno concentrazioni urinarie significativamente più basse degli ormoni luteinizzante e follicolostimolante e dei metaboliti del progesterone luteinico. Nell'obesità questo ipogonadismo relativo potrebbe essere dovuto a disfunzioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene sia centrali (ipotalamiche o ipofisarie) che periferiche (del corpo luteo). Sono in corso ulteriori studi sulla fisiopatologia della disfunzione riproduttiva nelle donne obese.

Valutazione di laboratorio

Prima di attribuirle all'obesità, è prudente escludere altre possibili cause delle irregolarità mestruali. La valutazione va orientata verso le eziologie più frequenti, quali una prematura insufficienza ovarica, la PCOS, le alterazioni della prolattina e le disfunzioni tiroidee. I test comunemente prescritti sono i dosaggi sierici di

beta-hCG (*human chorionic gonadotropin*), ormone follicolostimolante, estradiolo, prolattina e ormone tireostimolante, considerando l'opportunità di valutare anche gli androgeni. Nell'1% delle donne, l'insufficienza ovarica primitiva si manifesta prima dei 40 anni di età. Posta diagnosi, per la paziente si rende necessaria una consulenza specialistica specifica. È importante prestare molta attenzione ad evitare approcci per così dire punitivi all'obesità che possono scoraggiare la paziente e comprometterne l'aderenza. Le pazienti dovrebbero essere informate sull'incremento del rischio che l'obesità comporta relativamente ad anomalie congenite, compresi difetti del tubo neurale e malformazioni cardiache, aborto spontaneo e complicazioni ostetriche quali il diabete gestazionale, il ricorso al cesareo, la preeclampsia e la macrosomia fetale.

Trattamento

Anche se in un consistente numero di donne le gonadotropine esogene e le tecniche di riproduzione assistita sono metodi efficaci per ottenere ovulazione e concepimento, la terapia di prima linea dovrebbe essere mirata alla radice del problema – l'aumentata massa corporea – piuttosto che alle sue conseguenze. Numerosi ricercatori hanno indagato i benefici effetti della perdita di peso sulla fertilità. Pochi di questi studi hanno arruolato un alto numero di pazienti e previsto un follow-up a lungo termine, ma nell'obesa appare comunque ragionevole insistere su una riduzione anche modesta del peso per i suoi indiscutibili benefici sulle condizioni generali di salute. Non si conosce l'entità esatta della perdita di peso da raccomandare per correggere le irregolarità mestruali ed è verosimile che essa abbia un'ampia variabilità interindividuale. Tuttavia, alcuni studi suggeriscono che una riduzione di peso anche solo del 5% possa incrementare le possibilità di concepimento. In uno studio non controllato di valutazione di un programma di dieta e attività fisica in donne con infertilità, si è evidenziato che una perdita

di peso di circa il 6% nell'arco di 36 mesi ha esitato in gravidanza in 29 delle 37 partecipanti. Una recente *review* sistematica su gravidanze dopo chirurgia bariatrica ha confermato un decremento delle complicazioni prenatali e migliori *outcomes* neonatali. Anche se i dati basati sull'evidenza sono scarsi, la gran parte degli esperti consiglia di attendere 12 mesi dalla chirurgia bariatrica prima di tentare il concepimento. Questa è limitata ai casi estremi di incremento della massa corporea, ma la riduzione della morbilità perinatale in donne che hanno perso peso prima del concepimento merita ulteriori indagini. E altre ricerche sono necessarie sugli effetti di una modesta riduzione di peso sulla fertilità, poiché l'obesità è uno dei pochi fattori modificabili anche con un trattamento conservativo.

Conseguenze permanenti

Quando una donna con eccesso di massa corporea si presenta per una valutazione delle sue irregolarità mestruali, è facile sottovalutare l'opportunità, potenzialmente unica, dell'educazione della paziente. Poiché nelle donne obese si vanno accumulando evidenze sulle conseguenze deleterie per la capacità riproduttiva (ad esempio, riduzione dell'età fertile), è imperativo dedicare del tempo per analizzare in generale, insieme con le pazienti, i rischi per la salute legati all'obesità. Probabilmente l'informazione più forte da trasmettere alla paziente è la drammatica riduzione dell'aspettativa di vita che si ha nei soggetti obesi. Statistiche significative dal *Framingham Study* (Ann Intern Med, 2003) indicano che le donne obese devono attendersi di morire 6-7 anni prima delle loro controparti magre. È di fondamentale importanza informare che l'obesità incrementa notevolmente il rischio di molte patologie, quali diabete, ipertensione, dislipidemia, iperplasia endometriale e tumori. Ne consegue che per ostetrici e ginecologi va considerata una negligenza non sfruttare questa opportunità per informare le loro pazienti sugli effetti deleteri dell'obesità sulla salute generale.

(da "Contemporary Ob/Gyn", Agosto 2010)

Bibliografia

1. Münster K, Helm P, Schmidt L. Secondary amenorrhoea: prevalence and medical contact—a cross-sectional study from a Danish county. Br J Obstet Gynaecol 1992;99(5):430-433.
2. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril 2008;90(5 suppl):S219-S225.
3. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. Int J Fertil 1967;12(1 pt 2):77-126.
4. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization; 2000.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Text Revision DSM-IV-TR. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association Publishing Inc; 2000.
6. Pai MP, Paloucek FP. The origin of the "ideal" body weight equations. Ann Pharmacother 2000;34(9):1066-1069.
7. National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; North American Association for the Study of Obesity. The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Bethesda, MD: US Dept of Health and Human Services; 2000. NIH publication no. 00-4084.
8. Dietz WH, Robinson TN. Clinical practice. Overweight chil-

- dren and adolescents. *N Engl J Med* 2005;352(20):2100-2109.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Body mass index. <http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/index.html>. Accessed July 9, 2010.
 10. Hoek HW, van Hoeken D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disord* 2003;34(4):383-396.
 11. Wakeling A. Epidemiology of anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1996;62(1):3-9.
 12. Mitchell JE, Cook-Myers T, Wonderlich SA. Diagnostic criteria for anorexia nervosa: looking ahead to DSM-V. *Int J Eat Disord* 2005;37(suppl):S95-S97.
 13. Austin SB, Ziyadeh NJ, Vohra S, et al. Irregular menses linked to vomiting in a nonclinical sample: findings from the National Eating Disorders Screening Program in high schools. *J Adolesc Health* 2008;42(5):450-457.
 14. McIntosh VVW, Jordan J, Carter FA, et al. Strict versus lenient weight criterion in anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev* 2004;12(1):51-60.
 15. Agents stimulating gonadal function in the human. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1973;514:1-30.
 16. Loucks AB, Verdun M. Slow restoration of LH pulsatility by refeeding in energetically disrupted women. *Am J Physiol* 1998;275(4 pt 2):R1218-R1226.
 17. Williams NI, Helmreich DL, Parfitt DB, Caston-Balderrama A, Cameron JL. Evidence for a causal role of low energy availability in the induction of menstrual cycle disturbances during strenuous exercise training. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5184-5193.
 18. Berga SL, Loucks-Daniels TL, Adler LJ, et al. Cerebrospinal fluid levels of corticotropin-releasing hormone in women with functional hypothalamic amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(4):776-781; discussion 781-784.
 19. Quill TE. Terri Schiavo—a tragedy compounded. *N Engl J Med* 2005;352(16):1630-1633.
 20. Fine RL. From Quinlan to Schiavo: medical, ethical, and legal issues in severe brain injury. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2005;18(4):303-310.
 21. Hotta M, Shibasaki T, Sato K, Demura H. The importance of body weight history in the occurrence and recovery of osteoporosis in patients with anorexia nervosa: evaluation by dual X-ray absorptiometry and bone metabolic markers. *Eur J Endocrinol* 1998;139(3):276-283.
 22. Hergenroeder AC. Risks and benefits of estrogen replacement for eating disorders. *AAP News* 2001;18:63.
 23. Katzman DK. Medical complications in adolescents with anorexia nervosa: a review of the literature. *Int J Eat Disord* 2005;37(suppl):S52-S59; discussion S87-S89.
 24. Berga SL, Loucks TL. Use of cognitive behavior therapy for functional hypothalamic amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:114-129.
 25. Golden NH, Katzman DK, Kreipe RE, et al. Eating disorders in adolescents: position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2003;33(6):496-503.
 26. Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, et al; WISE Study Group. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(3):413-419.
 27. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006;295(1):1549-1555.
 28. Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP, Rimm AA. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes* 1979;3(1):57-73.
 29. Castillo-Martinez L, López-Alvarenga JC, Villa AR, González-Barranco J. Menstrual cycle length disorders in 18- to 40-year-old obese women. *Nutrition* 2003;19(4):317-320.
 30. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352(12):1223-1236.
 31. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of the Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91(2):456-488.
 32. Diamanti-Kandarakis E, Bergiele A. The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female. *Obes Rev* 2001;2(4):231-238.
 33. Segars JH, DeCherney AH. Is there a genetic basis for polycystic ovary syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(5):2058-2060.
 34. Santoro N, Lasley B, McConnell D, et al. Body size and ethnicity are associated with menstrual cycle alterations in women in the early menopausal transition: The Study of Women's Health across the Nation (SWAN) Daily Hormone Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2622-2631.
 35. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67(4):604-606.
 36. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301(6):636-650.
 37. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008;90(3):714-726.
 38. Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol* 2005;106(6):1357-1364.
 39. Clark AM, Ledger W, Galletly C, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995;10(10):2705-2712.
 40. Galletly C, Clark A, Tomlinson L, Blaney F. Improved pregnancy rates for obese, infertile women following a group treatment program. An open pilot study. *Gen Hosp Psychiatry* 1996;18(3):192-195.
 41. Maggard MA, Yermilov I, Li Z, et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2008;300(19):2286-2296.
 42. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 105: bariatric surgery and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113(6):1405-1413.
 43. Beard JH, Bell RL, Duffy AJ. Reproductive considerations and pregnancy after bariatric surgery: current evidence and recommendations. *Obes Surg* 2008;18(8):1023-1027.
 44. Polotsky AJ, Hailpern SM, Skurnick JH, Lo JC, Sternfeld B, Santoro N. Association of adolescent obesity and lifetime nulliparity—the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fertil Steril* 2010;93(6):2004-2011.
 45. Nejat EJ, Polotsky AJ, Pal L. Predictors of chronic disease at midlife and beyond—the health risks of obesity. *Maturitas* 2010;65(2):106-111.
 46. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L; NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003;138(1):24-32.