

Obezite ve Kadın Üreme Sağlığı

Alpaslan AKYOL^{1, a}

¹ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Obezite dünyadaki en büyük sağlık sorunlarından biridir. Vücut kitle indeksinin obezite sınırları içinde olması kadın üreme sağlığını hem jinekolojik hem de obstetrik açıdan etkilemektedir. Jinekolojik açıdan değerlendirildiğinde obezite menstrüel siklus düzensizlikleri, polikistik over sendromu, infertilite, jinekolojik kanserler, psikolojik sorunlar ve cinsel fonksiyon bozuklukları ile ilişkilidir. Obstetrik açıdan değerlendirilirse obezite abortuslar, konjenital anomaliler, gestasyonel diyabet, makrozomik bebek, ölü doğum, hipertansiyon, venöz tromboemboli, doğum ve cerrahi komplikasyonlarla ilişkilidir.

Anahtar Sözcükler: Obezite, Kısırlık, Jinekolojik Kanserler, Gebelik.

ABSTRACT

Obesity and Reproductive Health of the Women

Obesity is one of the biggest health concerns in the worldwide. Body mass index within the limits of obesity affects reproductive health of the women with both gynaecological and obstetrical problems. When assessed from a gynecological perspective, obesity is associated with menstrual cycle disorders, polycystic over syndrome, infertility, gynecological cancers, psychological problems, and sexual dysfunction. When assessed from obstetric point of view, obesity is associated with abortions, congenital anomalies, gestational diabetes, macrosomic baby, stillbirth, hypertension, venous thromboembolism, delivery and surgical complications.

Keywords: Obesity, Infertility, Gynecological Cancers, Pregnancy.

Obezite, sağlığa zarar verebilecek derecede anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından boy-kilo ölçümü ile hesaplanan vücut kitle indeksine (VKİ) göre 18.5 kg/m²'nin altında ise zayıf, 18.5-24.9 kg/m² arasında ise normal kilolu, 25-29.9 kg/m² arasında ise fazla kilolu, 30 kg/m² den büyük ise de obez olarak sınıflandırılmıştır (1). Dünya çapında aşırı kilolu ve obezite prevalansı yüksektir ve gittikçe artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, dünya çapında 1 ila 3 milyardan fazla yetişkinin aşırı kilolu olduğunu, 600 milyondan fazla da obez olduğunu tahmin etmektedir (2, 3).

Obezite, tip 2 diabetes mellitus, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, solunum bozuklukları, infertilite, bazı kanser türleri, psiko-sosyal problemler ve fonksiyonel sınırlamalar gibi komorbiditelerin riskinin artması ile ilişkilidir. Bu komorbiditelerin riski VKİ arttıkça daha fazla artmaktadır. Obezite ve ilişkili komorbiditelerin tedavisi, sağlık sistemi üzerinde önemli maliyetlere neden olmaktadır. Obezite kadın üreme sağlığı açısından ele alındığında ise hem gebelik öncesi döneme ait jinekolojik sorunlar hem de gebelik oluştuktan sonraki dönemde olan obstetrik sorunlarla

ilişkilidir.

Obezite ile İlişkili Jinekolojik Sorunlar

Obezite ve Menstrüel Siklus Bozuklukları

Puberte, ovulasyon ve üreme fonksiyonu enerji rezervlerine bağlıdır. Sexüel matürasyon, menstrüel siklus değişiklikleri ve fertilité üzerinde kilo, vücut kompozisyonu, yağ dağılımı, diyet ve egzersizin etkileri araştırılmıştır. Puberte obez genç kızlarda normal kilodaki yaşlılarına kıyasla daha erken yaşlarda başlamaktadır. Obezitenin üreme fonksiyonuna etkisinde birçok endokrin mekanizma rol oynamaktadır. Obezite insülin seviyesini arttırarak androjenlerin indirekt artışına sebep olur. Hiperandrojenizm de menstrüel siklusa ovulasyonsuz siklusa ve subfertilitéye yol açar. Oligomenore, amenore, hirsutizm ve hormonal değişikliklerin, obez infertil hastalarda normal VKİ'li infertil hastalara göre daha yaygın olduğu görülmüştür. Hiperinsülinemi ve insülin direnci, obeziteye neden olan altta yatan nedenlerdir. İnsülin, teka hücrelerinde androjen üretimini uyandır (5). Artan cilt altı yağ dokusu oranı GnRh pulsatilitesinde artışla, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerinde ise azalma ile birlik-

^aYazışma Adresi: Alpaslan AKYOL, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tel: 0424 233 3555

Geliş Tarihi/Received: 05.06.2018

e-mail: alpakyo1@yahoo.com

Kabul Tarihi/Accepted: 20.06.2018

tedir. GnRH pulsatilitesindeki artış LH düzeylerindeki artışı ve bu artış ta ovaryen ve sürrenal androjen üretimini tetikler. Bu olaylar da overdeki follüküler atreziyi hızlandırırken hiperandrojenemi ve değişmiş steroidogeneze neden olur. Obezite ile birlikte artan LH, androstenedion, trigliserid, estron, insülin, VLDL ve apolipoprotein-B düzeyleri ve azalan HDL düzeyleri hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksı bozarak anovuluar sıklulara ve oligomenoreye neden olur (6, 7). Obez bir kadında %5 ila 10 oranında bir kilo vermenin bile ovuluar fonksiyonları yeniden başlattığı gösterilmiştir (8).

Obezite ve Polikistik Over Sendromu (PKOS)

Obezite, hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın anormal fonksiyonuna yol açan multipl faktörlerle PKOS gelişimine yol açar. Ayrıca direkt ovaryan etkilerle de PKOS fizyopatolojisinin gelişiminde etkili olabilir.

PKOS patolojisinde rol oynayan hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve artmış insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) hormonları obez hastalarda sıklıkla bulunan hormonal bozukluklardır. IGF-1 overde reseptörleri olan ve overden de salgılanabilen bir hormondur. İnsülin, IGF-1 reseptörlerine bağlanabilir, karaciğerde IGF-1 bağlayıcı globülin sentezini azaltır, böylece IGF-1'i daha etkili hale getirmiş olur. IGF-1'in etkisi ile teka hücrelerinden androjen üretimi artar. İnsülin, karaciğerden SHBG üretimini azaltarak obez kadınlarda serum androjen düzeylerini artırmaktadır (9). PKOS'ta insülin direnci, hiperinsülinizm, bozulmuş glukoz intoleransı ve obezite gibi metabolik bozukluklarla ilişkili bir patoloji olarak klinikte kendini hiperandrojenemi ve infertilite ile gösterir (10). PKOS'lu kadınların kilo kaybı androjen seviyelerini ve insülin direncini azaltır (11). İnsülin direnci ve/veya hiperinsülinemi, hipotalamusu direkt etkileyerek bozulmuş gonadotropin sekresyonu ile de PKOS fizyopatolojisinde rol oynar.

Obezite polikistik over sendromlu kadınların %35-40'ında görülür. Kilolu kadınların %50'si, zayıf kadınların ise %30'u polikistik over sendromuna sahiptir (12). Obez PKOS'lu hastalarda menstrual bozukluklar, anovulasyon ve infertilite obez olmayan PKOS hastalarına göre daha yaygındır (13).

Obezite ve İnfertilite

Obezite infertilite ilişkisinde hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi follükülogenez üzerine olumsuz etkiler yaparken, artmış yağ dokusu adipokinler, C-reaktif protein ve interlökin-6 gibi inflamatuvar faktörlerin artışıma neden olur. İnflamatuvar faktörlerdeki artış da embriyonun uterin kaviteye implantasyonunu bozar ve erken embriyonik gelişmeyi baskılar (14). Ayrıca obez hastalarda yardımcı üreme tekniklerinin başarısı daha az iken, ovulasyon indüksiyonunda kullanılan tedavi ajanlarına karşı da bir direnç vardır. Obez kadınlarda

yardımcı üreme tekniklerinde kullanılan gonadotropin dozları, siklus iptal oranları, stimülasyon süresi ve tedavi maliyetlerinde artış saptanmıştır (15). Ulusal bir kayıt sistemi verileri ile 45 163 embriyo transfer siklusunun incelendiği daha geniş kapsamlı bir çalışmada ise VKİ arttıkça yardımcı üreme teknikleri kullanılarak yapılan tedavilerin başarısında düşme olduğu saptanmıştır (16).

Obezite ve Jinekolojik Kanseler

Obezitenin, endometrium başta olmak üzere, over, meme ve gastrointestinal kanseler ile birliktelik gösterdiği çalışmalarda gösterilmiştir (17). VKİ de her 10 kg/m²'lik artış endometrium kanser riskini 2,59 kat artırmaktadır (18). Bir meta analizde ise VKİ'nin 30-35 arasında olmasının endometrium kanser riskini 2,6 kat artırdığı, VKİ > 35 kg/m² olduğunda ise riskin 4,7 kat arttığı belirtilmektedir (19). Obezite ile artan yağ dokuda androjenler estron ve estradiole çevrilir. Yağ dokuda aromataz enzim aktivasyonu da artar. Artan estrojenler ise endometrium için proliferatif, hiperplazik ve nihayetinde de endometrium kanserine giden patolojik olayları tetikler.

Genel kanıtlar, obezite ile over kanseri riski arasında zayıf bir ilişki olduğunu ve prospektif çalışmalarla karşılaştırıldığında popülasyon temelli vaka kontrol çalışmalarında daha güçlü ilişkilerin gözlemlendiğini göstermektedir. Over kanserlerinden düşük dereceli seröz ve invazif müsinöz tümörler gibi alt tiplerin VKİ ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (20).

Estrojen artışı ile ilişkili olarak obez hastalarda özellikle postmenopozal meme kanseri riskinde 1,13 (%95CI; 1,05–1,22) kat artış vardır (21).

Obezite ve Psikolojik Sorunlar

Obez bireyler yaşamlarının birçok alanında sosyal dışlanma ve ayrımcılıkla karşı karşıyadır (22). Fiziksel görünüm ve kilosuyla ilgili sık sık alay, takılma ve şakalara maruz kalmaktadır. Sonuç olarak, obez insanların, özellikle de çocukların ve ergenlerin, fiziksel sağlık kadar psikolojik sağlık açısından da sorunlar yaşayacağı açıktır. Obezitede en ciddi bozulan psikolojik iyilik hali komponentleri vücut imajı, kendine saygı ve duygusal iyilik halidir. Bu bozukluklar nedeniyle obez bireyler hayatlarının birçok alanında sosyal dışlanma ve ayrımcılıkla karşı karşıya kalabilmektedir. Araştırmalar depresyonun obezite için bir risk faktörü olduğunu öne sürmektedir (23). Bununla birlikte, bu ilişkinin gücünün depresif bozukluk alt tipleri arasında farklılık gösterip göstermediği hakkında çok az şey bilinmektedir. Popülasyon bazlı araştırmalar az sayıda obez çocuğun depresyonda ya da düşük benlik saygısına sahip olduğunu göstermektedir. Bu araştırmalarda obezite ve esenlik arasındaki ilişkinin bir takım önemli mediatörleri ortaya çıkmıştır; kadınlar, Kafkasyalılar ve adolesanlar özellikle risk altındadır (24).

Obezite ve Cinsel Yaşam

Obez kadınlar olumsuz beden imgesi, kişilerarası ilişkilerde zorluk, düşük kendilik saygısı gibi problemler yaşarlar. Metabolik sendromlu kadınlarda daha fazla cinsel işlev bozukluğu problemi olduğu sonucuna varılmıştır (25). Başka bir çalışmada ise kadınlarda VKİ arttıkça; uyarılma, kayganlık ve orgazm azalırken, cinsel istekte bir değişiklik olmadığı bulunmuştur (26). Cinsel yaşam kalitesini araştıran bir çalışmada ise VKİ arttıkça cinsel yaşam kalitesinin (CYK) o oranda bozulduğu ve obez kadınlardaki CYK'nın obez erkeklerle göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (27).

Obezite ile İlişkili Obstetrik Sorunlar

Obezitenin gebelikten önce ve gebelik sırasında anne ve bebekle ilgili gestasyonel diyabet, makrozomik fetus, gebeliğin hipertansif hastalıkları, operatif doğum ve artmış sezaryen oranı, preterm doğum, konjenital anomaliler, daha düşük anne sütüne başlama ve sürdürme oranı, obez anneden doğen bebeklerin sonraki yaşamlarında da daha yüksek oranda obesite ve kardiyometabolik morbidite gibi birçok obstetrik problemlerle birlikte gösterdiği çalışmalarda bulunmuştur (28). Yüzeleli çalışmayı kapsayan bir metaanaliz sonucunda ise antenatal depresyon, total ve acil sezaryen sayısının, preeklampsi, fetal makrozomi ve doğumda düşük APGAR skoru riskinin obezite ile ilişkili olduğunu gösteren güçlü kanıtlar bulunmuştur (29). Bu metaanalizde kilo vermenin obstetrik sonuçlar üzerine etkisi değerlendirilmiş; sezaryen ve preeklampsi oranlarının azaldığı, fetal makrozomi üzerine herhangi bir etkinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

VKİ'nin >30 ve <25 kg/m² olduğu olguları karşılaştıran çalışmada antenatal depresyon için rölatif risk (RR) oranı 1.48 (1.32-1.66) olarak bulunmuşken, acil sezaryen için RR 1.51 (1.21-1.89) olarak bulunmuştur. Total (RR 2.00 (1.87-2.15)) ve acil (RR=1.63(1.40-1.89) sezaryen oranlarının arttığı saptanmıştır. Yine preeklampsi oranı VKİ'nin 25-30 arasında olduğunda 1.7 kat, VKİ> 35 kg/m² olduğunda 4.3 kat arttığı bulunmuştur. Obstetrik fetal komplikasyon olarak VKİ 30-40 arasında iken 1.APGAR skorunun 7'nin altında olması 1.27 (1.22-1.32) kat artmış, VKİ> 40 kg/m² iken bu risk 1.63 (1.53-1.74) kat artmış olarak bulunmuştur. Fetal komplikasyon olarak makrozomik bebek (>4000 gr) doğurma oranı da yaklaşık 2 kat artmıştır (29).

Fetal ve Obstetrik Komplikasyonlar

Abortuslar ve Konjenital Malformasyonlar

Obezite abortus ilişkisini araştıran altı çalışmanın değerlendirildiği 28 538 kadından oluşan bir meta analizde 3 800 obez hastada % 13,6 düşük oranı saptanırken, 17 146 normal VKİ'ne sahip kadında düşük oranı %10,7 bulunmuştur. Obez hastalardaki bu daha yüksek düşük oranı istatistiksel olarak anlamlı idi (OR: 1,31; %95 güven aralığı [CI], 1,18 ila 1,46). Tekrarlayan erken düşük oranı da obezlerde normal VKİ'li kadımlara göre daha yüksekti (%0,4'e karşılık %0,1; OR: 3,51;

%95 CI, 1,03 ila 12,01). Retrospektif çalışmalar, obezitenin spontan gebe kalan kadınlarda daha yüksek bir düşük oranı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (30). Obez kadınlarda artmış cilt altı kalınlığından dolayı ultrasonografide görüntü kalitesi düşük olur, dolayısıyla fetal değerlendirme sıklıkla suboptimaldir. Serum biyokimyasında, alfa-fetoprotein, nöral tüp defektlerinin erken tanı oranını arttırmak için yararlı olabilir. Obez gebeliklerde merkezi sinir sistemi, kardiyak ve gastrointestinal anomaliler genel olarak artmıştır. Obezite ve konjenital malformasyonlar arasındaki ilişkiyi araştıran bir metaanalizde, VKİ'nin 30 kg/m²'den büyük olduğu kadınlarda spina bifidada 2,10 kat, kardiyak defektlerde 1,4 kat, anorektal atrezide 1,46 kat, diyafragmatik hernide 1,42 kat, omfaloselde 1,63 kat artış olduğu ortaya çıkmıştır (31). Obezite ve konjenital anomaliler arasında gözlenen ilişkideki mekanizma bilinmemektedir, ancak birkaç olası açıklama ileri sürülmüştür. Artmış serum insülini, trigliseritler, ürik asit ve endojen östrojenlerin yanı sıra insülin direncinin artması, kronik hipoksi ve hiperkapninin olası mekanizmalar olduğu öne sürülmüştür.

Gestasyonel Diyabet ve Makrozomi

İlk defa gebelikte tanı alan glukoz intoleransı olarak adlandırılan gestasyonel diyabette (GDM) glikoz intoleransı normal olarak gebeliği takiben düzelerken, gebelikten sonraki yaşamda yüksek oranda tip II diabetes mellitus (Tip2 DM) riski olduğunu öngörmektedir. Bu nedenle GDM Tip2 DM'un erken bir habercisi olarak ta düşünülmektedir. GDM ile komplike gebeliklerde 15 yıl içinde zayıf kadınlarda %30, obez kadınlarda %70 tip2 DM geliştiği görülmüştür (32). VKİ'nin 30 kg/m² üzerinde olduğu kadınlarda normal VKİ olan kadınlara göre GDM gelişme riski 3,6 kat artmıştır (33). Popülasyon bazlı 16 102 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, GDM insidansının kontrol grubunda %2,3 iken, obez grupta %6,3'e (OR 2.6) ve morbid obez grupta %9,5'e (OR 4.0) yükseldiği bulunmuştur (34). Maternal obezitenin ve hamilelik sırasında aşırı kilo alımının makrozomik bebek ile ilişkili olduğunu birçok çalışma göstermiştir (35). Gebelerin normal, kilolu ve obez olarak ayrıldığı 258 kadını kapsayan prospektif bir çalışmada obez gebe grubunda daha fazla gebelik diyabeti, makrozomik bebek, daha yüksek torasik çevre (33,6±2,0cm) ve karın çevresi (31,6±2,3cm) bulunmuştur. Obezitenin hipertansiyon gelişme riskini (OR= 7,0; 3,1-15,9), hiperglisemik rahatsızlıkları (OR= 5,5; 2,9-10,6) ve HbA1c ≥% 6.5 (OR= 3,7; 1,2-11,1) olması durumunu artırdığı görülmüştür. Yine obez anneden doğan bebeklerin daha uzun süre hastanede kaldığı da (3,9±3,9gün) (p= 0.005) bulgular arasında yer almaktadır (36).

Ölü Doğum

Çalışmalar obezitenin antepartum ölü doğum riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Popülasyona dayalı prospektif bir kohort çalışmasında (n=

3 480), morbid obez kadınlar normal VKİ'leri olan kadınlarla karşılaştırıldığında antepartum ölü doğumda üç kat artış bulundu (35). Popülasyona dayalı büyük bir kohort çalışmasında (n= 167 750), gebelik öncesi VKİ arttıkça geç fetal ölüm riski tutarlı bir şekilde artmıştır (37).

Nullipar kadınlar arasında, geç fetal ölüm riski zayıf kadınlarla kıyaslandığında normal VKİ olan kadınlarda 2 kat fazla, kilolu kadınlarda 3 kat fazla, obez kadınlarda 4 kat fazla çıkmıştır. Multipar kadınlarda ise, sadece obez kadın grubunda geç fetal ölüm riski önemli ölçüde artmıştır. Erken neonatal ölüm incelendiğinde, yüksek VKİ olan nullipar kadınlarda risk iki kat artmış bulunmuştur, ancak bu durum multipar kadınlarda gözlenmemiştir.

Obez kadınlarda intrauterin fetal ölümün fizyopatolojisinde endojen kaynaklı hiperinsülinemi, hızlı fetal büyüme kombinasyonuna kısıtlı plasenta fonksiyonu eklenince fetusta ciddi hipoksi ve ölüm oluşabileceği ileri sürülmektedir.

Hipertansiyon

Hipertansiyon insidansının en az %75'inin obezite ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle obezite ile ilişkili hipertansiyon gelişimini azaltmak için obezite ile etkili şekilde mücadele etmek aynı zamanda yüksek tansiyon ile de etkili bir şekilde mücadele etmek anlamına gelecektir. Obez olan gebe kadınların normal kilolu veya zayıf gebe kadınlardan 3-10 kat daha fazla pregestasyonel hipertansiyon ve diyabet oranlarına sahip olduğu bilinmektedir (33).

Genel olarak, literatür, obez gebelerin preeklampsi insidansının %14-25 ve gestasyonel diyabet insidansının %6-14 olduğunu göstermektedir. Obez kadınların, normal kilolu kadınlara kıyasla, dört kat artan preeklampsi gelişme riski taşıdıkları gösterilmiştir (38). Obezite, preeklampsi gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür ve VKİ arttıkça preeklampsi gelişme riski artmaktadır (39).

Tromboemboli

Obezite kalp damar sisteminde koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, inme ve venöz tromboembolizm ile ilişkili olarak birçok patolojide rol oynar. Gebelik döneminden bağımsız olarak kilolu ve obez olmak rekürren tromboemboli riskini artırmaktadır. Normal kilolu hastalar için rekürren tromboemboli riski %9.3 (%95 CI: 6.0-12.7), kilolu ve obez hastalar için sırasıyla %16.7 (11.0-22.3) ve %17.5 (13.0-22.0) olarak hesaplanmıştır (40). Gebelik döneminde ise gebelik haftası dönemlerine göre tromboemboli riski değişmektedir. Obez kadınlarda gebeliğin erken döneminde tromboemboli riski 2.7 kat (%95 CI: 1.5-4.9), gebeliğin tamamında risk 9.7 kat (3.1-30.8) ve puerperiumda risk 2.8 kat (0.8-9.8) artmış olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada antenatal VTE için risk BMI \geq 25 mobilize kadın için 1.8 (1.3-2.4) kat, BMI \geq 25 immobilize kadın için 62.3 (11.5-337.6) kat artış olarak hesaplanmıştır (41).

Doğum ve Cerrahi Komplikasyonlar

Çalışmalar obez kadınların daha yüksek oranda doğum induksiyonuna ihtiyaç duyduğunu (%25,5, VKİ 20-30 kg/m²; %36, VKİ > 30 kg/m²; OR 1,6, %95 CI 1,3-1,9) ve daha yüksek oranda başarısız induksiyona (artan VKİ ile birlikte %7,9'a karşı %14,6) gidiş olduğunu göstermiştir. Nullipar obez kadınlarda ise daha yüksek sezaryen oranları (kontrol grubunda %20,7, obez grupta %33,8 ve morbid obez grupta %47,4; p > 0.01) bulunmuştur (34, 42, 43).

Aşırı kilolu gebelerde daha yüksek oranda operatif vaginal doğum, (normal VKİ %8,4'e karşı kilolu gebelerde %11,3 ve obez gebelerde %17,3; p < 0.001), omuz distosisi (normal VKİ'li gebelerde 1 iken, kilolu gebelerde 1,8 ve obez gebelerde 1,9 p < 0.021) ve üçüncü / dördüncü derece laserasyonlar (normal VKİ'li gebelerde %26,3'e karşı kilolu gebelerde %27,5 ve obez gebelerde %30,8; p < 0.001) gibi obstetrik komplikasyonlar olduğu görülmüştür (43). Obez gebelerin puerperium döneminde endometrit, postpartum hemoraji, uzamış yatış ve yara enfeksiyonları daha sık görülür (33).

KAYNAKLAR

1. WHO Obesity and overweight. Fact sheet No:311, World Health Organization, Geneva (2015) World Health Organization. Obesity and overweight. Facts about overweight and obesity [monograph on the Internet]. Fact sheet No. 311. Geneva, 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>.
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 *Lancet* 2014; 384: 766-81.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016; 387: 1377-96.
4. Sadia S, Waqar F, Akhtar T, et al. Characteristics of infertile patients with ovulatory dysfunction and their relation to body mass index *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009; 21: 12-6.
5. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Hendricks KL, et al. Alterations in mitogen-activated protein kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 379-90.
6. Parihar M. Obesity and infertility. *Reviews in Gynecological Practice* 2003; 3: 120-6.
7. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 482-7.
8. Balen AH, Anderson RA; Policy & Practice Committee of the BFS. Impact of obesity on female reproductive health: British Fertility Society, Policy and Practice Guidelines. *Hum Fertil (Camb)* 2007; 10: 195-206.
9. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. New perspectives in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 1996; 7: 267-71.
10. Cirk DA, Dilbaz B. What do we know about metabolic syndrome in adolescents with PCOS? *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014; 15: 49-55.
11. Morgante G, Massaro MG, Di Sabatino A, et al. Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol* 2018; 34: 4-9.
12. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 671-83.
13. Al-Azemi M, Omu FE, Omu AE. The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 205-10.
14. Gosman GG, Katcher HI, Legro RS. Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 585-601.
15. Kumbak B, Oral E, Bukulmez O. Female obesity and assisted reproductive technologies. *Semin Reprod Med* 2012; 30: 507-16.
16. Luke B, Brown MB, Stern JE, Missmer SA, et al. SART Writing Group. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Hum Reprod* 2011; 26: 245-52.
17. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, et al. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 789174. Doi:10.1155/2012/789174.
18. Reeves GK, Pirie K, Beral V, et al. Million Women Study Collaboration. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study *BMJ* 2007; 335: 1134-45.
19. Shaw E, Farris M, McNeil J, et al. Obesity and endometrial cancer. *Recent Results Cancer Res* 2016; 208: 107-36.
20. Tworoger SS, Huang T. Obesity and ovarian cancer. *Recent Results Cancer Res* 2016; 208: 155-76.
21. Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; 25: 9: 88.
22. Puhl RM, Brownell KD. Confronting and coping with weight stigma: an investigation of overweight and obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 1802-15.
23. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 220-9.
24. Wardle J, Cooke L. The impact of obesity on psychological well-being. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 421-40.
25. Rowland DL, McNabney SM, Mann AR. Sexual function, obesity, and weight loss in men and women. *Sex Med Rev* 2017; 5: 323-38.
26. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, et al. Association of body weight with sexual function in women. *Int J Impot Res* 2007; 19: 353-7.
27. Kolotkin RL, Binks M, Crosby RD, et al. Obesity and sexual quality of life. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 472-9.

28. Marchi J, Berg M, Dencker A, et al. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev* 2015; 16: 621-38.
29. Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, et al. Obesity and gynaecological and obstetric conditions: umbrella review of the literature. *BMJ* 2017; 26: 359- 51.
30. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 507-13.
31. Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, et al. National Birth Defects Prevention Study. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 745-50.
32. O'Sullivan JB. Subsequent morbidity among gestational diabetic women. In: Sutherland HW, Stowers JM, editors. *Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn*. Edingburgh, UK: Churchill Livingstone 1984: 174-80.
33. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1175-82.
34. Weiss JL, Malone FD, Emig D, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1091-7.
35. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 219-24.
36. Vernini JM, Moreli JB, Magalhaes CG, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnancies complicated by overweight and obesity. *Reprod Health* 2016; 27: 13-100.
37. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, et al. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998; 338: 147-52.
38. Knight M, Kurinczuk JJ, Spark P, et al. UK Obstetric Surveillance System. Extreme obesity in pregnancy in the United Kingdom. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 989-97.
39. Bodnar LM, Catov JM, Klebanoff MA, Ness RB, Roberts JM. Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy. *Epidemiology* 2007; 18: 234-9.
40. Eichinger, S, Hron G Bialonczyk et al. Overweight, obesity and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1678- 83.
41. Larsen T.B, Sorensen H.T, Gislum M, et al. Maternal smoking, obesity and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb Res* 2007; 120:505-9.
42. Usha Kiran TS, Hemmadi S, Bethel J et al. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index. *BJOG* 2005; 112:768-72.
43. Kabiru W, Raynor BD. Obstetric outcomes associated with increase in BMI category during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 928-32.