

Position Statement GIMBE  
**Obesità e fertilità**

Gennaio 2023

**Fondazione GIMBE**

Via Amendola, 2 - 40121 Bologna  
Tel. 051 5883920 - Fax 051 3372195  
info@gimbe.org - www.gimbe.org  
C.F. e P.IVA 03043421209

## **AUTORI**

Antonio Simone Laganà, Marco Chianelli, Veronica Corsetti, Stefania Iaccarino, Stefano Bernardi, Davide Brancato, Olga Eugenia Disoteo, Diego Foschi, Annalisa Liprino, Maria Giulia Minasi, Giovanna Muscogiuri, Rossella Nappi, Maria Giuseppina Picconeri, Marco Rossato, Gabriella Zito, Antonino Cartabellotta.

Le affiliazioni degli autori sono elencate nell'Appendice 1.

## **CITAZIONE**

Laganà AS, Chianelli M, Corsetti V, Iaccarino S, et al. Position Statement GIMBE: obesità e fertilità. Fondazione GIMBE: Bologna, gennaio 2023. Disponibile a: [www.gimbe.org/obesita-fertilita](http://www.gimbe.org/obesita-fertilita). Ultimo accesso: giorno mese anno.

## **FONTI DI FINANZIAMENTO**

La presente pubblicazione è stata realizzata grazie ad un grant non condizionante di Novo Nordisk SpA.

## **DISCLAIMER**

La Fondazione GIMBE declina ogni responsabilità per danni nei confronti di terzi derivanti da un utilizzo autonomo e/o improprio dei dati e delle informazioni contenuti nel presente report.

© Fondazione GIMBE, gennaio 2023.

Questo è un documento open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

## Indice

1. Background.....	2
2. Metodi.....	3
3. Definizione di obesità.....	4
4. Disfunzioni dell'ovulazione .....	5
5. Alterata responsività ovarica e qualità degli ovociti durante i trattamenti per l'infertilità .....	6
6. Funzionalità endometriale.....	8
7. Tassi di abortività.....	8
8. Ambiente materno-fetale .....	9
9. Obesità e riproduzione maschile.....	12
10. Gestione.....	14
10.1. Trattamento farmacologico .....	14
10.2. Trattamento chirurgico.....	16
11. Studi clinici sugli interventi per la perdita di peso ed esiti sulla fertilità .....	19
12. Soglie di BMI e trattamenti per infertilità.....	22
13. Raccomandazioni.....	25
Appendice 1. Affiliazioni degli autori .....	27
Bibliografia.....	28

## 1. Background

Negli ultimi quarant'anni l'obesità, definita da un indice di massa corporea – *body mass index* (BMI) –  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> nelle nazioni occidentali) è diventata un'epidemia globale che colpisce circa 603,7 milioni di adulti, ovvero il 12% della popolazione adulta nel mondo<sup>1</sup>. Nel 1980, nella popolazione adulta degli USA il 19% delle donne e il 13% degli uomini erano affetti da obesità<sup>2</sup>. Nel 2017-2018, negli USA il 42% delle donne e il 43% degli uomini erano affetti da obesità. Il 51% delle donne americane in gravidanza sono in sovrappeso o affette da obesità al momento del concepimento<sup>3</sup>. Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), attualmente in Europa il 59% degli adulti e quasi 1 bambino su 3 (29% dei maschi e 27% delle femmine) sono in sovrappeso o affetti da obesità, ormai considerata una vera e propria malattia. Sovrappeso e obesità sono infatti tra le principali cause di morte e disabilità nella Regione europea dell'OMS e stime recenti suggeriscono che causano più di 1,2 milioni di decessi all'anno, corrispondenti a oltre il 13% della mortalità totale. L'incidenza dell'obesità negli adulti è più alta che in qualsiasi altra Regione dell'OMS, fatta eccezione per le Americhe. Inoltre, la pandemia di SARS-CoV-2 ha verosimilmente contribuito a peggiorare la situazione. I dati preliminari suggeriscono infatti che in questo periodo le persone hanno avuto una maggiore esposizione ai fattori di rischio dell'obesità, compreso uno stile di vita più sedentario e un aumentato consumo di cibi malsani<sup>4,5</sup>

I bambini italiani in sovrappeso risultano essere il 20,4% e gli obesi il 9,4% (valori soglia dell'*International Obesity Task Force*, IOTF); i maschi hanno valori di obesità leggermente superiori alle femmine (9,9% vs 8,8%)<sup>6</sup>. Nella popolazione adulta, 4 persone su 10 sono in eccesso ponderale: 3 in sovrappeso (con BMI compreso fra 25 e 29,9) e 1 obeso (BMI  $\geq 30$ )<sup>7</sup>.

Secondo il *Global Burden of Disease 2015 Obesity Collaborators* l'obesità (BMI  $>30$ ) e le complicanze associate provocano 4.000.000 di decessi in tutto il mondo ogni anno, rappresentando il 7,1% della mortalità per tutte le cause<sup>8,9</sup>. Negli USA, i costi sanitari delle patologie correlate all'obesità sfiorano i 150 miliardi di dollari, escludendo il costo della morbilità materna e degli esiti avversi perinatali<sup>10</sup>. Uno studio svedese ha evidenziato che l'obesità è costata 2,7 miliardi di euro nel 2016, ovvero 377 euro per abitante di età  $\geq 25$  anni<sup>11</sup>. Uno studio danese ha messo in luce come le persone con obesità abbiano avuto costi sanitari annuali diretti doppi (€ 5.934) rispetto alla popolazione sana (€ 2.788), e costi sanitari indiretti significativamente più alti. Inoltre, i costi sanitari totali nel caso di obesità e comorbilità era 91,7%-342,8% più alta rispetto all'obesità non complicata<sup>12</sup>.

In Italia, nel 2015 la prevalenza dell'obesità era pari al 9,8% e il numero delle persone in sovrappeso si attestava al 35,3%, con una frequenza maggiore al sud, nei soggetti di sesso maschile (10,8% vs 9% nelle donne) e un maggiore impegno nelle classi di età  $>65$  anni. Secondo i dati OCSE 2019, l'obesità in Italia assorbe il 9% della spesa sanitaria e riduce il PIL del 2,8%<sup>13</sup>. Uno studio<sup>14</sup> ha indicato che i costi totali attribuibili all'obesità in Italia ammontavano a € 13,34 miliardi nel 2020 (intervallo di confidenza al 95%: da € 8,99 a 17,80 miliardi). I costi diretti sono stati 7,89 miliardi di euro, con le malattie cardiovascolari che hanno il maggiore impatto sui costi (6,66 miliardi di euro), seguite da diabete (0,65 miliardi di euro), neoplasie (0,33 miliardi di euro) e chirurgia bariatrica (0,24 miliardi di euro). I costi indiretti ammontano a 5,45 miliardi di euro.

L'obesità ha effetti negativi anche sul sistema riproduttivo, avendo un impatto sull'ovulazione e di conseguenza sui cicli mestruali, i tassi di fertilità e fecondità naturali, i tassi di successo dei trattamenti per l'infertilità, la loro sicurezza e gli esiti ostetrici. La possibilità di fornire un'assistenza ottimale alle donne con obesità può essere compromessa in tutte le fasi dalla diagnosi al trattamento. A seguito della maggiore rappresentazione del grasso viscerale, l'esame ecografico pelvico perde risoluzione e il

prelievo ovocitario risulta associato ad un incremento dell'incidenza di complicanze. Gli specialisti in medicina della riproduzione si trovano, quindi, a dover affrontare la sfida del trattamento dell'infertilità nel contesto sempre più comune dell'obesità. Inoltre, le precedenti ipotesi secondo cui gli interventi per la perdita di peso migliorano i risultati riproduttivi sono state messe in discussione dai risultati di diversi studi recentemente pubblicati<sup>15,16,17,18</sup>, sebbene le evidenze in letteratura non permettano di trarre una conclusione definitiva.

Il presente documento riporta gli effetti negativi dell'obesità sulla riproduzione umana, valuta i benefici terapeutici legati al cambiamento dello stile di vita, alla terapia farmacologica e alla chirurgia bariatrica, affronta i problemi sicurezza e delle soglie di trattamento correlati al BMI.

## 2. Metodi

Il presente documento è stato elaborato utilizzando la metodologia di adattamento di linee guida (LG) internazionali, elaborata dalla Fondazione GIMBE.

- **Ricerca sistematica LG:** è stata effettuata una ricerca bibliografica di LG esistenti utilizzando un set standardizzato di banche dati
  - Banche dati generaliste: Medline, EMBASE
  - Banche dati di LG internazionali:
    - CMA - Canadian Medical Association Infobase, Canada
    - NICE - National Institute for Health and Care Excellence, Regno Unito
    - NCGC - National Clinical Guideline Center, Regno Unito
    - SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Regno Unito
    - CPGP - Clinical Practice Guidelines Portal, Australia
    - NZGG - New Zealand Guidelines Group, Nuova Zelanda
    - SNLG - Sistema Nazionale Linee Guida, Italia

Per ciascuna banca dati è stata utilizzata una strategia di ricerca a massima sensibilità, limitando la ricerca bibliografica agli anni 2019-2022.

- **Selezione del documento di riferimento:** considerato che non è stata reperita alcuna LG, è stato selezionato il documento di consenso pubblicato dall'*American Society of Reproductive Medicine* nel novembre 2021<sup>19</sup>.
- **Traduzione del documento:** il documento è stato tradotto da uno specialista di settore e rivisto da un esperto di metodologia.
- **Costituzione del gruppo di lavoro multidisciplinare:** è stato costituito un gruppo di lavoro multidisciplinare (GLM) rappresentativo delle principali specialità che gestiscono la problematica clinica oggetto del presente report (appendice 1). Il GLM includeva 11 medici (5 specialisti in ostetricia e ginecologia, 5 specialisti in endocrinologia di cui 2 esperti in obesità, 1 specialista in chirurgia con esperienza in chirurgia bariatrica), 2 biologi esperti di nutrizione, 1 psicologo psicoterapeuta. Il lavoro di coordinamento è stato svolto da due componenti della Fondazione GIMBE esperti di metodologia di elaborazione di LG, di cui uno specialista in ostetricia e ginecologia.
- **Adattamento del documento:** tre sottogruppi di lavoro hanno analizzato la traduzione del documento originale al fine di identificare carenze, ridondanze e criticità nell'applicazione nel SSN, oltre che di suggerire modifiche e integrazioni. Commenti e suggerimenti dei tre gruppi sono stati successivamente integrati nel documento originale, previa condivisione nel corso di un meeting in plenaria.

- **Aggiornamento:** al fine di identificare le nuove evidenze emerse dopo la pubblicazione del documento originale è stata effettuata una ricerca bibliografica sulla banca dati PubMed utilizzando una strategia ad elevata sensibilità, limitata a revisioni sistematiche e trial controllati randomizzati pubblicati negli anni 2020-2022. I risultati della ricerca bibliografica sono stati valutati indipendentemente da due osservatori e, dopo l'esclusione degli studi che riportavano outcome non di interesse (es. pediatrici/neonatali, ostetrici), sono state selezionate tre revisioni sistematiche<sup>20,21,22</sup> e tre trial controllati randomizzati<sup>23,24,25</sup>. Il GLM ha analizzato gli studi pertinenti che sono stati integrati nella versione finale del documento, anche se non modificano di fatto le indicazioni/raccomandazioni del documento originale.

### 3. Definizione di obesità

L'obesità è una malattia cronica caratterizzata da un eccesso di tessuto adiposo, che può aumentare il rischio di una serie di comorbidità tra cui diabete mellito di tipo 2, dislipidemia, ipertensione, malattia coronarica, colelitiasi, carcinoma mammario in post-menopausa, carcinoma dell'endometrio, ictus, osteoartrite, depressione, bassa autostima e infertilità<sup>26,27,28,29,30,31,32,33</sup>.

La composizione corporea può essere determinata con diverse metodiche (la più utilizzata è l'impedenziometria), ma negli studi epidemiologici l'eccesso di tessuto adiposo è stimato sulla base del BMI, calcolato come rapporto fra il peso corporeo (in Kg) e l'altezza (in m) elevata alla seconda potenza<sup>34</sup>. Numerose commissioni di esperti hanno stabilito classificazioni del BMI mirate ad identificare individui a rischio di sviluppare patologie correlate all'obesità e che possono trarre beneficio dagli interventi di perdita di peso. La Tabella 1 riporta il sistema di classificazione dell'OMS, comunemente utilizzato per i soggetti caucasici<sup>35</sup>.

Classificazione	BMI	Rischio di comorbidità
Sottopeso	<18,5	Basso (ma aumenta il rischio di altri problemi clinici)
Normopeso	18,5–24,9	Medio
Sovrappeso	≥25	
Pre-obesità	25–29,9	Aumentato
Obesità	≥30	
Obesità classe 1	30–34,9	Moderato
Obesità classe 2	35,0–39,9	Alto
Obesità classe 3	≥40	Molto alto
Super obesità	>50	Molto alto
BMI= indice di massa corporea; OMS= Organizzazione Mondiale della Sanità		

**Tabella 1. Classificazione dell'obesità secondo l'OMS (adattato da<sup>19</sup>)**

Un BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  viene spesso utilizzato per definire l'obesità a livello di popolazione, poiché rappresenta un ragionevole limite nel bilanciare sensibilità e specificità nell'identificare gli individui a rischio di sviluppare patologie correlate all'obesità<sup>36</sup>. In particolare, sono stati raccomandati diversi cut-off per il BMI per popolazioni specifiche sulla base della prevalenza locale di patologie correlate

all'adiposità, e associazioni popolazione-specifiche tra BMI, percentuale di grasso corporeo e rischi per la salute<sup>37</sup>.

I cut-off del BMI sono facilmente utilizzabili come strumenti di screening clinico, ma non tengono conto delle differenze individuali della corporatura e della massa corporea magra. Inoltre, non aiutano a determinare il rischio di sviluppare patologie correlate al grasso corporeo per gli individui che sono classificati con BMI normale, né differenziano in base al modello di distribuzione del grasso (es. distribuzione del grasso androide o ginoide), con obesità viscerale associata a un maggiore rischio metabolico. L'aumento di peso degli adulti è un parametro facilmente interpretabile e specifico per predire le complicanze e gli end points come la mortalità<sup>38</sup>, e configura il rischio legato all'eccesso di grasso corporeo negli individui con un BMI normale<sup>39,40,41,42,43</sup>. Questo valore può essere particolarmente significativo per gli individui in età riproduttiva perché la maggior parte del grasso corporeo si accumula dopo i 19 anni nelle donne e dopo i 20 anni negli uomini. L'aumento di peso degli adulti è un importante fattore di rischio per patologie croniche e ridotta fertilità<sup>44</sup>. L'obesità può compromettere la riproduzione sia nelle donne che negli uomini, portando all'infertilità delle coppie che cercano di concepire, oltre a complicanze durante la gravidanza<sup>45,46,47</sup>.

#### 4. Disfunzioni dell'ovulazione

Il chirurgo-ostetrico francese Paré, già nel 1633, descrisse donne con aumento di peso, amenorrea e iperandrogenismo<sup>48</sup>. Circa tre secoli dopo, Stein e Leventhal<sup>49</sup>, nel loro lavoro che definiva la sindrome che porta i loro nomi, descrissero 3 donne con obesità su 7 pazienti con amenorrea-oligomenorrea. Il primo studio sistematico per valutare la relazione tra obesità e disturbi mestruali ha documentato una prevalenza dell'obesità del 48% in 60 donne in amenorrea rispetto a una prevalenza del 13% in un gruppo di controllo senza disturbi del ciclo mestruale<sup>50</sup>. La maggior parte degli studi riporta una prevalenza di irregolarità del ciclo mestruale nelle donne con obesità del 30%–36%<sup>51,52,53,54</sup> (< 10%<sup>55</sup>; >50%<sup>56,57</sup>). In uno studio caso-controllo su 597 donne con infertilità anovulatoria primaria rispetto a 1.695 primipare, il rischio relativo grezzo e aggiustato (per età ed esercizio) di infertilità anovulatoria primaria era 3,1 (IC 95%, 2,2–4,4) e 2,4 (IC 95%, 1,7–3,3) in presenza di BMI 27 kg/m<sup>2</sup><sup>58</sup>. La prevalenza di amenorrea o oligomenorrea aumenta con l'aumentare del grado di sovrappeso o obesità nell'età adulta<sup>59,60</sup> e nell'adolescenza<sup>61</sup>. L'obesità infantile all'età di 7 anni è un fattore predittivo indipendente di problematiche mestruali all'età di 33 anni<sup>62</sup>.

La disfunzione ovulatoria è più comune nelle donne con obesità<sup>63,64,65</sup>. In molti casi questa disfunzione è probabilmente attribuita erroneamente solo alla presenza di sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). I dati dello studio *Nurses' Health Study* mostrano che, all'aumentare del BMI, aumenta il rischio di infertilità anovulatoria<sup>66</sup>. Inoltre, un BMI >30 all'età di 18 anni è predittivo del rischio di sviluppare infertilità anovulatoria, con e senza associata diagnosi di PCOS (rischio relativo [RR], 1,0 e BMI 20,0–21,9 kg/m<sup>2</sup>; 1,3 e BMI 24–25,9 kg/m<sup>2</sup>; 1,7 e BMI, 26–27,9 kg/m<sup>2</sup>; 2,4 e BMI, 28–29,9 kg/m<sup>2</sup>; 2,7 e BMI 30–31,9 kg/m<sup>2</sup>; e 2,7 e BMI >32 kg/m<sup>2</sup>). La distribuzione del grasso corporeo è importante anche perché le donne anovulatorie hanno una circonferenza vita maggiore e più tessuto adiposo viscerale rispetto a donne con cicli mestruali ovulatori e BMI simile<sup>67</sup>. Un altro studio ha supportato questa conclusione dimostrando che il tessuto adiposo viscerale era maggiormente predittivo di disfunzione ovulatoria rispetto al grasso corporeo totale<sup>68</sup>.

L'obesità, spesso associata alla PCOS, è un fattore confondente dell'associazione con l'infertilità anovulatoria. I dati di prevalenza che delineano il contributo del BMI al rischio di disfunzione ovulatoria

una volta esclusa la diagnosi di PCOS sono poco chiari, in parte a causa dei vari criteri diagnostici e dei fenotipi della PCOS. Mentre il grado di obesità tra le donne con PCOS è aumentato nel tempo, riflettendo l'aumento osservato nella popolazione generale<sup>69</sup>, il rischio di PCOS è aumentato in maniera minimale, rispetto all'aumento dell'obesità<sup>70,71</sup>.

Una modesta perdita di peso ottenuta attraverso la modifica dello stile di vita nelle donne con PCOS, con e senza l'utilizzo di farmaci antiobesità aggiuntivi, ha determinato un miglioramento di tassi di ovulazione e regolarità mestruale<sup>72,73,74,75,76,77</sup>. Il ripristino di un regolare ciclo mestruale in donne con amenorrea si verifica in gran parte delle donne con obesità sottoposte a chirurgia bariatrica<sup>78</sup>. Tuttavia, è difficile determinare la reale prevalenza o il rischio di irregolarità del ciclo mestruale nelle donne con obesità. In particolare, uno dei limiti maggiori è che la maggior parte degli studi sull'irregolarità mestruale si basa su segnalazioni retrospettive da parte dei soggetti inclusi nello studio, e la validità della durata del ciclo mestruale auto-riferita in maniera retrospettiva è stata messa in discussione, in particolare nelle donne con cicli mestruali corti o lunghi<sup>79</sup>.

Esistono differenze ormonali nelle donne con diverse classi di BMI, anche tra quelle con cicli mestruali regolari, e ciò suggerisce una variabilità molto ampia delle alterazioni del ciclo mestruale. I cicli mestruali ovulatori nelle donne con obesità sono caratterizzati da una riduzione complessiva dei livelli dell'ormone luteinizzante (LH) durante il ciclo mestruale, da una diminuzione dell'ampiezza della pulsatilità dell'LH nella fase follicolare precoce, da livelli di ormone follicolo-stimolante (FSH) più bassi durante tutto il ciclo mestruale, da fasi follicolari più lunghe, fasi luteiniche più brevi, e diminuzione dei metaboliti del progesterone durante la fase luteale rispetto alle donne normopeso con cicli mestruali ovulatori<sup>80,81</sup>. In questa categoria di pazienti (eumenorroiche con BMI superiore al range di normalità), la possibilità di concepimento spontaneo si riduce inoltre per una minore frequenza dei rapporti sessuali, calo della libido, maggiore incidenza di disfunzione erettile nel partner<sup>82</sup>.

L'obesità centrale e il grasso viscerale possono causare insulino-resistenza e iperinsulinemia. L'insulino-resistenza aumenta l'iperandrogenismo attraverso l'iperinsulinemia che ha un'azione diretta sull'ovaio e una ridotta produzione epatica di globulina legante gli ormoni sessuali, spesso suggestiva di PCOS. L'iperandrogenismo, l'aumentata aromatizzazione periferica degli androgeni in estrogeni a livello degli adipociti e l'accumulo di steroidi sessuali nel tessuto adiposo, i livelli alterati di leptina e altre adipochine, l'alterata produzione di proteine leganti il fattore di crescita insulino-simile e la ridotta funzione delle cellule della granulosa contribuiscono tutti all'irregolarità mestruale per alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi<sup>83,84,85,86,87</sup>.

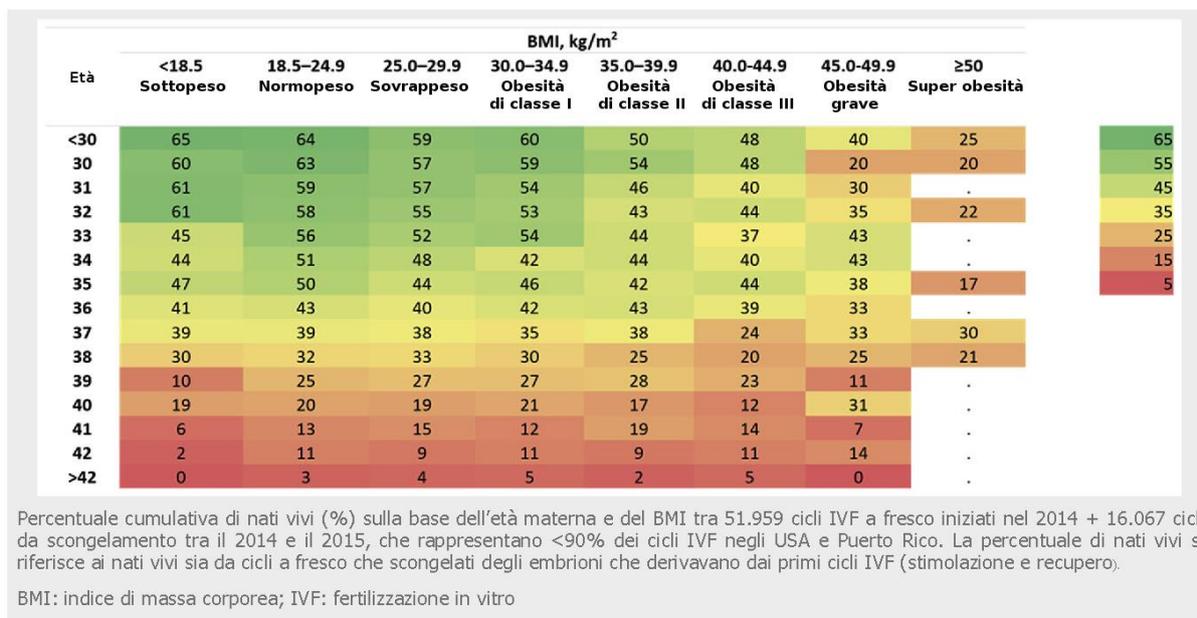
## 5. Alterata responsività ovarica e qualità degli ovociti durante i trattamenti per l'infertilità

Oltre a tassi più elevati di disfunzione ovulatoria, l'obesità è associata ad esiti peggiori in caso di trattamenti per l'infertilità, attribuibili verosimilmente ad un'alterata follicologenesi e ad una ridotta qualità degli ovociti.

**Responsività alla stimolazione ovarica.** Nelle donne con anovulazione e normali livelli di gonadotropine, l'aumento del BMI e l'obesità addominale sono associati ad una ridotta probabilità di ovulazione in risposta al clomifene citrato: aumento del BMI, OR 0,92 (IC 95% 0,88–0,96), aumento del rapporto vita-fianchi, OR 0,60 (0,40–0,89)<sup>88</sup>. I risultati di un ampio studio randomizzato hanno mostrato che i tassi di nati vivi - *live birth rates* (LBR) erano superiori dopo il trattamento con letrozolo rispetto

al clomifene citrato, principalmente tra le donne con obesità, suggerendo la presenza di alterazioni fisiopatologiche o un dosaggio troppo basso di clomifene citrato in questa specifica popolazione di pazienti<sup>89</sup>. Inoltre, le donne con obesità trattate con gonadotropine per l'induzione dell'ovulazione richiedono dosi più elevate e producono meno follicoli per un determinato dosaggio<sup>90</sup>. Numerose ampie analisi retrospettive - da 1.721 a 8.145 donne sottoposte a riproduzione medicalmente assistita (RMA) - confermano anche che l'obesità compromette la responsività ovarica alla stimolazione con gonadotropine (es. maggiore durata, maggiore quantità di gonadotropine somministrate, maggiore percentuale di cancellazioni dei cicli; meno ovociti recuperati)<sup>91,92,93,94,95</sup>.

**Qualità ovocitaria.** Diversi studi hanno valutato l'associazione tra obesità e qualità ovocitaria e embrionale. Le donne con obesità sottoposte a fecondazione in vitro - *in vitro fertilization* (IVF) - presentano un microambiente follicolare alterato con livelli più elevati di insulina, marker di infiammazione e livelli elevati di acido grassi liberi, che si correlano a complessi cumulo-ovocitari alterati<sup>96,97,98</sup>. Gli ovociti delle donne in sovrappeso o con obesità sono più piccoli<sup>99,100</sup> rispetto a quelli delle donne normopeso. Tuttavia, i tassi di fecondazione non sono correlati in maniera univoca al BMI materno<sup>101,102,103,104,105,106</sup>. Mentre i tassi di blastulazione e il metabolismo degli embrioni in via di sviluppo sembrano essere influenzati dall'obesità<sup>107,108</sup>, la proporzione di embrioni euploidi non differisce tra le diverse classi di BMI<sup>109</sup>. Nel 2016, due ampi studi retrospettivi che utilizzavano i dati nazionali del *Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) National ART Surveillance System* e del database *SART Clinic Outcome Reporting System (SART)* hanno analizzato la relazione tra BMI e risultati dell'IVF. Entrambi dimostrano una diminuzione del tasso di gravidanza e del LBR all'aumentare del BMI<sup>110,111</sup>. Tuttavia, il declino della fertilità correlato all'età ha un impatto maggiore del BMI sul LBR in età avanzata, suggerendo che prendersi del tempo per perdere peso prima dell'IVF può essere poco favorevole per le donne in età avanzata in sovrappeso o obese<sup>112</sup>, essendoci una diretta correlazione tra età della donna ed esito dei trattamenti per l'infertilità (figura 1). D'altra parte, l'induzione dell'ovulazione nelle donne con PCOS si traduce in LBR inferiori all'aumentare del BMI<sup>113</sup>.



**Figura 1. Percentuale cumulativa di nati vivi da cicli IVF a fresco o da scongelamento, in base ad età materna e BMI**

Questi studi sono supportati da modelli murini di obesità indotta con la dieta. In questi modelli, l'obesità altera la qualità degli ovociti attraverso l'induzione di una disfunzione mitocondriale, aumenta le specie reattive dell'ossigeno ed è associata ad anomalie dell'allineamento cromosomico nel fuso meiotico<sup>114,115</sup>. I modelli murini hanno inoltre dimostrato che interventi come la perdita di peso, l'aumento dell'attività fisica e la terapia antiossidante non sono in grado di migliorare la qualità degli ovociti in caso di peggioramenti provocati dall'obesità indotta dalla dieta<sup>116,117,118</sup>.

In conclusione, l'aumento del BMI è associato a una minore responsività ovarica all'induzione dell'ovulazione, come evidenziato dalla necessità di dosi più elevate di farmaci per via orale e gonadotropine e dal minor numero di ovociti recuperati durante la IVF. Inoltre, la qualità degli ovociti è compromessa sia nei modelli animali di obesità che negli studi clinici sull'uomo. Un BMI più elevato è direttamente correlato a tassi di impianto e gravidanza clinica e LBR inferiori in caso di IVF/*IntraCytoplasmic Sperm Injection* (ICSI). Questo effetto è più evidente nelle donne più giovani e si attenua con l'avanzare dell'età<sup>119</sup>.

## 6. Funzionalità endometriale

Numerosi studi hanno esaminato gli esiti della IVF da ovodonazione in donne con obesità, al fine di valutare in maniera indipendente l'impatto clinico dell'obesità sulla recettività e sulla funzionalità dell'endometrio. Alcuni studi non hanno dimostrato alcun effetto, mentre altri hanno mostrato un effetto negativo con tassi inferiori di successo dell'impianto<sup>120,121,122</sup>. Indipendentemente da questo, l'obesità è un noto fattore di rischio per l'iperplasia e il carcinoma endometriale principalmente dovuto alle alterazioni del ritmo mestruale che quindi esitano nel mancato sfaldamento endometriale che accompagna il ciclo mestruale<sup>123</sup>. A livello molecolare, l'endometrio di donne con obesità mostra una maggiore presenza di recettori steroidei e un'espressione alterata di altri geni che è più pronunciata in presenza di infertilità<sup>124,125</sup>.

Un ulteriore fattore patogenetico attraverso cui l'obesità può influire negativamente sull'impianto sembra essere la disregolazione cronica delle vie della leptina. Infatti le cellule endoteliali dell'endometrio umano in coltura, esprimono il recettore di questo ormone. La leptina sembra avere in vitro un ruolo regolatore nel rimodellamento dell'endometrio umano, stimolandone sia la proliferazione sia le vie cellulari apoptotiche. Essa risulta inoltre capace di modulare la recettività endometriale, come evidenziato dalla sovra-regolazione dei marker di recettività, con esposizione alla leptina sia nelle cellule epiteliali che stromali<sup>126,127,128</sup>.

## 7. Tassi di abortività

L'obesità è stata associata ad un aumentato rischio di aborto<sup>56, 58, 85-89</sup> nella maggior parte degli studi, ma non in tutti<sup>129,130,131</sup>. Le differenze nei risultati dei diversi studi sono probabilmente dovute a livelli variabili di comorbidità e ai meccanismi multifattoriali attraverso i quali il BMI può influenzare gli esiti della gravidanza. Sia l'obesità che l'aborto spontaneo sono stati associati a disfunzione tiroidea<sup>132,133</sup>, insulino-resistenza<sup>134,135</sup>, leptino-resistenza<sup>136,137,138</sup>, lipotossicità e infiammazione<sup>139,140,141,142</sup>, nonché disturbi del sonno<sup>143,144,145</sup> e patologie di pertinenza psicologica/psichiatrica<sup>146,147,148</sup>.

In una meta-analisi del 2011 che valutava l'associazione tra obesità e aborto spontaneo nei concepimenti senza RMA, le donne con obesità avevano una probabilità 1,3 volte superiore di aborto

(OR 1,31; IC 95%, 1,18–1,46)<sup>149</sup>. Questa associazione è stata ulteriormente confermata da uno studio osservazionale prospettico su oltre 18.000 donne cinesi nullipare con concepimento senza RMA, in cui l'obesità era associata a un aumentato rischio di aborto spontaneo (RR aggiustato 1,51; IC 95%, 1,13–2,02)<sup>150</sup>.

Allo stesso modo, anche le donne con obesità che concepiscono con RMA hanno tassi più elevati di aborto spontaneo, come dimostrano le analisi dei dati di SART e CDC<sup>151,152</sup>. Inoltre, un'ampia analisi del 2019 dei primi trasferimenti di embrioni congelati (con embrioni di buona qualità) ha dimostrato un'associazione tra obesità e aborto spontaneo precoce (OR aggiustato 1,46; IC 95%, 1,15–1,87)<sup>153</sup>. Infine, una meta-analisi limitata alle sole donne con aborto spontaneo ricorrente ha anche suggerito un'associazione tra obesità e tassi di aborto spontaneo più elevati (OR 1,75; IC 95%, 1,24–2,47)<sup>154</sup>.

Il meccanismo d'azione alla base dell'associazione tra obesità e aborto spontaneo precoce è stato valutato utilizzando modelli di ovodonazione. Uno studio retrospettivo condotto su oltre 9.000 donne, con donatrici normopeso e riceventi con BMI di diverse classi<sup>155</sup>, ha dimostrato una diminuzione dei nati vivi, ma nessuna differenza nel tasso di aborto spontaneo rispetto all'aumento del BMI della donna ricevente. Al contrario, un'analisi simile condotta sui dati SART dal 2008 al 2010 ha dimostrato un aumento del tasso di aborto spontaneo quando il BMI della donna ricevente era >40 kg/m<sup>2</sup> (OR aggiustato 1,67; IC 95%, 1,05–2,63)<sup>156</sup>.

Gli aborti spontanei nella popolazione generale hanno alti tassi di aneuploidia, che aumenta con l'età. Tuttavia, una robusta analisi condotta su un database di donne con aborti ricorrenti ha dimostrato che negli aborti a <10 settimane di età gestazionale, le donne con obesità con aborti ricorrenti hanno una probabilità del 58% di avere un aborto euploide rispetto al 37% nelle donne normopeso (RR 1,63; IC 95%, 2,08–2,47)<sup>157</sup>. Allo stesso modo, un'analisi non sistematica dei prodotti del concepimento ha indicato che le donne con obesità avevano un tasso di abortività euploide del 46% rispetto al 34% nei soggetti non obesi (OR 1,56; IC 95%, 1,25–1,95)<sup>158</sup>. È interessante notare che quando gli embrioni allo stadio di blastocisti vengono sottoposti a test genetico preimpianto (PGT-A), le donne con obesità hanno una proporzione simile di embrioni euploidi<sup>159</sup>. Il tasso di aborti euploidi più elevato osservato nelle donne con obesità suggerisce che un BMI più elevato è un fattore di rischio indipendente per aborto spontaneo.

In sintesi, numerosi studi dimostrano un legame tra obesità e rischio di aborto spontaneo indipendentemente dalla modalità di concepimento. Tuttavia, gli OR corretti variano tra 1,2 e 1,9, suggerendo che se esiste un collegamento, l'associazione è modesta e può essere influenzata da fattori confondenti<sup>160,161</sup>.

## 8. Ambiente materno-fetale

L'obesità materna è associata ad un aumentato rischio ostetrico e neonatale<sup>162</sup>. In una coorte di 106.552 donne negli USA, i rischi relativi per le complicanze della gravidanza attribuibili all'obesità nelle donne senza altre malattie croniche documentate (cioè, metabolicamente sane ma obese) sono riportati nella Tabella 2<sup>163</sup>.

Esito	BMI normale			Sovrappeso			Obesità classe 1			Obesità classe 2			Obesità classe 3		
	N. (%)	RR	AR	N. (%)	RR	AR	N. (%)	RR	AR	N. (%)	RR	AR	N. (%)	RR	AR
Disturbi ipertensivi gestazionali	3.351 (5%)	-	-	2.096 (8%)	1,65 (1,57-1,74)	3%	1.274 (11%)	2,34 (2,20-2,49)	6%	631 (13,2%)	2,78 (2,56-3,01)	8,2%	536 (17,3%)	3,55 (3,26-3,86)	12,3%
Diabete mellito gestazionale	1.834 (2,8%)	-	-	1.495 (5,7%)	1,99 (1,86-2,13)	2,9%	959 (8,3%)	2,94 (2,73-3,18)	5,5%	517 (10,8%)	3,97 (3,61-4,36)	8%	452 (14,6%)	5,47 (4,96-6,04)	11,8%
Taglio cesareo	14.872 (22,4%)	-	-	7.562 (28,7%)	1,26 (1,23-1,29)	6,3%	3.936 (33,9%)	1,49 (1,45-1,53)	11,5%	1.830 (38,3%)	1,7 (1,64-1,77)	15,9%	1.457 (46,9%)	2,01 (1,93-2,10)	23,6%
Natimortalità	206 (0,3%)	-	-	91 (0,4%)	1,07 (0,83-1,37)	0,1%	53 (0,5%)	1,43 (1,05-1,96)	0,2%	15 (0,3%)	1,01 (0,59-1,74)	0%	14 (0,5%)	1,41 (0,82-2,45)	4,7%
Nati grandi per età gestazionale	5.272 (7,9%)	-	-	3.171 (12%)	1,52 (1,45-1,58)	4,1%	1.584 (13,7%)	1,74 (1,65-1,83)	5,8%	712 (14,9%)	1,93 (1,79-2,07)	7%	538 (17,3%)	2,32 (2,14-2,52)	9,4%
Anomalie congenite	3.923 (5,9%)	-	-	1.673 (6,4%)	1,08 (1,02-1,14)	0,5%	728 (6,8%)	1,07 (0,99-1,16)	0,9%	317 (6,6%)	1,12 (1,00-1,25)	0,7%	449 (14,5%)	1,2 (1,05-1,36)	1,4%
Ricovero in terapia intensiva neonatale	5.880 (8-9%)	-	-	2.848 (10,8%)	1,16 (1,11-1,21)	1,9%	1.335 (11,5%)	1,20 (1,13-1,27)	2,6%	610 (12,8%)	1,3 (1,20-1,41)	3,9%	-	1,38 (1,26-1,51)	5,6%

Nota: RR aggiustato per età materna, etnia materna, tipo di assicurazione, stato civile, parità, fumo e consumo di alcol.

AR% = percentuale di rischio attribuibile, percentuale di donne con complicanze nella categoria della classe di obesità meno la percentuale di donne con complicanze nella categoria di peso normale; BMI = indice di massa corporea; RR = rischio relativo.

**Tabella 2. Complicanze ostetriche dovute all'obesità pregravidica in donne con gravidanza singola senza malattie prima della gravidanza, Consortium on Safe Labor 2002-2008 (adattato da: Kim SS, et al. Obstet Gynecol 2016;128:104-12)**

Una revisione sistematica della letteratura condotta nel 2022 ha esplorato i principali rischi materni e fetali associati all'obesità<sup>164</sup>: è stato osservato che l'obesità materna caratterizzata da adiposità addominale aumenta il rischio di preeclampsia<sup>165</sup> e di parto pretermine<sup>166</sup>. Il rischio di parto pretermine è ulteriormente aumentato nelle donne con storia clinica di chirurgia bariatrica, apnee notturne e PCOS<sup>167</sup>. Il rischio di diabete gestazionale aumenta all'aumentare del BMI<sup>168</sup>, senza particolari differenze per fasce di età ed etnia<sup>169</sup>. In particolare, sono fattori di rischio per lo sviluppo del diabete gestazionale: BMI >50 kg/m<sup>2</sup>, aumento di peso inadeguato e obesità di tipo 1<sup>170,171,172</sup>. Alcuni studi hanno evidenziato che i bambini nati da donne obese di etnia afroamericana, ispanica e asiatica presentano un aumentato rischio di basso peso alla nascita<sup>173</sup>. Infine, è stato indagato se l'obesità materna potesse giocare un ruolo significativo nella patogenesi della morte intrauterina. Nonostante siano stati osservati alcuni casi di morte intrauterina oltre le 40 settimane gestazionali in donne obese, nessuna morte intrauterina è stata registrata nelle donne con BMI >50 kg/m<sup>2</sup><sup>174</sup>.

Mentre gli outcome sfavorevoli associati all'obesità materna si verificano in assenza di altri fattori di rischio, comorbidità come l'ipertensione pre-concepimento, l'apnea ostruttiva del sonno e il diabete sono probabilmente significative nella fisiopatologia e nell'incidenza di questi outcome sfavorevoli<sup>175</sup>. Un ulteriore limite per le donne obese in gravidanza è costituito dal fatto che l'eccesso di adiposità ostacola l'utilizzo di alcuni strumenti di valutazione, come la valutazione della crescita fetale, tramite ecografia o misurazione della lunghezza sinfisi-fondo, e la valutazione ecografica dell'anatomia fetale<sup>176,177</sup>. Tali limitazioni possono contribuire anche all'aumento dell'incidenza di alcuni esiti avversi della gravidanza per le donne con obesità. Le donne con obesità che ottengono una minima riduzione del peso corporeo (5-7%) prima della gravidanza possono avere esiti metabolici e ostetrici migliori<sup>178</sup>.

Una revisione sistematica della letteratura, condotta su oltre 70 studi<sup>179</sup>, ha suggerito l'importanza di associare alla valutazione del BMI anche l'uso di altri parametri adipometrici come la circonferenza vita - *waist circumference* (WC) - il rapporto circonferenza vita/fianchi - *waist to hip ratio* (WHR) - la valutazione del grasso a livello del collo, la circonferenza del collo, la plica cutanea e il grasso viscerale. Gli studi inclusi nella revisione sistematica evidenziano che le donne con valori di WC >84,5 cm e/o aumento del WHR presentano un aumentato rischio di sviluppare il diabete gestazionale<sup>180</sup>. Alcuni studi, inoltre, hanno suggerito la misurazione della circonferenza del collo come indice predittivo del diabete gestazionale: una dimensione >35,7 cm è da considerarsi predittiva di diabete gestazionale, con una sensibilità del 51,4% e una specificità del 81,2%<sup>181</sup>.

Per quanto riguarda i disturbi ipertensivi della gravidanza, vari studi hanno riportato una correlazione positiva tra WC e ipertensione gestazionale<sup>182</sup>, preeclampsia<sup>183</sup> e tasso di taglio cesareo<sup>184</sup>.

È stato riportato che l'obesità materna può influire negativamente sulla modalità del parto, causando un aumento dei tagli cesarei (TC). In particolare, le donne sovrappeso hanno un rischio 1,5 volte maggiore di partorire tramite taglio cesareo, mentre le donne obese registrano un rischio 2,7 volte superiore rispetto ai controlli normopeso ( $p < 0.001$ ). Le principali indicazioni al TC sono: fallimento dell'induzione, mancata progressione del travaglio, anomalie del monitoraggio cardiotocografico (18%), febbre materna (35%), corionamiosite (29%), distacco di placenta (17%). Complessivamente, il 15% dei neonati ha emesso meconio nel liquido amniotico e circa il 4% è stato ricoverato in TIN. Non si sono registrate differenze significative nel tasso di parto operativo tra le pazienti normopeso, sovrappeso e obese<sup>185</sup>.

Uno studio retrospettivo di coorte<sup>186</sup> ha evidenziato che le donne obese hanno probabilità significativamente inferiori di andare incontro ad un travaglio spontaneo ( $p < 0.001$ ). L'induzione del travaglio di parto si è resa necessaria per il 39,2% delle pazienti tra 41 e 42 settimane gestazionali. Il

20,3% delle pazienti prese in esame ha affrontato un PO e il 13,3% un TC d'urgenza ( $p < 0.001$ ). Il 9,8% delle pazienti ha avuto un'emorragia del post partum ( $p < 0.001$ ). Per quanto concerne gli esiti neonatali, si registra un aumento significativo del rischio di macrosomia nelle donne con BMI aumentato (12,1% vs 17,3% per le donne obese,  $p < 0.001$ ). Considerati tali rischi (gravidanza protratta, aumento dei TC, aumento dei PO, aumento della morbilità materna e neonatale) lo studio propone l'induzione elettiva del travaglio di parto a 39 settimane gestazionali per le donne con obesità<sup>187</sup>.

Uno studio giapponese di particolare rilevanza, eseguito su oltre 2.500 donne, ha riportato che nelle pazienti obese ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) si osserva un rischio notevolmente aumentato di distocia delle spalle ( $P < 0.01$ ). Nelle donne con  $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$  tale rischio aumenta all'aumentare dell'incremento ponderale registrato durante la gravidanza<sup>188</sup>.

Uno studio australiano<sup>189</sup> ha evidenziato che le donne obese di classe II e III hanno maggiori probabilità di dover affrontare un TC rispetto ai controlli normopeso, con una spesa pubblica aumentata rispettivamente di \$ 1.348 e \$ 1.952. Le donne con abitudini alimentari peggiori, inoltre, hanno registrato un aumento del 27% del tempo di ricovero, causando un aumento della spesa pubblica. Dunque, agire sulle abitudini alimentari, sul sovrappeso e sull'obesità potrebbe avere effetti significativi anche sulla finanza pubblica, riducendo la spesa sanitaria.

## 9. Obesità e riproduzione maschile

La prevalenza dell'obesità è aumentata costantemente nel corso di oltre tre decenni, periodo in cui è stato rilevato un declino della qualità del liquido seminale<sup>190,191</sup>. I meccanismi attraverso i quali l'obesità può comportare una diminuzione della qualità del liquido seminale e della fertilità maschile comprendono alterazioni endocrine, disfunzioni sessuali e altri problemi medici tra cui il diabete mellito<sup>192</sup>, la sindrome delle apnee ostruttive del sonno<sup>193</sup> o l'ipertermia scrotale dovuta all'habitus corporeo<sup>194,195,196</sup>.

L'obesità negli uomini è associata a una maggiore incidenza di oligozoospermia e astenozoospermia in alcuni studi<sup>197,198,199,200,201,202,203,204,205</sup>, ma non in tutti<sup>206,207,208,209,210,211,212</sup>. Un meccanismo presunto e generalmente accettato alla base della riduzione della conta spermatica è correlato all'aromatizzazione del testosterone in estradiolo nel tessuto adiposo periferico con conseguente feedback negativo mediato dall'estradiolo e soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolare<sup>213,214</sup>. Inoltre, l'aumento dell'adiposità addominale negli uomini di coppie subfertili è stato associato ad una riduzione del numero e della motilità degli spermatozoi<sup>215</sup>. L'obesità maschile può anche alterare alcune funzioni degli spermatozoi<sup>141</sup>, aumentare il danno al DNA degli spermatozoi<sup>216,217,218,219,220,221</sup>, diminuire l'attività mitocondriale degli spermatozoi<sup>222,223</sup> e indurre stress ossidativo nel liquido seminale<sup>224</sup>. Dati recenti suggeriscono inoltre che gli spermatozoi degli uomini con obesità mostrano alterazioni epigenetiche<sup>225</sup>, con potenziali implicazioni per la futura prole. Per quanto riguarda la RMA, l'obesità maschile sembra avere un impatto sullo sviluppo della blastocisti<sup>226</sup>, con dati contrastanti per quanto riguarda il tasso di gravidanza clinica, aborto spontaneo e LBR<sup>227,228,229,230,231,232,233,234,235</sup>. Una revisione sistematica ha messo in luce che gli uomini con obesità avevano maggiori probabilità di essere infertili (OR 1,66; IC 95%, 1,53–1,79), il loro LBR per ciclo di RMA era ridotto (OR 0,65; IC 95%, 0,44–0,97), e avevano un aumento assoluto del 10% del rischio gravidanza non evolutive<sup>236</sup>. Una seconda revisione sistematica e meta-analisi ha mostrato risultati sovrapponibili, concludendo che gli uomini con obesità avevano un LBR ridotto dopo IVF (OR 0,88; IC 95%, 0,82–0,95)<sup>237</sup>.

Esiste una robusta correlazione inversa tra BMI e livelli di testosterone<sup>238,239</sup>. La soppressione della globulina legante gli ormoni sessuali da parte dell'insulina negli uomini con obesità aumenta la disponibilità di androgeni per l'aromatizzazione degli estrogeni, che può portare a una ridotta secrezione di gonadotropine<sup>240,241,242,243,244</sup>. Allo stesso tempo, gli uomini con obesità hanno livelli ridotti di testosterone totale e biodisponibile<sup>245,246,247,248,249,250,251,252</sup>, nonché ridotte concentrazioni di inibina B<sup>253,254,255,256</sup>, in aggiunta ad una ridotta ampiezza della pulsatilità dell'LH<sup>257</sup>. Questo profilo ormonale indica una maggiore inibizione del feedback negativo degli estrogeni causato da una maggiore attività dell'aromatasi di derivazione adiposa<sup>258</sup>, insieme ad una ridotta formazione di estrogeni inattivi<sup>259,260,261,262,263,264,265,266</sup>. Di conseguenza, l'obesità negli uomini è accompagnata da una ridotta secrezione di testosterone da parte delle cellule di Leydig, con livelli di testosterone negativamente correlati con i livelli di insulina e leptina a digiuno<sup>267,268,269</sup>.

Negli uomini con obesità, lo scroto rimane a più stretto contatto con il tessuto circostante rispetto agli uomini normopeso, predisponendo ad un aumento della temperatura scrotale che può influenzare negativamente i parametri del liquido seminale<sup>270,271,272</sup>. Tuttavia, i trattamenti proposti volti ad abbassare la temperatura scrotale (ipotermia scrotale) o a ridurre la quantità di grasso scrotale sono poco pratici e non supportati da evidenze robuste<sup>273</sup>.

La letteratura mostra chiaramente che gli uomini obesi hanno una maggiore incidenza di disfunzione erettile<sup>274,275,276</sup>. Inoltre, diversi studi randomizzati e controllati hanno dimostrato che i cambiamenti nello stile di vita associati alla perdita di peso possono migliorare la disfunzione erettile negli uomini obesi.<sup>277,278</sup> Analogamente, il miglioramento della funzione erettile è stato documentato dopo la chirurgia bariatrica<sup>279,280</sup>.

La diagnosi di infertilità maschile può fornire un'opportunità unica per motivare gli uomini con obesità a perdere peso. La perdita di peso si traduce in un aumento dei livelli di testosterone<sup>281,282</sup> e nel miglioramento della funzione sessuale<sup>283,284</sup>. Uno studio prospettico ha valutato l'impatto a breve e a lungo termine della perdita di peso con trattamento dietetico in 118 uomini sovrappeso (n= 32) e con obesità (n= 86), monitorando i livelli di testosterone e la funzionalità sessuale (auto-riferita), utilizzando l'*International Index of Erectile Function* (IIEF), durante un periodo di perdita di peso di 12 settimane, seguito da 40 settimane di mantenimento<sup>285</sup>. Il livello di testosterone totale è aumentato e l'IIEF è migliorato durante il periodo di perdita di peso; il livello di testosterone totale ha continuato ad aumentare e il livello di testosterone libero è aumentato durante il periodo di mantenimento, mentre l'IIEF è rimasto stabile.

Tuttavia, la correlazione tra perdita di peso e attività spermatogenetica è meno robusta. I dati sui cambiamenti nei parametri del liquido seminale negli uomini con obesità dopo perdita di peso sono limitati. Uno studio ha seguito 43 uomini con un follow-up a breve termine (14 settimane) dopo la perdita di peso raggiunta attraverso dieta ed esercizio fisico. Gli uomini con il maggior grado di perdita di peso hanno mostrato gli aumenti più significativi della conta spermatica e della morfologia normale degli spermatozoi<sup>286</sup>. I pochi studi pubblicati che hanno valutato la perdita di peso conseguente a chirurgia bariatrica e i parametri del liquido seminale hanno fornito risultati contrastanti e sono limitati dalle piccole dimensioni della coorte di pazienti arruolati e da intervalli di follow-up relativamente brevi<sup>287,288,289,290</sup>.

## 10. Gestione

### 10.1. Trattamento farmacologico

I farmaci per la perdita di peso, da utilizzare sempre unitamente ad interventi sullo stile di vita, aumentano la capacità dei pazienti di aderire agli interventi sul comportamento e sullo stile di vita, in virtù del loro effetto sull'appetito e sulla sazietà. La maggiore rapidità e la maggiore perdita di peso contribuiscono a motivare i pazienti e a renderli più determinati a seguire le indicazioni sullo stile di vita. L'uso di farmaci per la perdita di peso è un'opzione nei pazienti che soddisfano le indicazioni e nei quali i precedenti tentativi dietetico-comportamentali sono stati scarsamente efficaci <sup>178</sup>.

La scelta di utilizzare un farmaco per l'obesità, tuttavia, deve essere determinata dalla condizione clinica del paziente e dalla presenza di comorbidità, tra cui va annoverata senz'altro la ipofertilità/infertilità. Maggiore sarà la severità clinica dell'obesità, maggiore sarà il calo ponderale necessario per determinare un miglioramento della condizione clinica, maggiore sarà l'indicazione al trattamento farmacologico. Pertanto il farmaco deve essere iniziato non necessariamente dopo bensì spesso contemporaneamente ad un tentativo di modificare lo stile di vita. Infine, al fine di non creare aspettative illusorie, i pazienti devono essere sempre informati che, considerato che l'obesità è una cronica, la terapia farmacologica deve essere a lungo termine.

I farmaci per il trattamento dell'obesità, ad eccezione dell'orlistat, in genere mirano a ridurre transitoriamente l'appetito per ottenere una perdita di peso. Questi farmaci agiscono principalmente promuovendo la sazietà attraverso la stimolazione dei neuroni pro-opiomelanocortici nel nucleo arcuato, spesso mediata da inibitori della ricaptazione della serotonina, dopamina o agenti di rilascio della noradrenalina<sup>291</sup>. L'orlistat blocca l'assorbimento dei grassi alimentari riducendo quindi la quota calorica legata all'assorbimento di questi macronutrienti<sup>292</sup>. Bupropione/naltrexone può determinare aumento della pressione arteriosa e quindi non deve essere prescritto in pazienti con ipertensione arteriosa non controllata. Si consiglia cautela nel prescrivere questo farmaco a pazienti con malattie cardiovascolari, ipertensione, storia di aritmie cardiache, convulsioni, depressione e ansia e pazienti che utilizzano farmaci per smettere di fumare. L'impiego di liraglutide (cfr. Tabella 3), invece, appare sicuro dal punto di vista cardiovascolare grazie agli studi condotti nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e nei pazienti con obesità, determinando una riduzione della pressione arteriosa e della circonferenza vita. La liraglutide può causare, tuttavia, un possibile della frequenza cardiaca, di solito lieve (3-4 bpm), che deve essere segnalata al paziente e monitorata.

Farmaco	Approvazione EMA	Riduzione media di peso	Meccanismo d'azione	Effetti collaterali	Controindicazioni
Orlistat	Uso cronico	2,6 kg	Inibitore della lipasi	Diminuito assorbimento di vitamine liposolubili, steatorrea, pelle grassa, flatulenza e diarrea, urgenza fecale, feci oleose, aumento della defecazione, incontinenza fecale	Uso di ciclosporine, levotiroxina, warfarin, antiepilettici. Sindrome da malassorbimento cronico, gravidanza, allattamento al seno, colestasi.
Naltrexone SR / Bupropione SR	Uso cronico	5,0 kg	Antagonista del recettore per gli oppioidi, inibitore della ricaptazione di dopamina e noradrenalina	Nausea, costipazione, cefalea, vomito, vertigini, insonnia, xerostomia, diarrea, ipertensione e tachicardia, epatotossicità, glaucoma ad angolo chiuso	Gravidanza e allattamento al seno, ipertensione non controllata, disturbi convulsivi, anoressia nervosa, bulimia, pregresso uso di droga o alcol, inibitori delle MAO, uso cronico di oppioidi
Liraglutide	Uso cronico	5,3 kg	Agonista del recettore GLP-1	Nausea, pancreatite	Gravidanza, allattamento, storia familiare di tumore midollare tiroideo o neoplasia endocrine multiple di tipo 2

GABA= acido gamma-aminobutirrico; GLP-1= peptide simile al glucagone-1; MAO= monoammina ossidasi; SR = rilascio sostenuto.

**Tabella 3. Farmaci per il dimagrimento autorizzati dall'AIFA<sup>291</sup>**

Orlistat, naltrexone/bupropione e liraglutide sono approvati in Italia per la gestione dell'obesità. La perdita di peso media prevista con questi farmaci è di 2,9–5,8 kg. Pochissimi di questi farmaci sono stati studiati nel contesto dell'infertilità e tutti sono attualmente considerati categoria da evitare in gravidanza se utilizzati ai fini della perdita di peso: questo significa che gli studi sul modello animale o umano hanno mostrato anomalie fetali e/o che c'è una evidenza robusta di rischio fetale sulla base dei dati sugli eventi avversi ottenuti nelle valutazioni pre- e post-marketing di tali farmaci, e che i rischi connessi all'uso del farmaco in donne in gravidanza superano chiaramente i potenziali benefici. La Tabella 3 riporta le informazioni relative indicazioni, effetti collaterali e controindicazioni per i farmaci comunemente utilizzati per favorire la perdita di peso. In particolare, la liraglutide sembra efficace nelle pazienti con PCOS, inducendo una perdita di peso e un miglioramento dei parametri ormonali e metabolici<sup>293,294</sup>.

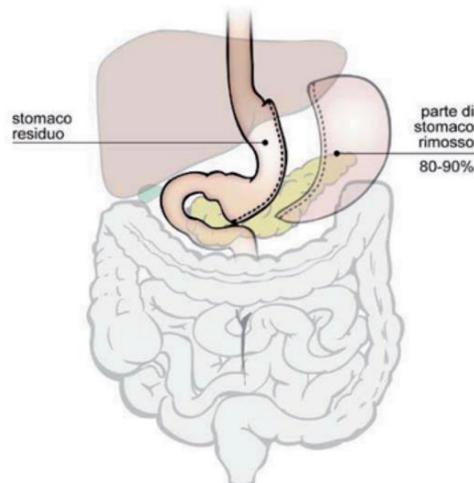
La metformina è una biguanide che aumenta la sensibilità epatica all'insulina e ha come obiettivo la normalizzazione della produzione di glucosio epatico e conseguentemente la diminuzione dei livelli di insulina circolante. Viene usata frequentemente nelle pazienti con PCOS ed insulino-resistenza, sebbene attualmente in Italia tale utilizzo sia off-label. Non è un farmaco che favorisce in sé la perdita di peso. Può favorire la perdita di peso se usata in combinazione con interventi sullo stile di vita. Gli studi suggeriscono che la perdita di peso ottenuta con la metformina sia minima (1,1 kg)<sup>295,296</sup>. Ciononostante, è in grado di migliorare la funzione ovulatoria e regolarizzare il ciclo mestruale in pazienti affette da PCOS, migliorandone la fertilità<sup>297</sup>.

## 10.2. Trattamento chirurgico

La chirurgia bariatrica è attualmente la terapia più efficace per ottenere una perdita di peso significativa e prolungata, indipendentemente dal tipo di procedura utilizzata<sup>298,299,300</sup>. I pazienti possono perdere fino al 70% del peso in eccesso entro 12 mesi dalla chirurgia e, in media, 5 anni dopo l'intervento chirurgico essi mantengono circa il 50% della perdita di peso in eccesso<sup>301</sup>. I meccanismi con cui la chirurgia può agire per ridurre il peso corporeo sono essenzialmente due: quello restrittivo caratterizzato dalla diminuzione del volume dello stomaco e, quindi, delle dimensioni del pasto, e quello malassorbitivo, in cui viene ridotta la capacità di assorbimento del piccolo intestino, in genere per bypass di una parte del tratto digiuno-ileale. La maggioranza degli interventi associa i due meccanismi e alcuni di essi sfruttano anche modificazioni rilevanti dell'increzione ormonale del tratto gastro-enterico (interventi funzionali)<sup>302</sup>.

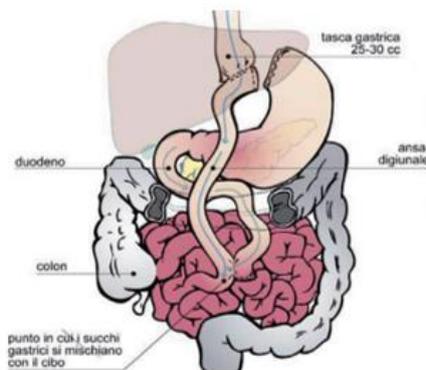
Secondo la Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle Malattie Metaboliche, in Italia gli interventi eseguiti con maggior frequenza sono la *Sleeve Gastrectomy* (SG) o gastroresezione verticale, il By-Pass Gastrico su ansa ad Y secondo Roux (RY-GBP), il By-Pass Gastrico ad ansa singola (OA-GBP) e il Bendaggio Gastrico Regolabile (LGB). La Deversione Bilio-Pancreatica (BPD) con o senza Switch duodenale è ormai eseguita eccezionalmente, mentre sono ancora pochi i centri in cui si praticano le procedure endoscopiche<sup>303</sup>.

La SG (figura 2) riduce fortemente il volume gastrico (la resezione interessa l'80-90% dello stomaco), limitando così la quantità di cibo che può essere assunta con un singolo pasto. Inoltre, viene fortemente modificata la produzione degli ormoni gastro-intestinali, innanzitutto grelina e GLP-1, che influenzano fortemente i meccanismi della fame, della sazietà e la produzione di insulina. La SG è un intervento semplice, ma non esente da rischi e richiede una continua assistenza nutrizionale.



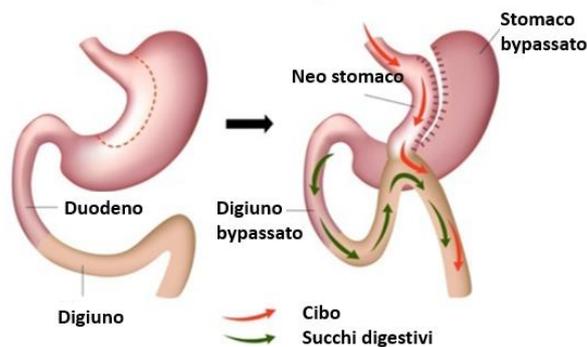
**Figura 2. Sleeve gastrectomy**

IL RY-GBP (figura 3) comporta il confezionamento di una piccola tasca gastrica (50 cc circa) che viene anastomizzata col digiuno, by-passandone il tratto iniziale per circa 100-120 cm. Sebbene la riduzione dell'esposizione del cibo alla capacità di assorbimento intestinale sia modesta, le modificazioni della produzione degli ormoni gastro-intestinali sono assai rilevanti. Il RY-GBP determina una significativa riduzione del peso corporeo che si mantiene anche a medio-lungo termine. Tuttavia, il RY-GBP è una procedura più complessa della SG, comporta un rischio di complicanze postoperatorie e di sindromi carenziali più elevato. La terapia integrativa nutrizionale (in specie per quanto attiene Vitamina B12, folati, ferro e calcio) deve essere molto ben eseguita e per tutta la vita.



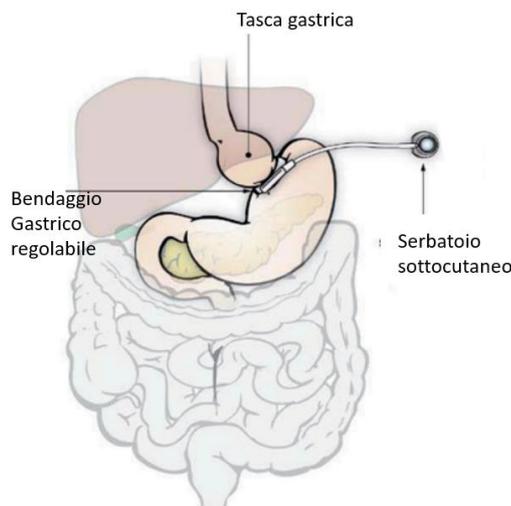
**Figura 3. By-pass gastrico a Y secondo Roux**

L'OAGBP (figura 4) prevede una tasca gastrica più lunga rispetto al RY-GBP e uno shunt digiunale di lunghezza compresa fra 180 e 220 cm a seconda delle caratteristiche del paziente, conferendo all'intervento un potenziale malassorbitivo di maggiore ampiezza. Questo intervento, largamente praticato nei paesi europei, ha sostituito la BPD come gold standard nei pazienti super-obesi. Le avvertenze dietetico comportamentali sono quelle degli interventi malassorbitivi e le prescrizioni devono essere seguite tutta la vita.



**Figura 4. By pass gastrico ad anastomosi multipla**

Il LGB (figura 5), un tempo intervento diffusissimo, basato su criteri d’impianto puramente restrittivo e con modificazioni ormonali prevalentemente a carico delle adipochine, è oggi sempre meno praticato perché richiede un follow-up strettissimo, è seguito assai spesso da un recupero ponderale significativo e da un tasso di complicanze meccaniche elevato. LGB è considerato un’indicazione preferenziale per soggetti giovani, capaci di modificare efficacemente il loro comportamento alimentare.



**Figura 5. Bendaggio gastrico regolabile**

Una dichiarazione rilasciata dall’*American Society for Metabolic and Bariatric Surgery* nel 2017 - condivisa dall’*American College of Obstetricians and Gynecologists and the Obesity Society* - ha rimarcato che “la chirurgia bariatrica è efficace nell’ottenere una perdita di peso significativa e duratura nelle donne con obesità patologica ed è stato dimostrato in studi caso-controllo che questo possa migliorare la fertilità. Tuttavia, l’impatto specifico della chirurgia bariatrica sulla risposta ai successivi trattamenti per l’infertilità al momento non è chiara”<sup>304</sup>.

Di fatto, gli studi che hanno esaminato l’effetto della chirurgia bariatrica sulla fertilità sono ancora limitati. Due revisioni sistematiche che hanno valutato gli outcome riproduttivi dopo chirurgia bariatrica, pubblicate nel 2008 e nel 2009, hanno incluso pochissimi studi che hanno considerato l’effetto sulla fertilità e sul LBR: la maggior parte dimostra un rischio ridotto di alcune complicanze durante la gravidanza come il diabete gestazionale, i disturbi ipertensivi della gravidanza e la macrosomia<sup>305,306</sup>. Tuttavia, altri studi hanno suggerito un possibile aumento del rischio di avere gravidanze singole con feti piccoli per età gestazionale, parto pretermine, parto pretermine spontaneo

e verosimilmente anche aumento della mortalità neonatale<sup>307,308,309</sup>. Infine, una recente metanalisi, che include comunque solo 7 studi (3 dei quali analizzano l'effetto della chirurgia bariatrica sulla fertilità nel sesso maschile), ha concluso sulla necessità di ulteriori indagini di alta qualità per potere giungere ad una conclusione certa<sup>310</sup>.

Una meta-analisi pubblicata nel 2016 ha rilevato che l'incidenza delle caratteristiche diagnostiche associate alla PCOS diminuisce significativamente dopo chirurgia bariatrica (46% pre-intervento vs 7% post-operatorio,  $p < .001$ ) così come l'incidenza di infertilità (18% pre-intervento vs 4% post-operatorio,  $p = .0009$ )<sup>311</sup>. Inoltre, due studi che hanno valutato l'effetto della chirurgia bariatrica sull'IVF, in pazienti che non erano riuscite ad ottenere una gravidanza mediante tale tecnica, hanno riscontrato esiti contrastanti. Il primo studio pubblicato nel 2014 ha incluso sette pazienti sottoposte a IVF prima e dopo chirurgia bariatrica e ha riscontrato una diminuzione della quantità di unità di gonadotropine necessarie per la stimolazione, ma nessuna differenza nel livello di picco di estradiolo, numero di follicoli e ovociti, tasso di fecondazione o numero di embrioni di alta qualità<sup>312</sup>. Il secondo studio, più ampio e pubblicato nel 2017, includeva 40 pazienti e, in linea con lo studio precedente, ha rilevato una diminuzione delle unità di gonadotropine necessarie, ma ha riscontrato un aumento del numero di follicoli maturi, ovociti recuperati, ovociti maturi, tasso di fecondazione ed embrioni di alta qualità. Il tasso di gravidanza dopo chirurgia bariatrica è risultato essere del 37,5% e il LBR del 35%. Considerato che tutte le pazienti avevano precedentemente avuto fallimenti con l'IVF, i cambiamenti nel tasso di gravidanza e nel LBR sono risultati significativi ( $p < .001$ )<sup>313</sup>.

A causa delle preoccupazioni relative alla malnutrizione, prima della gravidanza è fondamentale valutare lo stato nutrizionale e l'integrazione di micronutrienti dopo la chirurgia bariatrica<sup>314,315,316</sup>. È stato raccomandato di ritardare la gravidanza fino a 1-2 anni dopo la chirurgia bariatrica per evitare l'esposizione del feto a carenze nutrizionali dovute alla rapida perdita di peso materno<sup>317,318</sup> e, a tal riguardo, l'ASMBS raccomanda di attendere 12-18 mesi<sup>319</sup>. In particolare, in caso di età riproduttiva avanzata, i benefici del rinvio della gravidanza per ottenere la perdita di peso devono essere bilanciati con il rischio di diminuzione della fertilità con l'avanzare dell'età.

## **11. Studi clinici sugli interventi per la perdita di peso ed esiti sulla fertilità**

Recentemente sono stati pubblicati tre studi randomizzati controllati (RCT) multicentrici che hanno valutato gli effetti degli interventi per la perdita di peso sugli esiti della fertilità. L'RCT OWL PCOS, condotto in due centri, ha randomizzato 149 donne con PCOS (intervallo IMC 27-42 kg/m<sup>2</sup>; mediana circa 35) a uno dei tre bracci: pillola contraccettiva orale (OCP); modifica dello stile di vita; OCP e modifica dello stile di vita, prima del trattamento dell'infertilità<sup>320</sup>. L'intervento di modifica dello stile di vita consisteva in restrizione calorica, modifica del comportamento, aumento dell'attività fisica e farmaci per la perdita di peso (sibutramina o orlistat se il BMI era  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). La restrizione calorica consisteva in diete prescritte incentrate su sostituzioni dei pasti. Inoltre, le partecipanti hanno consumato due porzioni di frutta e latte scremato al giorno e tre porzioni di verdura al giorno. La dieta è stata progettata per creare un deficit calorico sulla base del peso iniziale con almeno il 15% di calorie da proteine, meno del 30% di calorie da grassi e le restanti calorie da carboidrati. L'attività fisica includeva una camminata veloce o un'attività aerobica simile per 5 giorni a settimana con l'obiettivo iniziale di 10 minuti al giorno, aumentando gradualmente nell'arco di 4 mesi fino a 30-35 minuti al giorno, per un obiettivo di attività totale di 150 minuti a settimana. Anche le donne nei bracci di

intervento sullo stile di vita sono state sottoposte a sessioni di modifica comportamentale tenute dai coordinatori dello studio, adeguatamente formati per tale scopo.

Gli autori hanno dimostrato che le donne nel gruppo con modifica dello stile di vita e nel gruppo combinato (OCP e modifica dello stile di vita) hanno ottenuto una perdita di peso significativamente maggiore rispetto a quelle del gruppo che faceva solo OCP (rispettivamente -6,2 kg e -6,1 kg vs -1,1 kg;  $p < .001$ ), sebbene vi fosse un 12-14% di tasso di abbandono nei due bracci con intervento sullo stile di vita. I parametri metabolici sono migliorati così come la probabilità di ovulazione nel gruppo con modifica dello stile di vita e nel gruppo combinato (rispettivamente 60% e 67% vs 46%;  $p < .05$ ). Tuttavia, non ci sono state differenze significative nei tassi di gravidanza, tasso di aborto e LBR (rispettivamente 26%, 24% e 12%;  $p = .13$ ) tra i gruppi<sup>321</sup>. Nell'analisi post-hoc, quando i pazienti del gruppo con modifica dello stile di vita e del gruppo combinato sono stati combinati e confrontati con il gruppo OCP, la probabilità di nati vivi rasentava la significatività statistica ( $p = .05$ )<sup>322</sup>.

Lo studio olandese LIFEstyle ha randomizzato 577 donne infertili con un BMI  $> 29$  kg/m<sup>2</sup> (BMI mediano, 36 kg/m<sup>2</sup>) a fare 6 mesi di intervento sullo stile di vita prima di 18 mesi di trattamento dell'infertilità, rispetto a 24 mesi di trattamento immediato dell'infertilità<sup>323</sup>. L'intervento sullo stile di vita consisteva in un programma strutturato di 6 mesi, comprendente 6 visite ambulatoriali e 4 consulti telefonici durante un periodo di 24 settimane, con l'obiettivo di una perdita di peso corporeo del 5%-10%. Alle donne è stato consigliato di ridurre l'assunzione energetica di 600 kcal al giorno, mantenendo almeno 1.200 kcal al giorno, e sono state incoraggiate a impegnarsi in attività fisica di intensità moderata (obiettivo di 10.000 passi al giorno) con almeno 30 minuti di esercizio di intensità moderata due o tre volte a settimana. Sono stati inoltre forniti counseling motivazionale e obiettivi personalizzati con l'assistenza di esperti per la gestione del peso. In linea con lo studio OWL PCOS, gli autori hanno riscontrato una perdita di peso significativamente maggiore nel braccio di intervento (-4,4 kg vs -1,1 kg,  $p < 0,001$ ), sebbene non sia stata notata alcuna differenza tra i gruppi al follow-up a 5 anni<sup>324</sup>.

Lo studio LIFEstyle ha mostrato un tasso di abbandono del 22%. Tuttavia, di coloro che hanno completato lo studio, il 43% ha raggiunto una perdita del peso corporeo iniziale  $\geq 5\%$ . Lo studio ha rilevato che le donne nel gruppo di intervento avevano una probabilità significativamente inferiore di avere un nato vivo entro 24 mesi dalla randomizzazione (27% vs 35%; RR 0,77; IC 95%, 0,60-0,99). Tuttavia, quando si tiene conto delle gravidanze concepite durante i 24 mesi oltre a quelle esitate in parto entro quel lasso di tempo, non ci sono state differenze significative tra i gruppi nel LBR. È da notare che le donne nel gruppo di intervento avevano una probabilità significativamente maggiore di avere un concepimento senza RMA rispetto a quelle del gruppo di controllo (26% vs 16%; RR 1,61; IC 95%, 1,16-2,24), che alla fine hanno richiesto meno trattamenti per la fertilità. Inoltre, le partecipanti del gruppo di intervento che hanno ottenuto la maggior perdita di peso hanno avuto un minor rischio di complicanze della gravidanza, come ipertensione e parto pretermine. Un'analisi costo-efficacia di questo studio ha dimostrato che l'intervento sullo stile di vita che precede il trattamento dell'infertilità è meno costoso ma non più efficace dei trattamenti tempestivi per l'infertilità per quanto riguarda il LBR<sup>325</sup>.

Un successivo studio multicentrico svedese ha randomizzato 317 donne con BMI  $> 30$  e  $< 35$  kg/m<sup>2</sup> (BMI mediano circa 33 kg/m<sup>2</sup>) a 16 settimane di riduzione del peso seguita da IVF o trattamento IVF immediato<sup>326</sup>. L'intervento di riduzione del peso mirava a raggiungere un BMI il più vicino possibile alla norma ed è iniziato con 12 settimane di dieta rigorosa a formula liquida ipocalorica con apporto energetico giornaliero di 880 kcal seguite da visite individuali con un dietologo per la reintroduzione di cibi solidi e stabilizzazione del controllo del peso. Gli autori hanno evidenziato che la riduzione di peso nel gruppo di intervento era significativamente maggiore rispetto al gruppo di controllo (-9,44 vs +1,19 kg,  $p < 0,0001$ ). È interessante notare che, a differenza dei risultati degli studi citati in precedenza, il drop-

out per il gruppo di intervento era solo del 4%. Anche questo studio non ha riscontrato una differenza statisticamente significativa nel LBR complessivo (29,6% nel gruppo di intervento vs 27,5% nel gruppo controllo, rispettivamente;  $p=0,77$ ). Tuttavia, analogamente allo studio olandese, gli autori hanno riscontrato un tasso significativamente più alto di gravidanza spontanea nel gruppo di intervento (11% vs. 3%,  $p=.009$ ), anche se non è chiaro quante donne direttamente sottoposte a IVF hanno avuto l'opportunità di tentare la gravidanza prima di tali trattamenti<sup>327</sup>. Sono state eseguite due analisi di sottogruppi, confrontando donne con PCOS nei due gruppi randomizzati e donne che hanno raggiunto un BMI  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup> nel gruppo di riduzione del peso, e allo stesso modo non si sono riscontrate differenze nei LBR. RCT e studi osservazionali di dimensioni più piccole hanno mostrato risultati contrastanti circa i potenziali benefici degli interventi sullo stile di vita sugli esiti della fertilità: la maggior parte degli studi si è dimostrato sottodimensionati per rilevare una differenza o non ha dimostrato alcun effetto sul LBR<sup>328,329,330,331,332</sup>. Sebbene un'analisi post-hoc dello studio LIFEstyle abbia dimostrato una diminuzione dei rischi di complicanze ipertensive della gravidanza e parto pretermine, non vi sono state differenze significative per quanto riguarda l'eccessivo aumento di peso gestazionale, diabete gestazionale, induzione del travaglio, parto vaginale spontaneo e taglio cesareo<sup>333</sup>. Una revisione sistematica degli interventi per migliorare la fertilità nelle pazienti in sovrappeso e obese, pubblicata nel 2017, comprendeva 40 studi e valutava l'esito per intervento e tipo di studio<sup>334</sup>. Nell'analisi degli RCT che valutano l'effetto della dieta e dell'esercizio fisico, è stato osservato un miglioramento del tasso di ovulazione (RR 4,00; IC 95%, 1,25–12,84) e del tasso di gravidanza (RR 1,59; IC 95%, 1,01– 2,50), ma non è stato riscontrato alcun beneficio per i concepimenti senza IVF (RR 2,20; IC 95%, 0,98–4,93), concepimenti da IVF (RR 1,06; IC 95%, 0,53–2,13) e LBR (RR, 1,54; IC 95%, 0,93–2,56). Gli autori hanno eseguito una sotto-analisi escludendo lo studio LIFEstyle, a causa del suo peso significativo sull'eterogeneità della meta-analisi, e hanno rilevato che la dieta e l'esercizio fisico offrivano un vantaggio statistico per LBR (RR 1,86; IC 95%, 1,25–2,77). Una seconda meta-analisi pubblicata nel 2020 condotta su 8 RCT ha rilevato che i programmi sullo stile di vita non avevano alcun impatto sul LBR ed erano probabilmente associati ad un aumentato rischio di aborto spontaneo (RR 1,50; IC 95%, 1,04–2,16)<sup>335</sup>.

Considerati nel loro complesso questi dati suggeriscono che gli interventi sullo stile di vita, i farmaci per la perdita di peso e la chirurgia bariatrica portano a una significativa perdita di peso e possono aumentare le possibilità di concepimento non-IVF; tuttavia, i loro effetti sugli outcome ostetrici non sono ancora chiari. Mentre gli studi di intervento sulla perdita di peso non hanno in genere dimostrato un miglioramento del LBR tra i pazienti che seguono trattamenti per la fertilità, alcuni studi hanno dimostrato una riduzione della morbilità della gravidanza, suggerendo una maggiore probabilità di una gravidanza senza complicanze e di nati vivi. Nelle donne anovulatorie obese, gli studi supportano l'attuazione di un intervento di perdita di peso per migliorare le loro possibilità di concepimento non-IVF e il tasso di ovulazione in risposta all'induzione dell'ovulazione. Nelle donne obese con cicli mestruali ovulatori e in quelle che devono ricorrere all'IVF, i trial non supportano l'attuazione di un intervento di perdita di peso per migliorare il LBR. Tuttavia, la perdita di peso prima dell'IVF può ridurre il tasso di complicanze procedurali dell'IVF e la perdita di peso prima della gravidanza può ridurre il rischio di alcune complicanze della gravidanza. Sono necessari ulteriori studi per chiarire i rischi e benefici materni e fetali associati agli interventi di perdita di peso prima della gravidanza, in particolare perché si riferiscono ai disturbi ipertensivi della gravidanza e al rischio di aborto spontaneo<sup>336,337</sup>.

## 12. Soglie di BMI e trattamenti per infertilità

In alcuni sistemi sanitari nazionali sono state fissate soglie arbitrarie di BMI, al di sotto delle quali è consentito il trattamento dell'infertilità e al di sopra delle quali tale trattamento è negato fino a quando la paziente non perde peso. I sostenitori delle soglie di BMI hanno formulato queste raccomandazioni sulla base dei rischi anestesiológicos e procedurali durante le procedure di prelievo ovocitario, così come sulla base del rischio ostetrico<sup>338,339,340</sup>. Si presuppone che la perdita di peso possa essere considerata un target adeguato che può migliorare gli outcome dei trattamenti per l'infertilità e gli outcome ostetrici<sup>341,342</sup>. Nelle pazienti con obesità possono verificarsi difficoltà nell'effettuare adeguatamente il prelievo ovocitario, il trasferimento embrionario, l'inseminazione, e il monitoraggio ecografico<sup>343,344</sup>. L'obesità durante la gravidanza aumenta molti dei rischi materni, fetali e neonatali<sup>345,346</sup>, sollevando questioni etiche sulla possibilità di causare danni alle donne obese e alla loro prole<sup>347</sup>.

L'idea di destinare risorse limitate a pazienti a rischio con outcome peggiori solleva preoccupazioni per la violazione del principio etico di giustizia<sup>348,349</sup>.

Il *Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists* ha raccomandato una soglia di BMI di 35 kg/m<sup>2</sup><sup>350</sup>, e la Nuova Zelanda riserva l'accesso all'IVF finanziata con fondi pubblici alle donne con un BMI <32 kg/m<sup>2</sup><sup>351</sup>. Nel Regno Unito, i *Clinical Commissioning Groups* generalmente fissano soglie di BMI a 30-35 kg/m<sup>2</sup>, al di sopra delle quali le donne non possono accedere alle cure per la fertilità finanziate con fondi pubblici<sup>352</sup>. In Nord America e in Italia non ci sono soglie nazionali raccomandate di BMI. Un'indagine sui centri canadesi di IVF ha rilevato che il 50% dei protocolli aveva una soglia di BMI dichiarata che variava da 35 a 45 kg/m<sup>2</sup>. Il motivo più frequentemente addotto per fissare una soglia di BMI era la preoccupazione per il rischio ostetrico<sup>353</sup>.

Negli USA, il 65% dei protocolli dei centri membri del SART che hanno risposto a un sondaggio aveva una soglia dichiarata di BMI. Ad eccezione di un centro con una soglia di BMI >50 kg/m<sup>2</sup>, l'intervallo di BMI era 35-45 kg/m<sup>2</sup>. La ragione più frequentemente adottata per fissare una soglia era la preoccupazione per i rischi anestesiológicos. Tutti i centri di grandi dimensioni (≥1.000 cicli/anno) avevano una policy ufficiale. Negli Stati dove è prevista la rimborsabilità delle procedure per i trattamenti di infertilità, è molto più comune adottare una soglia di BMI per accedere alle stesse. Alcuni programmi hanno criteri aggiuntivi come peso effettivo, circonferenza collo/addome/vita, rapporto vita-fianchi, percentuale di grasso corporeo, presenza di altre comorbidità e tentativo di trasferimento embrionario inadeguato<sup>354</sup>. La maggior parte degli specialisti di medicina materno-fetale e di endocrinologia riproduttiva e infertilità, intervistati in una recente survey, è favorevole all'istituzione di una soglia superiore di BMI e oltre il 99% ritiene che le organizzazioni professionali nazionali dovrebbero rilasciare "una dichiarazione ufficiale per guidare i medici"<sup>355</sup>.

In Italia, al momento, non esistono delle soglie di BMI per l'accesso ai trattamenti di riproduzione medicalmente assistita anche se diversi centri adottano una propria policy interna.

Chi si oppone alle soglie di BMI fa riferimento alla posizione dell'*American College of Obstetricians and Gynecologists* secondo cui "non è etico per gli ostetrici-ginecologi rifiutare l'assistenza ad un paziente o rifiutarsi di continuare in sicurezza le cure che rientrano nel proprio ambito clinico esclusivamente sulla base di un cut-off arbitrario del BMI o perché la paziente è obesa"<sup>356</sup>. Questi professionisti fanno riferimento a dati recenti che mettono in discussione le ipotesi sui rischi del prelievo ovocitario nelle donne con obesità, sul fatto che suggerire alle pazienti una modifica dello stile di vita al fine di ottenere una perdita di peso prima dei trattamenti per l'infertilità possa raggiungere tale obiettivo e migliorare i tassi di successo dei trattamenti per l'infertilità. Notano inoltre che la perdita di peso dopo la chirurgia

bariatrica è associata ad alcuni esiti ostetrici migliorati, ma anche ad un aumento del rischio di alcuni esiti ostetrici avversi<sup>357,358,359,360</sup>. La preoccupazione per la violazione dei principi etici di autonomia della paziente, i pro e i contro e l'equità sociale sono gli argomenti predominanti tra gli oppositori delle soglie di BMI <sup>361,362,363,364,365</sup>.

Per quanto riguarda i problemi di sicurezza, una recente serie di casi di un programma ospedaliero di IVF che ha valutato 256 prelievi ovocitari in 144 donne con un BMI >40 kg/m<sup>2</sup>, inclusi 32 prelievi ovocitari in donne con un BMI >50 kg/m<sup>2</sup>, suggerisce che tali procedure possano essere eseguite in sicurezza in donne con obesità di classe 3 e 4, qualora gestite nel contesto clinico appropriato. La necessità di prelievo ovocitario per via addominale, la conversione da maschera semplice a maschera laringea per la ventilazione, o la necessità di una via aerea orale o nasale si è resa necessaria in meno del 7% dei prelievi. L'uso della pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) per gestire la desaturazione di ossigeno è stato necessario nel 18% delle donne con un BMI >40 kg/m<sup>2</sup>. Rispetto ai prelievi con un BMI <40 kg/m<sup>2</sup>, erano necessarie dosi più elevate di farmaci anestetici e la durata della procedura era di circa il 20% più lunga nelle categorie con BMI più alto<sup>366</sup>. I risultati di questa serie sono incoraggianti anche se i dati dovranno essere confermati da ulteriori studi. La Tabella 4 riporta i pro e contro dell'adozione di soglie di BMI.

Sulla base dei dati disponibili, non esiste una direttiva medica o etica per l'adozione di una soglia di BMI a livello sociale; al contrario, ci sono dati robusti contro una tale politica. Tuttavia, esistono significativi problemi di sicurezza associati all'aumento del BMI, in particolare nel caso dell'IVF. Negli USA, la maggior parte dei prelievi ovocitari e di altre procedure per il miglioramento della fertilità sono condotti in strutture ambulatoriali dove l'intubazione endotracheale non è immediatamente disponibile e dove la capacità di gestire le complicanze procedurali può essere limitata. Le donne con obesità patologica hanno una ridotta capacità funzionale residua e un aumentato consumo di ossigeno, e desaturano rapidamente se vanno in apnea. La ventilazione con maschera facciale per mantenere un'adeguata ossigenazione può essere difficoltosa<sup>367</sup> e le pazienti possono richiedere una via area oronasale o la CPAP, che potrebbe non essere disponibile in diverse strutture.

I dati sugli outcome della chirurgia ambulatoriale per i pazienti con BMI compreso tra 40 e 50 kg/m<sup>2</sup> sono limitati e, pertanto, è verosimile che altri fattori come la difficoltà di ventilazione, le malattie cardiovascolari (es. ipertensione), l'apnea ostruttiva del sonno e le disfunzioni endocrine possano giocare un ruolo. Idealmente, i pazienti con queste comorbilità dovrebbero essere valutati prima del giorno dell'intervento<sup>368</sup>. Attrezzature come i tavoli da sala operatoria potrebbero non essere adeguate a sostenere il peso delle pazienti con un BMI elevato. La visualizzazione ecografica delle ovaie e della cervice nelle pazienti obese è spesso difficoltosa, limitando la possibilità di eseguire in regime di sicurezza il prelievo ovocitario, il trasferimento di embrioni e le inseminazioni. Date queste limitazioni, i singoli programmi potrebbero dover adottare specifiche soglie di BMI, che dovrebbero essere basate esclusivamente sulla sicurezza e sulla capacità di eseguire prelievi di ovociti e altre procedure all'interno del setting specifico. La valutazione da parte del team anestesiologicalo è un aspetto essenziale per definire tali soglie. Allo stesso tempo, la considerazione delle evidenze disponibili, la valutazione di potenziali bias, e il rispetto dei principi etici di autonomia del paziente, e gli aspetti medico-legali dovrebbero essere implementati nelle policy specifiche della struttura.

Pro	Contro
Sicurezza anestesiológica e procedurale e motivi tecnici <sup>369,370</sup> .	I dati preliminari, che richiedono una conferma da studi aggiuntivi, dimostrano che il prelievo ovocitario in donne con obesità di classe 3 e 4 può essere eseguito in sicurezza in ambiente clinico adeguato <sup>371</sup> .
Diminuita percentuale di gravidanze e nati vivi all'incremento del BMI <sup>372,373</sup> .	L'accesso all'IVF è consentito in presenza di altri fattori già associati a percentuali inferiori di gravidanza e nati vivi, come età materna avanzata e ridotta riserva ovarica <sup>374,375,376</sup> .
Aumentati rischi materni, fetali e neonatali collegati alla gravidanza in donne obese <sup>377,378</sup> .	L'accesso all'IVF è consentito in presenza di patologie quali ipertensione, diabete, tumori e uso di farmaci che comportano rischi materni, fetali e neonatali <sup>379</sup> .
Consapevolezza del fatto che la perdita di peso può essere fattibile e che questo comporta un miglioramento della fertilità e degli esiti ostetrici <sup>380,381</sup> .	Il target della perdita di peso spesso non è raggiunto, il tempo per ottenere una gravidanza è prolungato e i LBR sono sovrapponibili o inferiori nelle donne che avevano intrapreso un percorso di modifica dello stile di vita mirato alla perdita di peso, rispetto ad un trattamento diretto dell'infertilità. La perdita di peso dopo chirurgia bariatrica diminuisce il rischio di diabete gestazionale e macrosomia ma aumenta il rischio di avere neonati piccoli per l'epoca gestazionale e parto pretermine <sup>382,383,384,385</sup> .
Preoccupazione di violare il principio etico di beneficenza/non maleficenza causando un danno alle donne obese e ai loro figli come conseguenza del trattamento dell'infertilità e gravidanza <sup>386</sup> .	Preoccupazione per la violazione del principio etico di beneficenza/ non maleficenza esacerbando la sofferenza psicologica latente a causa di bassa autostima, ansia e depressione qualora il trattamento per l'infertilità dovesse venire negato <sup>387,388</sup> .
Preoccupazione di violare il principio etico di giustizia allocando risorse limitate in pazienti già a rischio di esiti peggiori <sup>389,390</sup> .	Preoccupazione per la violazione del principio etico di giustizia nel negare la possibilità di una gravidanza alla minoranza di donne infertili con obesità, discriminando i gruppi etnici con prevalenza di obesità, a causa di percezioni sociologiche ed individuali errate verso le donne obese <sup>391,392,393,394,395</sup> .
Evidenza per la quale la perdita di peso migliora la possibilità di concepimento senza l'utilizzo di tecniche di PMA <sup>396,397</sup> .	Preoccupazione per la violazione del principio etico di autonomia nel negare alle donne infertili e obese la scelta di procreare <sup>398</sup> .
Nota: BMI=indice di massa corporea; IVF= fecondazione in vitro.	

**Tabella 4. Pro e contro nell'adottare soglie di BMI**

## 13. Raccomandazioni

- Sebbene l'obesità aumenti il rischio di infertilità, la maggior parte delle donne e degli uomini obesi sono fertili.
- Le donne con obesità sono maggiormente a rischio di infertilità e di sviluppare complicanze materne e fetali durante la gravidanza.
- Gli uomini obesi possono avere una funzionalità riproduttiva e sessuale ridotta.
- La modifica dello stile di vita e la terapia farmacologica si sono dimostrate efficaci nel promuovere la perdita di peso.
- I trial clinici sulla perdita di peso nelle donne con obesità e infertilità hanno spesso dimostrato un alto tasso di abbandono; per questo si dovrebbe prendere in considerazione il desiderio e la disponibilità del paziente a perdere peso, nonché il potenziale effetto sulle possibilità complessive di successo ritardando l'inizio del trattamento dell'infertilità, qualora si raccomandi di posticipare il concepimento al fine di ottenere prima una perdita di peso tenendo conto del rischio-beneficio del fattore età.
- L'obesità femminile si associa a disfunzione ovulatoria, ridotta responsività ovarica ai farmaci per l'induzione dell'ovulazione, alterazione della funzione ovocitaria ed endometriale e LBR inferiori dopo l'IVF.
- Nelle donne anovulatorie con obesità, gli interventi di perdita di peso migliorano le possibilità di concepimento non associate a RMA.
- Nelle donne anovulatorie con obesità, gli interventi di perdita di peso migliorano il tasso di ovulazione in risposta all'induzione dell'ovulazione. Tuttavia, non è stato dimostrato che migliorino il LBR.
- Nelle donne ovulatorie con obesità, gli interventi di perdita di peso pre-gravidanza non hanno dimostrato di migliorare il LBR, con o senza IVF.
- I trial clinici sulla perdita di peso nelle donne con obesità e infertilità non hanno mostrato un miglioramento del LBR dopo il trattamento. Tuttavia, la perdita di peso può aumentare le possibilità di concepimento spontaneo.
- L'effetto degli interventi di perdita di peso pre-gravidanza sulle complicanze materne e fetali non è univoco.
- Sulla base delle evidenze disponibili, non esiste una direttiva medica o etica per l'adozione di una soglia di BMI a livello sociale per offrire un trattamento dell'infertilità; al contrario, ci sono evidenze robuste contro una tale politica.
- L'adozione di soglie specifiche di BMI, ai fini della RMA, dovrebbe essere definita a livello locale esclusivamente sulla base della capacità di eseguire in sicurezza il prelievo ovocitario e altre procedure.
- La sola obesità non dovrebbe essere criterio per negare a un paziente, o a una coppia, l'accesso ai percorsi di RMA.
- La chirurgia bariatrica è indicata solo in caso di fallimento delle misure terapeutiche dietetico-comportamentali e farmacologiche, ma nella donna la ricerca della gravidanza dovrebbe essere posticipata di almeno 1 anno dopo l'intervento.

- Prima di un ciclo di IVF, le donne con obesità dovrebbero essere valutate attentamente da un team multidisciplinare per determinare la sicurezza del prelievo ovocitario in anestesia, considerando fattori come il BMI e le comorbidità.
- Quando l'obesità aumenta i rischi del trattamento, dovrebbe essere intrapresa un'analisi del rischio clinico, bilanciando l'autonomia del paziente ed il beneficio atteso.
- La consulenza pre-gravidanza per le coppie con obesità dovrebbe affrontare le conseguenze riproduttive e materno-fetali dell'obesità.
- Sono necessari ulteriori studi per:
  - determinare le migliori pratiche, validare i dati sulla sicurezza e ottimizzare l'accesso ai prelievi ovocitari nel contesto dell'obesità di classe 3 e 4;
  - chiarire la relazione tra l'obesità maschile e la funzionalità riproduttiva;
  - definire i rischi e benefici materni e fetali associati agli interventi di perdita di peso prima della gravidanza, in particolare poiché si riferiscono ai disturbi ipertensivi della gravidanza e al rischio di aborto spontaneo.

## Appendice 1. Affiliazioni degli autori

- Bernardi Stefano. Psicologo, specialista in Psicoterapia. Libero professionista presso “Nuova Ricerca Rimini”.
- Brancato Davide. Medico Chirurgo specialista in Endocrinologia e Diabetologia. U.O.C. Medicina interna/Diabetologia, CRR Centro regionale di riferimento per la Diabetologia, Ospedale di Partinico (Palermo).
- Cartabellotta Antonino. Medico Chirurgo, specialista in Medicina Interna e Gastroenterologia. Presidente Fondazione GIMBE, Bologna.
- Chianelli Marco. Medico Chirurgo specialista in Endocrinologia. Coordinatore Commissione Obesità, Associazione Medici Endocrinologi; UOC Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)
- Corsetti Veronica. Biologo nutrizionista. Ricercatore CNR (IFT) e Libera professionista.
- Disoteo Olga Eugenia. Medico Chirurgo, specialista in Endocrinologia. Coordinatore Commissione Diabete, Associazione Medici Endocrinologi; S.C. Diabetologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano.
- Foschi Diego, Medico Chirurgo, specialista in Chirurgia generale. Direttore Scientifico Centro Bariatico Piemontese, Istituto Clinico San Gaudenzio, Novara.
- Iaccarino Stefania. Medico Chirurgo, specialista in Ginecologia e Ostetricia. Responsabile Centro Megaride Fertility Network, Napoli.
- Laganà Antonio Simone. Medico Chirurgo, specialista in Ginecologia e Ostetricia. Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza “G. D’Alessandro” (ProMISE), Università degli Studi di Palermo.
- Liprino Annalisa. Medico Chirurgo, specialista in Ginecologia e Ostetricia. Centro Hera, Unità di Medicina della Riproduzione, Catania.
- Minasi Maria Giulia. Biologo nutrizionista. Libera professionista presso LaVitaminaSi - Nutrizione clinica e biologia della riproduzione, Roma.
- Muscogiuri Giovanna. Medico Chirurgo, specialista in Endocrinologia e malattie del metabolismo. U.O.C. di Endocrinologia, Diabetologia e Andrologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II, Napoli
- Nappi Rossella. Medico Chirurgo, specialista in Ginecologia e Ostetricia e in Endocrinologia Ginecologica. Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia.
- Picconeri Maria Giuseppina. Medico Chirurgo, specialista in Ginecologia e Ostetricia. Nike Medical Center, Roma.
- Rossato Marco. Medico Chirurgo, specialista in Endocrinologia. Azienda Ospedale Università di Padova.
- Zito Gabriella. Medico Chirurgo, specialista in Ginecologia e Ostetricia. SC Fisiopatologia della Riproduzione Umana e PMA, IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, Trieste.

## Bibliografia

---

- <sup>1</sup> Collaborators GBDO, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377:13–27
- <sup>2</sup> Fryar CD, Carroll MD, Afful J. Prevalence of overweight, obesity, and severe obesity among adults aged 20 and over: United States, 1960–1962 through 2015–2016. *NCHS Health E-Stats* 2018.
- <sup>3</sup> Deputy NP, Dub B, Sharma AJ. Prevalence and trends in prepregnancy normal weight - 48 States, New York City, and District of Columbia, 2011–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;66: 1402–7.
- <sup>4</sup> World Health Organization. WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Disponibile a: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf>. Ultimo accesso: 30 gennaio 2023.
- <sup>5</sup> Balakrishnan VS. Europe's obesity burden on the rise: WHO report. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10:488.
- <sup>6</sup> Istituto Superiore di Sanità. OKKIO alla SALUTE. Disponibile a: [www.epicentro.iss.it/okkioallasalute](http://www.epicentro.iss.it/okkioallasalute). Ultimo accesso: 30 gennaio 2023.
- <sup>7</sup> Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza PASSI 2020-2021. Disponibile a: [www.epicentro.iss.it/passi](http://www.epicentro.iss.it/passi). Ultimo accesso: 30 gennaio 2023.
- <sup>8</sup> Collaborators GBDO, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377:13–27.
- <sup>9</sup> Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of over-weight and obesity in adults: executive summary. Expert panel on the identification, evaluation, and treatment of overweight in adults. *Am J Clin Nutr* 1998;68:899–917.
- <sup>10</sup> Kim DD, Basu A. Estimating the medical care costs of obesity in the United States: systematic review, meta-analysis, and empirical analysis. *Value Health* 2016;19:602–13.
- <sup>11</sup> Andersson E, Eliasson B, Steen Carlsson K. Current and future costs of obesity in Sweden. *Health Policy.* 2022;126:558-564.
- <sup>12</sup> Spanggaard M, Bøgelund M, Dirksen C, Jørgensen NB, Madsbad S, Panton UH, Pedersen MH, Reitzel SB, Johansen P. The substantial costs to society associated with obesity - a Danish register-based study based on 2002-2018 data. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2022;22:823-833.
- <sup>13</sup> OECD. The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention. *OECD Health Policy Studies.* OECD Publishing, Paris, 2019.
- <sup>14</sup> D'Errico M, Pavlova M, Spandonaro F. The economic burden of obesity in Italy: a cost-of-illness study. *Eur J Health Econ.* 2022;23(2):177-192
- <sup>15</sup> Mutsaerts MA, van Oers AM, Groen H, Burggraaff JM, Kuchenbecker WK, Perquin DA, et al. Randomized trial of a lifestyle program in obese infertile women. *N Engl J Med* 2016;374:1942–53.
- <sup>16</sup> Einarsson S, Bergh C, Friberg B, Pinborg A, Klajnbard A, Karlstrom P, et al. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2017;32:1621–30.
- <sup>17</sup> Legro RS, Dodson WC, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, Stetter CM, Williams NI, et al. Randomized controlled trial of preconception interventions in infertile women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4048–58.
- <sup>18</sup> Hoek A, Wang Z, van Oers AM, Groen H, Cantineau AEP. Effects of preconception weight loss after lifestyle intervention on fertility outcomes and pregnancy complications. *Fertil Steril.* 2022;118:456-462.
- <sup>19</sup> Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril* 2021;116:1266-1285.
- <sup>20</sup> Taghavi SA, van Wely M, Jahanfar S, Bazarganipour F. Pharmacological and non-pharmacological strategies for obese women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;3:CD012650.
- <sup>21</sup> Mazur-Bialy AI. Asprosin-A Fasting-Induced, Glucogenic, and Orexigenic Adipokine as a New Promising Player. Will It Be a New Factor in the Treatment of Obesity, Diabetes, or Infertility? A Review of the Literature. *Nutrients* 2021 14;13:620.
- <sup>22</sup> Kim SY, Park ES, Kim HW. Effectiveness of Non-Pharmacological Interventions for Overweight or Obese Infertile Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:7438.
- <sup>23</sup> Wang Z, Zhao J, Ma X, Sun Y, Hao G, Yang A, Ren W, Jin L, Lu Q, Wu G, Ling X, Hao C, Zhang B, Liu X, Yang D, Zhu Y, Li J, Bao H, Wang A, Liu J, Chen ZJ, Tan J, Shi Y. Effect of Orlistat on Live Birth Rate in Overweight or Obese Women Undergoing IVF-ET: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:e3533-e3545.

- 
- <sup>24</sup> Arya S, Hansen KR, Peck JD, Wild RA; National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network. Metabolic syndrome in obesity: treatment success and adverse pregnancy outcomes with ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225:280.e1-280.e11.
- <sup>25</sup> Price SA, Sumithran P, Prendergast LA, Nankervis AJ, Permezel M, Proietto J. Time to pregnancy after a prepregnancy very-low-energy diet program in women with obesity: substudy of a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2020;114:1256-1262.
- <sup>26</sup> Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *J Am Med Assoc* 1995;273:461-5.
- <sup>27</sup> Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122: 481-6.
- <sup>28</sup> Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;128:81-8.
- <sup>29</sup> Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC. Weight, diet, and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. *N Engl J Med* 1989;321:563-9.
- <sup>30</sup> Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *J Am Med Assoc* 1997;278:1407-11.
- <sup>31</sup> Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC working group. *N Engl J Med* 2016;375:794-8.
- <sup>32</sup> Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC. Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol* 1996;144:1143-50.
- <sup>33</sup> Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:171-7.
- <sup>34</sup> Quetelet A. *Physique sociale ou essai sur le développement des facultés de l'homme*. Brussels, Belgium: C. Muquardt; 1869.
- <sup>35</sup> World Health Organization. WHO Technical Report Series 894. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, 2000. Disponibile a: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>. Ultimo accesso: 30 gennaio 2023.
- <sup>36</sup> Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999;341:427-34.
- <sup>37</sup> WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157-63.
- <sup>38</sup> Jayedi A, Soltani S, Zargar MS, Khan TA, Shab-Bidar S. Central fatness and risk of all cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of 72 prospective cohort studies. *BMJ* 2020;370:m3324.
- <sup>39</sup> Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *J Am Med Assoc* 1995;273:461-5.
- <sup>40</sup> Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122: 481-6.
- <sup>41</sup> Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;128:81-8.
- <sup>42</sup> Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *J Am Med Assoc* 1997;278:1407-11.
- <sup>43</sup> Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999;341:427-34.
- <sup>44</sup> Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Missmer SA, Rosner B, Chavarro JE. Association of fecundity with changes in adult female weight. *Obstet Gynecol* 2015;126:850-8.
- <sup>45</sup> ACOG Practice Bulletin No 156: Obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;126:112-26
- <sup>46</sup> Craig JR, Jenkins TG, Carrell DT, Hotaling JM. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertil Steril* 2017;107:848-59.
- <sup>47</sup> Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril* 2017;107:840-7.
- <sup>48</sup> Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:247.e1-11.
- <sup>49</sup> Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
- <sup>50</sup> Rogers J, Mitchell GW Jr. The relation of obesity to menstrual disturbances. *N Engl J Med* 1952;247:53-5.
- <sup>51</sup> Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in over-weight and obese women. *Arch Intern Med* 2006;166:2081-6.
- <sup>52</sup> Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramirez M, Botella Carretero JI. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017;23:390-408.
- <sup>53</sup> 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;93:2004–11.
- <sup>54</sup> Castillo-Martinez L, Lopez-Alvarenga JC, Villa AR, Gonzalez-Barranco J. Menstrual cycle length disorders in 18- to 40-y-old obese women. *Nutrition* 2003;19:317–20.
- <sup>55</sup> 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;3:57–73.
- <sup>56</sup> Legro RS, Dodson WC, Gnatuk CL, Estes SJ, Kunselman AR, Meadows JW, et al. Effects of gastric bypass surgery on female reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4540–8.
- <sup>57</sup> Bhandari S, Ganguly I, Bhandari M, Agarwal P, Singh A, Gupta N, et al. Effect of sleeve gastrectomy bariatric surgery-induced weight loss on serum AMH levels in reproductive aged women. *Gynecol Endocrinol* 2016;32: 799–802.
- <sup>58</sup> Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril* 2017;107:840–7.
- <sup>59</sup> Castillo-Martinez L, Lopez-Alvarenga JC, Villa AR, Gonzalez-Barranco J. Menstrual cycle length disorders in 18- to 40-y-old obese women. *Nutrition* 2003;19:317–20.
- <sup>60</sup> 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;3:57–73.
- <sup>61</sup> 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;93:2004–11.
- <sup>62</sup> Lake JK, Power C, Cole TJ. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21: 432–8.
- <sup>63</sup> Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181–91.
- <sup>64</sup> Rogers J, Mitchell GW Jr. The relation of obesity to menstrual disturbances. *N Engl J Med* 1952;247:53–5.
- <sup>65</sup> Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology* 1994;5:247–50.
- <sup>66</sup> Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:171–7.
- <sup>67</sup> Kuchenbecker WK, Groen H, Zijlstra TM, Bolster JH, Slart RH, van der Jagt EJ, et al. The subcutaneous abdominal fat and not the intraabdominal fat compartment is associated with anovulation in women with obesity and infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2107–12.
- <sup>68</sup> Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PA, te Velde ER, Habbema JD, Vrieswijk B, et al. Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *Br Med J* 1993;306:484–7.
- <sup>69</sup> Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:162–8.
- <sup>70</sup> Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:162–8.
- <sup>71</sup> Legro RS. Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment. *Semin Reprod Med* 2012;30:496–506.
- <sup>72</sup> Legro RS, Dodson WC, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, Stetter CM, Williams NI, et al. Randomized controlled trial of preconception interventions in infertile women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4048–58.
- <sup>73</sup> Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:1502–5.
- <sup>74</sup> Palomba S, Falbo A, Giallauria F, Russo T, Rocca M, Tolino A, et al. Six weeks of structured exercise training and hypocaloric diet increases the probability of ovulation after clomiphene citrate in overweight and obese patients with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2010;25:2783–91.
- <sup>75</sup> Kumar P, Arora S. Orlistat in polycystic ovarian syndrome reduces weight with improvement in lipid profile and pregnancy rates. *J Hum Reprod Sci* 2014;7:255–61.
- <sup>76</sup> Thomson RL, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Brinkworth GD. The effect of a hypocaloric diet with and without exercise training on body composition, cardiometabolic risk profile, and reproductive function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3373–80.
- <sup>77</sup> Best D, Avenell A, Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Reprod Update* 2017;23:681–705.
- <sup>78</sup> Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramirez M, Botella Carretero JI. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017;23:390–408.
- <sup>79</sup> Small CM, Manatunga AK, Marcus M. Validity of self-reported menstrual cycle length. *Ann Epidemiol* 2007;17:163–70.
- <sup>80</sup> Santoro N, Lasley B, McConnell D, Allsworth J, Crawford S, Gold EB, 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;89:2622–31.
- <sup>81</sup> Jain A, Polotsky AJ, Rochester D, Berga SL, Loucks T, Zeitlian G, et al. Pulsatile luteinizing hormone amplitude and

- 
- progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 2468–73.
- <sup>82</sup>Kolotkin RL, Zunker C, Ostbye T. Sexual functioning and obesity: a review. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20:2325–33.
- <sup>83</sup>Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril* 2017;107:840–7.
- <sup>84</sup>Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramirez M, Botella Carretero JI. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017;23:390–408.
- <sup>85</sup>Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction* 2010;140:347–64.
- <sup>86</sup>Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003;9:359–72.
- <sup>87</sup>Diamanti-Kandaraki E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012;33:981–1030.
- <sup>88</sup>Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Fertil Steril* 2002;77:91–7.
- <sup>89</sup>Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Alvero R, et al. The pregnancy in polycystic ovary syndrome II study: baseline characteristics and effects of obesity from a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2014;101:258–69.e8.
- <sup>90</sup>Souter I, Baltagi LM, Kuleta D, Meeker JD, Petrozza JC. Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 2011; 95:1042–7.
- <sup>91</sup>Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 2004;19:2523–8.
- <sup>92</sup>Shah DK, Missmer SA, Berry KF, Racowsky C, Ginsburg ES. Effect of obesity on oocyte and embryo quality in women undergoing in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 2011;118:63–70.
- <sup>93</sup>Moragianni VA, Jones SM, Ryley DA. The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2012; 98:102–8.
- <sup>94</sup>Wang JX, Davies M, Norman RJ. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *Br Med J* 2000;321:1320–1.
- <sup>95</sup>Pinborg A, Gaarslev C, Hougaard CO, Nyboe Andersen A, Andersen PK, Boivin J, et al. Influence of female bodyweight on IVF outcome: a longitudinal multicentre cohort study of 487 infertile couples. *Reprod Biomed Online* 2011;23:490–9.
- <sup>96</sup>Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1533–40.
- <sup>97</sup>Jungheim ES, Macones GA, Odem RR, Patterson BW, Lanzendorf SE, Ratts VS, et al. Associations between free fatty acids, cumulus oocyte complex morphology and ovarian function during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2011;95:1970–4.
- <sup>98</sup>Leary C, Leese HJ, Sturmey RG. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Hum Reprod* 2015;30:122–32.
- <sup>99</sup>Leary C, Leese HJ, Sturmey RG. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Hum Reprod* 2015;30:122–32.
- <sup>100</sup>Marquard KL, Stephens SM, Jungheim ES, Ratts VS, Odem RR, Lanzendorf S, et al. Polycystic ovary syndrome and maternal obesity affect oocyte size in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2011;95:2146–9.e1.
- <sup>101</sup>Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 2004;19:2523–8.
- <sup>102</sup>Zhang J, Liu H, Mao X, Chen Q, Fan Y, Xiao Y, et al. Effect of body mass index on pregnancy outcomes in a freeze-all policy: an analysis of 22,043 first autologous frozen-thawed embryo transfer cycles in China. *BMC Med* 2019;17:114.
- <sup>103</sup>Orvieto R, Meltzer S, Nahum R, Rabinson J, Anteby EY, Ashkenazi J. The influence of body mass index on in vitro fertilization outcome. *Int J Gynecol Obstet* 2009;104:53–5.
- <sup>104</sup>Depalo R, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Vacca MP, Giorgino F, et al. Oocyte morphological abnormalities in overweight women undergoing in vitro fertilization cycles. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:880–4.
- <sup>105</sup>Metwally M, Cutting R, Tipton A, Skull J, Ledger WL, Li TC. Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients. *Reprod Biomed Online* 2007;15:532–8.
- <sup>106</sup>Kudesia R, Wu H, Hunter Cohn K, Tan L, Lee JA, Copperman AB, et al. The effect of female body mass index on in vitro fertilization cycle outcomes: a multi-center analysis. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:2013–23.
- <sup>107</sup>Leary C, Leese HJ, Sturmey RG. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Hum Reprod* 2015;30:122–32.
- <sup>108</sup>Bartolacci A, Buratini J, Moutier C, Guglielmo MC, Novara PV, Brambillasca F, et al. Maternal body mass index affects embryo morphology: a time-lapse study. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:1109–16.
- <sup>109</sup>Goldman KN, Hodes-Wertz B, McCulloh DH, Flom JD, Grifo JA. Association of body mass index with embryonic aneuploidy.

---

Fertil Steril 2015;103:744–8.

- <sup>110</sup> Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril* 2016; 105:663–9.
- <sup>111</sup> Kawwass JF, Kulkarni AD, Hipp HS, Crawford S, Kissin DM, Jamieson DJ. Extremities of body mass index and their association with pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization in the United States. *Fertil Steril* 2016;106:1742–50.
- <sup>112</sup> Goldman RH, Farland LV, Thomas AM, Zera CA, Ginsburg ES. The combined impact of maternal age and body mass index on cumulative live birth following in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:617.e1–13.
- <sup>113</sup> Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551–66.
- <sup>114</sup> Luzzo KM, Wang Q, Purcell SH, Chi M, Jimenez PT, Grindler N, et al. High fat diet induced developmental defects in the mouse: oocyte meiotic aneuploidy and fetal growth retardation/brain defects. *PLoS One* 2012;7:e49217.
- <sup>115</sup> Jungheim ES, Schoeller EL, Marquard KL, Loudon ED, Schaffer JE, Moley KH. Diet-induced obesity model: abnormal oocytes and persistent growth abnormalities in the offspring. *Endocrinology* 2010;151: 4039–46.
- <sup>116</sup> Reynolds KA, Boudoures AL, Chi MM, Wang Q, Moley KH. Adverse effects of obesity and/or high-fat diet on oocyte quality and metabolism are not reversible with resumption of regular diet in mice. *Reprod Fertil Dev* 2015;27:716–24.
- <sup>117</sup> Boots CE, Boudoures A, Zhang W, Drury A, Moley KH. Obesity-induced oocyte mitochondrial defects are partially prevented and rescued by supplementation with co-enzyme Q10 in a mouse model. *Hum Reprod* 2016;31:2090–7.
- <sup>118</sup> Boudoures AL, Chi M, Thompson A, Zhang W, Moley KH. The effects of voluntary exercise on oocyte quality in a diet-induced obese murine model. *Reproduction* 2016;151:261–70.
- <sup>119</sup> Goldman RH, Farland LV, Thomas AM, Zera CA, Ginsburg ES. The combined impact of maternal age and body mass index on cumulative live birth following in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:617.e1–13.
- <sup>120</sup> Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril* 2016; 105:663–9.
- <sup>121</sup> Luke B, Brown MB, Stern JE, Missmer SA, Fujimoto VY, Leach R. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Hum Reprod* 2011;26:245–52.
- <sup>122</sup> Jungheim ES, Schon SB, Schulte MB, DeUgarte SA, Fowler SA, Tuuli MG. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2013;28:2720–7.
- <sup>123</sup> Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC working group. *N Engl J Med* 2016;375:794–8.
- <sup>124</sup> Argenta P, Svendsen E, Elishaev E, Gloyeske N, Geller MA, Edwards RP, et al. Hormone receptor expression patterns in the endometrium of asymptomatic morbidly obese women before and after bariatric surgery. *Gynecol Oncol* 2014;133:78–82.
- <sup>125</sup> Bellver J, Martínez-Conejero JA, Labarta E, Alamá P, Melo MA, Remohí J, et al. Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011;95:2335–41.
- <sup>126</sup> Darcy E., Broughton M.D., Kelle H. Moley, M.D. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact March 12, 2017 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>.
- <sup>127</sup> Gonzalez RR, Leavis P. Leptin upregulates beta3-integrin expression and interleukin-1beta, upregulates leptin and leptin receptor expression in human endometrial epithelial cell cultures. *Endocrine* 2001;16:21–8.
- <sup>128</sup> Tanaka T, Umesaki N. Leptin regulates the proliferation and apoptosis of human endometrial epithelial cells. *Int J Mol Med* 2008;22:683–9.
- <sup>129</sup> Souter I, Baltagi LM, Kuleta D, Meeker JD, Petrozza JC. Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 2011; 95:1042–7.
- <sup>130</sup> Shah DK, Missmer SA, Berry KF, Racowsky C, Ginsburg ES. Effect of obesity on oocyte and embryo quality in women undergoing in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 2011;118:63–70.
- <sup>131</sup> Zhang D, Zhu Y, Gao H, Zhou B, Zhang R, Wang T, et al. Overweight and obesity negatively affect the outcomes of ovarian stimulation and in vitro fertilisation: a cohort study of 2628 Chinese women. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:325–32.
- <sup>132</sup> Fontenelle LC, Feitosa MM, Severo JS, Freitas TE, Morais JB, Torres-Leal FL, et al. Thyroid function in human obesity: underlying mechanisms. *Horm Metab Res* 2016;48:787–94.
- <sup>133</sup> van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17:605–19.
- <sup>134</sup> Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444:840–6.
- <sup>135</sup> Tennant PW, Bilous RW, Prathapan S, Bell R. Risk and recurrence of serious adverse outcomes in the first and second

- 
- pregnancies of women with pre-existing diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:610–9.
- <sup>136</sup> Sainz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism* 2015;64:35–46.
- <sup>137</sup> Tessier DR, Ferraro ZM, Gruslin A. Role of leptin in pregnancy: consequences of maternal obesity. *Placenta* 2013;34:205–11.
- <sup>138</sup> Pérez-Pérez A, Toro A, Vilariño-García T, Maymó J, Guadix P, Dueñas JL, et al. Leptin action in normal and pathological pregnancies. *J Cell Mol Med* 2018;22:716–27.
- <sup>139</sup> Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril* 2017;107:840–7.
- <sup>140</sup> Hohos NM, Skaznik-Wikiel ME. High-fat diet and female fertility. *Endocrinology* 2017;158:2407–19.
- <sup>141</sup> Lee SJ, Shin SW. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med* 2017;376:1491–2.
- <sup>142</sup> Levine LD, Holland TL, Kim K, Sjaarda LA, Mumford SL, Schisterman EF. The role of aspirin and inflammation on reproduction: the EAGeR trial 1. *Can J Physiol Pharmacol* 2019;97:187–92.
- <sup>143</sup> Ogilvie RP, Patel SR. The epidemiology of sleep and obesity. *Sleep Health* 2017;3:383–8.
- <sup>144</sup> Bonde JP, Jorgensen KT, Bonzini M, Palmer KT. Miscarriage and occupational activity: a systematic review and meta-analysis regarding shift work, working hours, lifting, standing, and physical workload. *Scand J Work Environ Health* 2013;39:325–34.
- <sup>145</sup> Willis SK, Hatch EE, Wise LA. Sleep and female reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2019;31:222–7.
- <sup>146</sup> Toffol E, Koponen P, Partonen T. Miscarriage and mental health: results of two population-based studies. *Psychiatry Res* 2013;205:151–8.
- <sup>147</sup> Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006;368:601–11.
- <sup>148</sup> Avila C, Holloway AC, Hahn MK, Morrison KM, Restivo M, Anglin R, et al. An overview of links between obesity and mental health. *Curr Obes Rep* 2015;4:303–10.
- <sup>149</sup> Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med* 2011; 29:507–13.
- <sup>150</sup> Zhou Y, Li H, Zhang Y, Zhang L, Liu J, Liu J. Association of maternal obesity in early pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a Chinese prospective cohort analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2019;27: 1030–6.
- <sup>151</sup> Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril* 2016; 105:663–9.
- <sup>152</sup> Kawwass JF, Kulkarni AD, Hipp HS, Crawford S, Kissin DM, Jamieson DJ. Extremities of body mass index and their association with pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization in the United States. *Fertil Steril* 2016;106:1742–50.
- <sup>153</sup> Zhang J, Liu H, Mao X, Chen Q, Fan Y, Xiao Y, et al. Effect of body mass index on pregnancy outcomes in a freeze-all policy: an analysis of 22,043 first autologous frozen-thawed embryo transfer cycles in China. *BMC Med* 2019;17:114.
- <sup>154</sup> Cavalcante MB, Sarno M, Peixoto AB, Araujo Júnior E, Barini R. Obesity and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2019;45:30–8.
- <sup>155</sup> Bellver J, Pellicer A, García-Velasco JA, Ballesteros A, Remohí J, Meseguer M. Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertil Steril* 2013;100:1050–8.
- <sup>156</sup> Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing recipient body mass index: an analysis of 22,317 fresh donor/recipient cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System registry. *Fertil Steril* 2016;105:364–8.
- <sup>157</sup> Boots CE, Bernardi LA, Stephenson MD. Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 2014;102:455–9.
- <sup>158</sup> Lee J, Bernardi LA, Boots CE. The association of euploid miscarriage with obesity. *F S Rep* 2020;1:42–8.
- <sup>159</sup> Goldman KN, Hodes-Wertz B, McCulloh DH, Flom JD, Grifo JA. Association of body mass index with embryonic aneuploidy. *Fertil Steril* 2015;103:744–8.
- <sup>160</sup> Cozzolino M, García-Velasco JA, Meseguer M, Pellicer A, Bellver J. Female obesity increases the risk of miscarriage of euploid embryos. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1495–1502.
- <sup>161</sup> Sciorio R, Bellaminutti S, Tramontano L, Esteves SC. Impact of obesity on medically assisted reproductive treatments. *Zygote*. 2022;30:431–439.
- <sup>162</sup> ACOG Practice Bulletin No 156: Obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;126:112–26.
- <sup>163</sup> Kim SS, Zhu Y, Grantz KL, Hinkle SN, Chen Z, Wallace ME, et al. Obstetric and neonatal risks among obese women without chronic disease. *Obstet Gynecol* 2016;128:104–12.
- <sup>164</sup> Fakhraei R, Denize K, Simon A, Sharif A, Zhu-Pawlowsky J, Dingwall-Harvey ALJ, et al. Predictors of Adverse Pregnancy Outcomes in Pregnant Women Living with Obesity: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:2063.

- 
- 165 Persson, M.; Pasupathy, D.; Hanson, U.; Westgren, M.; Norman, M. Pre-pregnancy body mass index and the risk of adverse outcome in type 1 diabetic pregnancies: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e000601
- 166 Elkholi D.EY, Nagy HM. The effects of adipocytokines on the endocrino-metabolic features and obstetric outcome in pregnant obese women with polycystic ovary syndrome. *Middle East Fertil. Soc. J.* 2014;19:293–302.
- 167 Ducarme G, Parisio L, Santulli P, Carbillon L, Mandelbrot L, Luton D. Neonatal outcomes in pregnancies after bariatric surgery: a retrospective multi-centric cohort study in three French referral centers. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:275-8
- 168 Kim SY, Saraiva C, Curtis M, Wilson HG, Troyan J, Sharma AJ. Fraction of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity by race/ethnicity, California, 2007-2009. *Am J Public Health.* 2013;103:e65-72.
- 169 Kim C, Kim SY, Sappenfield W, Wilson HG, Salihu HM, Sharma AJ. Are gestational diabetes mellitus and preconception diabetes mellitus less common in non-Hispanic black women than in non-Hispanic white women? *Matern Child Health J.* 2014;18:698-706.
- 170 Elkholi D.EY, Nagy HM. The effects of adipocytokines on the endocrino-metabolic features and obstetric outcome in pregnant obese women with polycystic ovary syndrome. *Middle East Fertil. Soc. J.* 2014;19:293–302.
- 171 Pratt A, Howat P, Hui L. Maternal and perinatal outcomes for women with body mass index  $\geq 50$  kg/m<sup>2</sup> in a non-tertiary hospital setting. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2020;60:361-368.
- 172 Kong L, Nilsson IAK, Gissler M, Lavebratt C. Associations of Maternal Diabetes and Body Mass Index With Offspring Birth Weight and Prematurity. *JAMA Pediatr.* 2019;173:371-378
- 173 Snowden JM, Mission JF, Marshall NE, Quigley B, Main E, Gilbert WM, Chung JH, Caughey AB. The Impact of maternal obesity and race/ethnicity on perinatal outcomes: Independent and joint effects. *Obesity (Silver Spring).* 2016 Jul;24(7):1590-8.
- 174 Pratt A, Howat P, Hui L. Maternal and perinatal outcomes for women with body mass index  $\geq 50$  kg/m<sup>2</sup> in a non-tertiary hospital setting. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2020;60:361-368.
- 175 ACOG Practice Bulletin No 156: Obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;126:112–26.
- 176 ACOG Practice Bulletin No 156: Obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;126:112–26.
- 177 Denison FC, Aedla NR, Keag O, Hor K, Reynolds RM, Milne A, Diamond A. Care of women with obesity in pregnancy: Green-top Guideline No. 72. *BJOG* 2019;126:62–106.
- 178 ACOG Practice Bulletin No 156: Obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;126:112–26.
- 179 Heslehurst N, Ngongalah L, Bigirimurame T, Nguyen G, Odeniyi A, Flynn A, et al. Association between maternal adiposity measures and adverse maternal outcomes of pregnancy: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2022;23:e13449
- 180 Sharadha SO, Punithavathi N, Renuka Devi TK. Better Predictor of Adverse Pregnancy Outcome: Asian or WHO International Cutoff? A Single-Centre Prospective Study. *J Obstet Gynaecol India.* 2016;66(Suppl 1):181-6.
- 181 KhushBakht D, Mazhar S, Bhalli A, Rashid A, Khan K, Jahanzaib U. Correlation Between Neck Circumference and Gestational Diabetes Mellitus and Associated Risk Factors During Pregnancy. *Cureus.* 2018;10:e2699
- 182 Madhavan A, Beena Kumari R, Sanal MG. A pilot study on the usefulness of body mass index and waist hip ratio as a predictive tool for gestational diabetes in Asian Indians. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24:701-7.
- 183 Sattar N, Clark P, Holmes A, Lean ME, Walker I, Greer IA. Antenatal waist circumference and hypertension risk. *Obstet Gynecol.* 2001;97:268-71.
- 184 Gao X, Yan Y, Xiang S, Zeng G, Liu S, Sha T, He Q, Li H, Tan S, Chen C, Li L, Yan Q. The mutual effect of pre-pregnancy body mass index, waist circumference and gestational weight gain on obesity-related adverse pregnancy outcomes: A birth cohort study. *PLoS One.* 2017;12:e0177418
- 185 Angeliki A, Dimitrios P, Chara T. Maternal obesity and its association with the mode of delivery and the neonatal outcome in induced labour: Implications for midwifery practice. *Eur J Midwifery.* 2018;2:4.
- 186 Lauth C, Huet J, Dolley P, Thibon P, Dreyfus M. Maternal obesity in prolonged pregnancy: Labor, mode of delivery, maternal and fetal outcomes. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50:101909.
- 187 Grobman WA, Caughey AB. Elective induction of labor at 39 weeks compared with expectant management: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221:304-310.
- 188 Kyoizuka H, Hiraiwa T, Murata T, Sugeno M, Jin T, Ito F, Suzuki D, Nomura Y, Fukuda T, Yasuda S, Fujimori K. Gestational weight gain as a risk factor for dystocia during first delivery: a multicenter retrospective cohort study in Japan. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22:728.
- 189 Szewczyk Z, Weaver N, Rollo M, Deeming S, Holliday E, Reeves P, Collins C. Maternal Diet Quality, Body Mass Index and Resource Use in the Perinatal Period: An Observational Study. *Nutrients.* 2020;12:3532.
- 190 Rolland M, Le Moal J, Wagner V, Royère D, De Mouzon J. Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26,609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Hum Reprod* 2013;28: 462–70.
- 191 Sengupta P, Borges E Jr, Dutta S, Krajewska-Kulak E. Decline in sperm count in European men during the past 50 years. *Hum Exp Toxicol* 2018; 37:247–55.
- 192 Dandona P, Dhindsa S. Update: hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*

---

2011;96:2643–51.

- <sup>193</sup> Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Herer P. Altered luteinizing hormone and testosterone secretion in middle-aged obese men with obstructive sleep apnea. *Obes Res* 2005;13:780–6.
- <sup>194</sup> Cabler S, Agarwal A, Flint M, du Plessis SS. Obesity: modern man's fertility nemesis. *Asian J Androl* 2010;12:480–9.
- <sup>195</sup> Sallmén M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD. Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology* 2006;17:520–3.
- <sup>196</sup> Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril* 2006;85:1319–40.
- <sup>197</sup> Hammoud AO, Wilde N, Gibson M, Parks A, Carrell DT, Meikle AW. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril* 2008;90:2222–5.
- <sup>198</sup> 124. Bakos HW, Henshaw RC, Mitchell M, Lane M. Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2011;95: 1700–4.
- <sup>199</sup> Relwani R, Berger D, Santoro N, Hickmon C, Nihsen M, Zapantis A, et al. Semen parameters are unrelated to BMI but vary with SSRI use and prior urological surgery. *Reprod Sci* 2011;18:391–7.
- <sup>200</sup> Umul M, Köse SA, Bilen E, Altuncu AG, Oksay T, Güney M. Effect of increasing paternal body mass index on pregnancy and live birth rates in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Andrologia* 2015; 47:360–4.
- <sup>201</sup> Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:221–31.
- <sup>202</sup> Braga DP, Halpern G, Figueira Rde C, Setti AS, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intra- cytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril* 2012;97:53–9.
- <sup>203</sup> Hammiche F, Laven JS, Twigt JM, Boellaard WP, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. Body mass index and central adiposity are associated with sperm quality in men of subfertile couples. *Hum Reprod* 2012;27: 2365–72.
- <sup>204</sup> Bieniek JM, Kashanian JA, Deibert CM, Grober ED, Lo KC, Brannigan RE, et al. Influence of increasing body mass index on semen and reproductive hormonal parameters in a multi-institutional cohort of subfertile men. *Fertil Steril* 2016;106:1070–5.
- <sup>205</sup> Andersen JM, Herning H, Aschim EL, Hjelmæsæth J, Mala T, Hanevik HI, et al. Body mass index is associated with impaired semen characteristics and reduced levels of anti-Müllerian hormone across a wide weight range. *PLoS One* 2015;10:e0130210.
- <sup>206</sup> Thomsen L, Humaidan P, Bungum L, Bungum M. The impact of male over- weight on semen quality and outcome of assisted reproduction. *Asian J Androl* 2014;16:1–6.
- <sup>207</sup> Eisenberg ML, Kim S, Chen Z, Sundaram R, Schisterman EF, Buck Louis GM. The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: data from the LIFE study. *Hum Reprod* 2014;29: 193–200.
- <sup>208</sup> Al-Ali BM, Gutschi T, Pummer K, Zigeuner R, Brookman-May S, Wieland WF, et al. Body mass index has no impact on sperm quality but on reproductive hormones levels. *Andrologia* 2014;46:106–11.
- <sup>209</sup> Duits FH, van Wely M, van der Veen F, Gianotten J. Healthy overweight male partners of subfertile couples should not worry about their semen quality. *Fertil Steril* 2010;94:1356–9.
- <sup>210</sup> Lotti F, Corona G, Colpi GM, Filimberti E, Degli Innocenti S, Mancini M, et al. Elevated body mass index correlates with higher seminal plasma interleukin 8 levels and ultrasonographic abnormalities of the prostate in men attending an andrology clinic for infertility. *J Endocrinol Invest* 2011;34: e336–42.
- <sup>211</sup> MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:293–311.
- <sup>212</sup> Povey AC, Clyma JA, McNamee R, Moore HD, Bailie H, Pacey AA, et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for poor semen quality: a case-referent study. *Hum Reprod* 2012;27:2799–806.
- <sup>213</sup> Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1140–6.
- <sup>214</sup> Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:997– 1000.
- <sup>215</sup> Hammiche F, Laven JS, Twigt JM, Boellaard WP, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. Body mass index and central adiposity are associated with sperm quality in men of subfertile couples. *Hum Reprod* 2012;27: 2365–72.
- <sup>216</sup> Thomsen L, Humaidan P, Bungum L, Bungum M. The impact of male over- weight on semen quality and outcome of assisted reproduction. *Asian J Androl* 2014;16:1–6.
- <sup>217</sup> Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2010;93:2222–31.
- <sup>218</sup> Dupont C, Faure C, Sermondade N, Boubaya M, Eustache F, Clément P, et al. Obesity leads to higher risk of sperm DNA damage in infertile patients. *Asian J Androl* 2013;15:622–5.
- <sup>219</sup> Fariello RM, Pariz JR, Spaine DM, Cedenho AP, Bertolla RP, Fraietta R. Association between obesity and alteration of sperm DNA integrity and mitochondrial activity. *BJU Int* 2012;110:863–7.

- 
- 220 La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, Calogero AE. Negative effect of increased body weight on sperm conventional and nonconventional flow cytometric sperm parameters. *J Androl* 2012;33:53–8.
- 221 Rybar R, Kopecka V, Prinosilova P, Markova P, Rubes J. Male obesity and age in relationship to semen parameters and sperm chromatin integrity. *Andrologia* 2011;43:286–91.
- 222 Fariello RM, Pariz JR, Spaine DM, Cedenho AP, Bertolla RP, Fraietta R. Association between obesity and alteration of sperm DNA integrity and mito chondrial activity. *BJU Int* 2012;110:863–7.
- 223 La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, Calogero AE. Negative effect of increased body weight on sperm conventional and nonconventional flow cytometric sperm parameters. *J Androl* 2012;33:53–8.
- 224 Tunc O, Bakos HW, Tremellen K. Impact of body mass index on seminal oxidative stress. *Andrologia* 2011;43:121–8.
- 225 Soubry A, Guo L, Huang Z, Hoyo C, Romanus S, Price T, et al. Obesity- related DNA methylation at imprinted genes in human sperm: results from the TIEGER study. *Clin Epigenetics* 2016;8:51
- 226 Bakos HW, Henshaw RC, Mitchell M, Lane M. Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2011;95: 1700–4.
- 227 Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing recipient body mass index: an analysis of 22,317 fresh donor/recipient cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System registry. *Fertil Steril* 2016;105:364–8.
- 228 Bakos HW, Henshaw RC, Mitchell M, Lane M. Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2011;95: 1700–4.
- 229 Umul M, Köse SA, Bilen E, Altuncu AG, Oksay T, Güney M. Effect of increasing paternal body mass index on pregnancy and live birth rates in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Andrologia* 2015; 47:360–4.
- 230 Thomsen L, Humaidan P, Bungum L, Bungum M. The impact of male over- weight on semen quality and outcome of assisted reproduction. *Asian J Androl* 2014;16:1–6.
- 231 Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis* 2012;2:253–63.
- 232 Keltz J, Zapantis A, Jindal SK, Lieman HJ, Santoro N, Polotsky AJ. Over- weight men: clinical pregnancy after ART is decreased in IVF but not in ICSI cycles. *J Assist Reprod Genet* 2010;27:539–44.
- 233 Colaci DS, Afeiche M, Gaskins AJ, Wright DL, Toth TL, Tanrikut C, et al. Men's body mass index in relation to embryo quality and clinical outcomes in couples undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2012;98:1193–9.e1.
- 234 Merhi ZO, Keltz J, Zapantis A, Younger J, Berger D, Lieman HJ, et al. Male adiposity impairs clinical pregnancy rate by in vitro fertilization without affecting day 3 embryo quality. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21: 1608–12.
- 235 Ramasamy R, Bryson C, Reifsnyder JE, Neri Q, Palermo GD, Schlegel PN. Overweight men with nonobstructive azoospermia have worse pregnancy outcomes after microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2013;99:372–6.
- 236 Campbell JM, Lane M, Owens JA, Bakos HW. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic re view and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2015;31:593–604.
- 237 Mushtaq R, Pundir J, Achilli C, Naji O, Khalaf Y, El-Toukhy T. Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2018;36: 459–71.
- 238 Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2010;93:2222–31.
- 239 Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 2004;82:863–70.
- 240 Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril* 2006;85:1319–40.
- 241 MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:293–311.
- 242 Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis* 2012;2:253–63.
- 243 Teerds KJ, de Rooij DG, Keijzer J. Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. *Hum Reprod Up- date* 2011;17:667–83.
- 244 Håkonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Olsen J, Bonde JP, Andersen CY, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health* 2011;8:24.
- 245 Al-Ali BM, Gutschi T, Pummer K, Zigeuner R, Brookman-May S, Wieland WF, et al. Body mass index has no impact on sperm quality but on reproductive hormones levels. *Andrologia* 2014;46:106–11.
- 246 MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:293–311.
- 247 Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1140–6.
- 248 Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition.

---

Spermatogenesis 2012;2:253–63.

- 249 Tunc O, Bakos HW, Tremellen K. Impact of body mass index on seminal oxidative stress. *Andrologia* 2011;43:121–8.
- 250 Håkonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Olsen J, Bonde JP, Andersen CY, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health* 2011;8:24.
- 251 Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W, Senie R, Seres DS, et al. Plasma free and non-sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:929–31.
- 252 Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2636–41.
- 253 MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:293–311.
- 254 Teerds KJ, de Rooij DG, Keijer J. Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. *Hum Reprod Update* 2011;17:667–83.
- 255 Håkonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Olsen J, Bonde JP, Andersen CY, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health* 2011;8:24.
- 256 Stewart TM, Liu DY, Garrett C, Jørgensen N, Brown EH, Baker HW. Associations between andrological measures, hormones and semen quality in fertile Australian men: inverse relationship between obesity and sperm output. *Hum Reprod* 2009;24:1561–8.
- 257 Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2010;93:2222–31.
- 258 Jarow JP, Kirkland J, Koritnik DR, Cefalu WT. Effect of obesity and fertility status on sex steroid levels in men. *Urology* 1993;42:171–4.
- 259 Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril* 2006;85:1319–40.
- 260 Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis* 2012;2:253–63.
- 261 Tunc O, Bakos HW, Tremellen K. Impact of body mass index on seminal oxidative stress. *Andrologia* 2011;43:121–8.
- 262 Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1140–6.
- 263 Baker HW. Reproductive effects of nontesticular illness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:831–50.
- 264 Schneider J, Bradlow HL, Strain G, Levin J, Anderson K, Fishman J. Effects of obesity on estradiol metabolism: decreased formation of nonuterotropic metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:973–8.
- 265 Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3673–80.
- 266 Wake DJ, Strand M, Rask E, Westerbacka J, Livingstone DE, Soderberg S, et al. Intra-adipose sex steroid metabolism and body fat distribution in idiopathic human obesity. *Clin Endocrinol* 2007;66:440–6.
- 267 Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2636–41.
- 268 Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3673–80.
- 269 Hofny ER, Ali ME, Abdel-Hafez HZ, Kamal Eel-D, Mohamed EE, Abd El-Azeem HG, et al. Semen parameters and hormonal profile in obese fertile and infertile males. *Fertil Steril* 2010;94:581–4.
- 270 Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis* 2012;2:253–63.
- 271 Jung A, Schill WB. Male infertility. Current life style could be responsible for infertility. *MMW Fortschr Med* 2000;142:31–3.
- 272 Garolla A, Torino M, Miola P, Caretta N, Pizzolo D, Menegazzo M, et al. Twenty-four-hour monitoring of scrotal temperature in obese men and men with a varicocele as a mirror of spermatogenic function. *Hum Reprod* 2015;30:1006–13.
- 273 Mulcahy JJ. Scrotal hypothermia and the infertile man. *J Urol* 1984;132:469–70.
- 274 Kolotkin RL, Zunker C, Østbye T. Sexual functioning and obesity: a review. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20:2325–33.
- 275 Pasquali R. Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas* 2006;54:363–71.
- 276 Han TS, Tajar A, O'Neill TW, et al. Impaired quality of life and sexual function in overweight and obese men: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2011;164:1003–11.
- 277 Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2978–84.
- 278 Collins CE, Jensen ME, Young MD, et al. Improvement in erectile function following weight loss in obese men: the SHED-IT

- 
- randomized controlled trial. *Obes Res Clin Pract* 2013;7:e450–4.
- 279 Kun L, Pin Z, Jianzhong D, et al. Significant improvement of erectile function after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese Chinese men with erectile dysfunction. *Obes Surg* 2015;25:838–44.
- 280 Reis LO, Favaro WJ, Barreiro GC, et al. Erectile dysfunction and hormonal imbalance in morbidly obese male is reversed after gastric bypass surgery: a prospective randomized controlled trial. *Int J Androl* 2010;33:736–44.
- 281 Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P. Sex hormones and sexual function in obese men losing weight. *Obes Res* 2003;11:689–94.
- 282 Moran LJ, Brinkworth GD, Martin S, Wycherley TP, Stuckey B, Lutze J, et al. Long-term effects of a randomised controlled trial comparing high protein or high carbohydrate weight loss diets on testosterone, SHBG, erectile and urinary function in overweight and obese men. *PLoS One* 2016;11: e0161297.
- 283 Collins CE, Jensen ME, Young MD, Callister R, Plotnikoff RC, Morgan PJ. Improvement in erectile function following weight loss in obese men: the SHED-IT randomized controlled trial. *Obes Res Clin Pract* 2013;7: e450–4.
- 284 Silva AB, Sousa N, Azevedo LF, Martins C. Physical activity and exercise for erectile dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2017;51:1419–24.
- 285 Moran LJ, Brinkworth GD, Martin S, Wycherley TP, Stuckey B, Lutze J, et al. Long-term effects of a randomised controlled trial comparing high protein or high carbohydrate weight loss diets on testosterone, SHBG, erectile and urinary function in overweight and obese men. *PLoS One* 2016;11: e0161297.
- 286 H<sup>a</sup>akonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Olsen J, Bonde JP, Andersen CY, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health* 2011;8:24.
- 287 El Bardisi H, Majzoub A, Arafa M, AlMalki A, Al Said S, Khalafalla K, et al. Effect of bariatric surgery on semen parameters and sex hormone concentrations: a prospective study. *Reprod Biomed Online* 2016;33: 606–11.
- 288 Samavat J, Cantini G, Lotti F, Di Franco A, Tamburrino L, Degl'Innocenti S, et al. Massive weight loss obtained by bariatric surgery affects semen quality in morbid male obesity: a preliminary prospective double-armed study. *Obes Surg* 2018;28:69–76.
- 289 Carette C, Levy R, Eustache F, Baron G, Coupaye M, Msika S, et al. Changes in total sperm count after gastric bypass and sleeve gastrectomy: the BAR- IASPERM prospective study. *Surg Obes Relat Dis* 2019;15:1271–9.
- 290 Calderón B, Huerta L, Galindo J, González Casbas JM, Escobar-Morreale HF, Martín-Hidalgo A, et al. Lack of improvement of sperm characteristics in obese males after obesity surgery despite the beneficial changes observed in reproductive hormones. *Obes Surg* 2019;29:2045–50.
- 291 Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100: 342–62.
- 292 Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100: 342–62.
- 293 Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Shaler D, Storment J, Bellanger D. Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study. *Fertil Steril.* 2022;118:371-381.
- 294 Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:e2695–709.
- 295 Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, Sonbol MB, Altayar O, Undavalli C, et al. Clinical review: drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:363–70.
- 296 Graff SK, Mario FM, Ziegelmann P, Spritzer PM. Effects of orlistat vs. metformin on weight loss-related clinical variables in women with PCOS: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2016;70:450–61.
- 297 Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD003053. DOI: 10.1002/14651858.CD003053.pub6.
- 298 Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD003641.
- 299 Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD003641.
- 300 Nudel J, Sanchez VM. Surgical management of obesity. *Metabolism* 2019; 92:206–16.
- 301 Adams TD, Pendleton RC, Strong MB, Kolotkin RL, Walker JM, Litwin SE, et al. Health outcomes of gastric bypass patients compared to nonsurgical, nonintervened severely obese. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18: 121–30.
- 302 Bhandari M, Fobi MAL, Buchwald J and the BMSS Group. Standardization of Bariatric Metabolic Procedures: World Consensus Meeting Statement. *Obes. Surg.* 2019; 29 (S4): 309-45.
- 303 SICOB Indagine conoscitiva 2021. Disponibile a: [www.SICOB.org/00\\_materiali/area\\_medici/indagine/indagine\\_2021.pdf](http://www.SICOB.org/00_materiali/area_medici/indagine/indagine_2021.pdf). Ultimo accesso: 30 gennaio 2023.
- 304 Kominiarek MA, Jungheim ES, Hoeger KM, Rogers AM, Kahan S, Kim JJ. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery position statement on the impact of obesity and obesity treatment on fertility and fertility ther apy endorsed by the

- 
- American College of Obstetricians and Gynecologists and the Obesity Society. *Surg Obes Relat Dis* 2017;13:750–7.
- <sup>305</sup> Guelinckx I, Devlieger R, Vansant G. Reproductive outcome after bariatric surgery: a critical review. *Hum Reprod Update* 2009;15:189–201.
- <sup>306</sup> Maggard MA, Yermilov I, Li Z, Maglione M, Newberry S, Suttrop M, et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *J Am Med Assoc* 2008;300:2286–96.
- <sup>307</sup> Roos N, Neovius M, Cnattingius S, Trolle Lagerros Y, Sääf M, Granath F, et al. Perinatal outcomes after bariatric surgery: nationwide population based matched cohort study. *Br Med J* 2013;347:f6460.
- <sup>308</sup> Johansson K, Cnattingius S, Naslund I, Roos N, Trolle Lagerros Y, Granath F, et al. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2015; 372:814–24.
- <sup>309</sup> Stephansson O, Johansson K, Na€slund I, Neovius M. Bariatric surgery and preterm birth. *N Engl J Med* 2016;375:805–6. Tan O, Carr BR. The impact of bariatric surgery on obesity-related infertility and in vitro fertilization outcomes. *Semin Reprod Med* 2012;30: 517–28.
- <sup>310</sup> Alibhai KM, Churchill IF, Vause T, Lochnan HA. The Impact of Bariatric Surgery on Assisted Reproductive Technology Outcomes: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2022;44(8):915-923.
- <sup>311</sup> Skubleny D, Switzer NJ, Gill RS, Dykstra M, Shi X, Sagle MA, et al. The impact of bariatric surgery on polycystic ovary syndrome: a systematic re view and meta-analysis. *Obes Surg* 2016;26:169–76.
- <sup>312</sup> Tsur A, Orvieto R, Haas J, Kedem A, Machtinger R. Does bariatric surgery improve ovarian stimulation characteristics, oocyte yield, or embryo qual ity? *J Ovarian Res* 2014;7:116.
- <sup>313</sup> Milone M, De Placido G, Musella M, Sosa Fernandez LM, Sosa Fernandez LV, Campana G, et al. Incidence of successful pregnancy after weight loss interventions in infertile women: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Obes Surg* 2016;26:443–51.
- <sup>314</sup> Guelinckx I, Devlieger R, Vansant G. Reproductive outcome after bariatric surgery: a critical review. *Hum Reprod Update* 2009;15:189–201.
- <sup>315</sup> Maggard MA, Yermilov I, Li Z, Maglione M, Newberry S, Suttrop M, et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *J Am Med Assoc* 2008;300:2286–96.
- <sup>316</sup> Tan O, Carr BR. The impact of bariatric surgery on obesity-related infertility and in vitro fertilization outcomes. *Semin Reprod Med* 2012;30: 517–28.
- <sup>317</sup> Guelinckx I, Devlieger R, Vansant G. Reproductive outcome after bariatric surgery: a critical review. *Hum Reprod Update* 2009;15:189–201.
- <sup>318</sup> Beard JH, Bell RL, Duffy AJ. Reproductive considerations and pregnancy after bariatric surgery: current evidence and recommendations. *Obes Surg* 2008;18:1023–7.
- <sup>319</sup> Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures - 2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists - executive summary. *Endocr Pract* 2019; 25:1346–59.
- <sup>320</sup> Legro RS, Dodson WC, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, Stetter CM, Williams NI, et al. Randomized controlled trial of preconception interventions in infertile women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4048–58.
- <sup>321</sup> Legro RS, Dodson WC, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, Stetter CM, Williams NI, et al. Randomized controlled trial of preconception interventions in infertile women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4048–58.
- <sup>322</sup> Legro RS, Dodson WC, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, Stetter CM, Williams NI, et al. Randomized controlled trial of preconception interventions in infertile women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4048–58.
- <sup>323</sup> Mutsaerts MA, van Oers AM, Groen H, Burggraaff JM, Kuchenbecker WK, Perquin DA, et al. Randomized trial of a lifestyle program in obese infertile women. *N Engl J Med* 2016;374:1942–53.
- <sup>324</sup> van Elten TM, Karsten MDA, Geelen A, Gemke RJB, Groen H, Hoek A, et al. Preconception lifestyle intervention reduces long term energy intake in women with obesity and infertility: a randomised controlled trial. *Int J Be- hav Nutr Phys Act* 2019;16:3.
- <sup>325</sup> van Oers AM, Mutsaerts MAQ, Burggraaff JM, Kuchenbecker WKH, Perquin DAM, Koks CAM, et al. Cost-effectiveness analysis of lifestyle intervention in obese infertile women. *Hum Reprod* 2017;32: 1418–26.
- <sup>326</sup> Einarsson S, Bergh C, Friberg B, Pinborg A, Klajnbard A, Karlstrom P, et al. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2017;32:1621–30.
- <sup>327</sup> Einarsson S, Bergh C, Friberg B, Pinborg A, Klajnbard A, Karlstrom P, et al. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2017;32:1621–30.
- <sup>328</sup> Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:1502–5.
- <sup>329</sup> Kluge L, Bergh C, Einarsson S, Pinborg A, Mikkelsen Englund AL, Thurin- Kjellberg A. Cumulative live birth rates after weight reduction in obese women scheduled for IVF: follow-up of a randomized controlled trial. *Hum Reprod Open*

---

2019;2019:hoz030.

- 330 Mutsaerts MA. Randomized trial of a lifestyle program in obese infertile women. *Ned Tijdschr Geneesk* 2016;160:D916.
- 331 Moran L, Tsagareli V, Norman R, Noakes M. Diet and IVF pilot study: short-term weight loss improves pregnancy rates in overweight/obese women undertaking IVF. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51:455–9.
- 332 Sim KA, Dezarnaulds GM, Denyer GS, Skilton MR, Cateson ID. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. *Clin Obes* 2014;4:61–8.
- 333 van Oers AM, Mutsaerts MAQ, Burggraaff JM, Kuchenbecker WKH, Perquin DAM, Koks CAM, et al. Association between periconceptional weight loss and maternal and neonatal outcomes in obese infertile women. *PLoS One* 2018;13:e0192670.
- 334 Best D, Avenell A, Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Re- prod Update* 2017;23:681–705.
- 335 Espinós JJ, Solá I, Valli C, Polo A, Ziolkowska L, Martínez-Zapata MJ. The effect of lifestyle intervention on pregnancy and birth outcomes on obese infertile women: a systematic review and meta-analysis. *Int J Fertil Steril* 2020;14:1–9.
- 336 Hunter E, Avenell A, Maheshwari A, Stadler G, Best D. The effectiveness of weight-loss lifestyle interventions for improving fertility in women and men with overweight or obesity and infertility: A systematic review update of evidence from randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2021;22:e13325.
- 337 Legro RS. Preconception weight loss in the obese patient: overhyped or underutilized? *Fertil Steril.* 2022;118:431–433.
- 338 Dayan N, Spitzer K, Laskin CA. A focus on maternal health before assisted reproduction: results from a pilot survey of Canadian IVF medical directors. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37:648–55.
- 339 Kaye L, Sueldo C, Engmann L, Nulsen J, Benadiva C. Survey assessing obesity policies for assisted reproductive technology in the United States. *Fertil Steril* 2016;105:703–6.e2.
- 340 Romanski PA, Farland LV, Tsen LC, Ginsburg ES, Lewis EI. Effect of class III and class IV obesity on oocyte retrieval complications and outcomes. *Fertil Steril* 2019;111:294–301.e1.
- 341 NICE. Fertility problems: assessment and treatment. Clinical guideline [CG156]. In. Vol. 2020, 2013.
- 342 Legro RS. Effects of obesity treatment on female reproduction: results do not match expectations. *Fertil Steril* 2017;107:860–7.
- 343 Kaye L, Sueldo C, Engmann L, Nulsen J, Benadiva C. Survey assessing obesity policies for assisted reproductive technology in the United States. *Fertil Steril* 2016;105:703–6.e2.
- 344 Romanski PA, Farland LV, Tsen LC, Ginsburg ES, Lewis EI. Effect of class III and class IV obesity on oocyte retrieval complications and outcomes. *Fertil Steril* 2019;111:294–301.e1.
- 345 ACOG Practice Bulletin No 156: Obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;126:112–26.
- 346 Kim SS, Zhu Y, Grantz KL, Hinkle SN, Chen Z, Wallace ME, et al. Obstetric and neonatal risks among obese women without chronic disease. *Obstet Gynecol* 2016;128:104–12.
- 347 Kaye L, Sueldo C, Engmann L, Nulsen J, Benadiva C. Survey assessing obesity policies for assisted reproductive technology in the United States. *Fertil Steril* 2016;105:703–6.e2.
- 348 Pandey S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Should access to fertility treatment be determined by female body mass index? *Hum Reprod* 2010;25: 815–20.
- 349 Brown RCH. Irresponsibly infertile? Obesity, efficiency, and exclusion from treatment. *Health Care Anal* 2019;27:61–76.
- 350 Tremellen K, Wilkinson D, Savulescu J. Should obese women's access to assisted fertility treatment be limited? A scientific and ethical analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017;57:569–74.
- 351 Gillett WR, Peek JC, Herbison GP. Development of clinical priority access criteria for assisted reproduction and its evaluation on 1386 infertile couples in New Zealand. *Hum Reprod* 2012;27: 131–41.
- 352 Brown RCH. Irresponsibly infertile? Obesity, efficiency, and exclusion from treatment. *Health Care Anal* 2019;27:61–76.
- 353 Dayan N, Spitzer K, Laskin CA. A focus on maternal health before assisted reproduction: results from a pilot survey of Canadian IVF medical directors. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37:648–55.
- 354 Kaye L, Sueldo C, Engmann L, Nulsen J, Benadiva C. Survey assessing obesity policies for assisted reproductive technology in the United States. *Fertil Steril* 2016;105:703–6.e2.
- 355 Kelley AS, Badon SE, Lanham MSM, Fisseha S, Moravek MB. Body mass index restrictions in fertility treatment: a national survey of OB/GYN subspecialists. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:1117–25.
- 356 ACOG Committee Opinion No. 763: ethical considerations for the care of patients with obesity. *Obstet Gynecol* 2019;133:e90–6.
- 357 Mutsaerts MA, van Oers AM, Groen H, Burggraaff JM, Kuchenbecker WK, Perquin DA, et al. Randomized trial of a lifestyle program in obese infertile women. *N Engl J Med* 2016;374:1942–53.
- 358 Johansson K, Cnattingius S, Naslund I, Roos N, Trolle Lagerros Y, Granath F, et al. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2015; 372:814–24.
- 359 Romanski PA, Farland LV, Tsen LC, Ginsburg ES, Lewis EI. Effect of class III and class IV obesity on oocyte retrieval

- 
- complications and outcomes. *Fertil Steril* 2019;111:294–301.e1.
- 360 Legro RS. Effects of obesity treatment on female reproduction: results do not match expectations. *Fertil Steril* 2017;107:860–7.
- 361 Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017–2018. *NCHS Data Brief* 2020:1–8.
- 362 Pandey S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Should access to fertility treatment be determined by female body mass index? *Hum Reprod* 2010;25: 815–20.
- 363 Brown RCH. Irresponsibly infertile? Obesity, efficiency, and exclusion from treatment. *Health Care Anal* 2019;27:61–76.
- 364 Tremellen K, Wilkinson D, Savulescu J. Should obese women's access to assisted fertility treatment be limited? A scientific and ethical analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017;57:569–74.
- 365 ACOG Committee Opinion No. 763: ethical considerations for the care of patients with obesity. *Obstet Gynecol* 2019;133:e90–6.
- 366 Romanski PA, Farland LV, Tsen LC, Ginsburg ES, Lewis EI. Effect of class III and class IV obesity on oocyte retrieval complications and outcomes. *Fertil Steril* 2019;111:294–301.e1.
- 367 Bellamy MC, Margaron MP. Designing intelligent anesthesia for a changing patient demographic: a consensus statement to provide guidance for specialist and non-specialist anesthetists written by members of and endorsed by the Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia (SOBA). *Perioper Med (Lond)* 2013;2:12.
- 368 Joshi GP, Ahmad S, Riad W, Eckert S, Chung F. Selection of obese patients undergoing ambulatory surgery: a systematic review of the literature. *Anesth Analg* 2013;117:1082–91.
- 369 Kaye L, Sueldo C, Engmann L, Nulsen J, Benadiva C. Survey assessing obesity policies for assisted reproductive technology in the United States. *Fertil Steril* 2016;105:703–6.e2.
- 370 Romanski PA, Farland LV, Tsen LC, Ginsburg ES, Lewis EI. Effect of class III and class IV obesity on oocyte retrieval complications and outcomes. *Fertil Steril* 2019;111:294–301.e1.
- 371 Romanski PA, Farland LV, Tsen LC, Ginsburg ES, Lewis EI. Effect of class III and class IV obesity on oocyte retrieval complications and outcomes. *Fertil Steril* 2019;111:294–301.e1.
- 372 Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril* 2016; 105:663–9.
- 373 Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, Arbo E, Gallot V, Colombani M, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25:439–51.
- 374 Pandey S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Should access to fertility treatment be determined by female body mass index? *Hum Reprod* 2010;25: 815–20.
- 375 Brown RCH. Irresponsibly infertile? Obesity, efficiency, and exclusion from treatment. *Health Care Anal* 2019;27:61–76.
- 376 Tremellen K, Wilkinson D, Savulescu J. Should obese women's access to assisted fertility treatment be limited? A scientific and ethical analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017;57:569–74.
- 377 ACOG Practice Bulletin No 156: Obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;126:112–26.
- 378 Kim SS, Zhu Y, Grantz KL, Hinkle SN, Chen Z, Wallace ME, et al. Obstetric and neonatal risks among obese women without chronic disease. *Obstet Gynecol* 2016;128:104–12.
- 379 Mahutte N, Kamga-Ngande C, Sharma A, Sylvestre C. Obesity and reproduction. *J Obstet Gynaecol Can* 2018;40:950–66.
- 380 NICE. Fertility problems: assessment and treatment. Clinical guideline [CG156]. In. Vol. 2020, 2013.
- 381 Legro RS. Effects of obesity treatment on female reproduction: results do not match expectations. *Fertil Steril* 2017;107:860–7.
- 382 Mutsaerts MA, van Oers AM, Groen H, Burggraaff JM, Kuchenbecker WK, Perquin DA, et al. Randomized trial of a lifestyle program in obese infertile women. *N Engl J Med* 2016;374:1942–53.
- 383 Einarsson S, Bergh C, Friberg B, Pinborg A, Klajnbard A, Karlstrom P, et al. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2017;32:1621–30.
- 384 Johansson K, Cnattingius S, Naslund I, Roos N, Trolle Lagerros Y, Granath F, et al. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2015; 372:814–24.
- 385 Legro RS. Effects of obesity treatment on female reproduction: results do not match expectations. *Fertil Steril* 2017;107:860–7.
- 386 Kaye L, Sueldo C, Engmann L, Nulsen J, Benadiva C. Survey assessing obesity policies for assisted reproductive technology in the United States. *Fertil Steril* 2016;105:703–6.e2.
- 387 Pandey S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Should access to fertility treatment be determined by female body mass index? *Hum Reprod* 2010;25: 815–20.
- 388 Tremellen K, Wilkinson D, Savulescu J. Should obese women's access to assisted fertility treatment be limited? A scientific and ethical analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017;57:569–74.

- 
- 389 Pandey S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Should access to fertility treatment be determined by female body mass index? *Hum Reprod* 2010;25: 815–20.
- 390 Brown RCH. Irresponsibly infertile? Obesity, efficiency, and exclusion from treatment. *Health Care Anal* 2019;27:61–76.
- 391 Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief* 2020:1–8.
- 392 Pandey S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Should access to fertility treatment be determined by female body mass index? *Hum Reprod* 2010;25: 815–20.
- 393 Brown RCH. Irresponsibly infertile? Obesity, efficiency, and exclusion from treatment. *Health Care Anal* 2019;27:61–76.
- 394 Tremellen K, Wilkinson D, Savulescu J. Should obese women's access to assisted fertility treatment be limited? A scientific and ethical analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017;57:569–74.
- 395 ACOG Committee Opinion No. 763: ethical considerations for the care of patients with obesity. *Obstet Gynecol* 2019;133:e90–6.
- 396 Mutsaerts MA, van Oers AM, Groen H, Burggraaff JM, Kuchenbecker WK, Perquin DA, et al. Randomized trial of a lifestyle program in obese infertile women. *N Engl J Med* 2016;374:1942–53.
- 397 Einarsson S, Bergh C, Friberg B, Pinborg A, Klajnbard A, Karlstrom P, et al. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2017;32:1621–30.
- 398 Pandey S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Should access to fertility treatment be determined by female body mass index? *Hum Reprod* 2010;25: 815–20.