

Gynäkologie 2019 · 52:644–653
<https://doi.org/10.1007/s00129-019-4467-x>
 Online publiziert: 14. Juni 2019
 © Der/die Autor(en) 2019

Redaktion

K. Diedrich, Groß Sarau
 B. Sonntag, Hamburg



Christoph Keck¹ · Barbara Sonntag²

¹ amedes Holding GmbH, Hamburg, Deutschland

² Facharztzentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie, Hamburg, Deutschland

Die adipöse Patientin mit Kinderwunsch

Nach Daten des Statistischen Bundesamtes waren 2010 41,4% aller Deutschen (60,1% der Männer und 42,9% der Frauen) übergewichtig oder adipös. Im Jahr 2017 waren in Deutschland 43% der Frauen übergewichtig und 14% adipös (Abb. 1). Im Zeitraum 1985–2000 hat die Prävalenz der Adipositas (BMI [Body-Mass-Index] >30 mg/m²) um 13% zugenommen. Der Anteil von Erwachsenen mit Adipositas permagna (BMI >40 kg/m²) hat sich in Deutschland zwischen 1999 und 2009 fast verdoppelt [35]. Besonders dramatisch ist dabei die Zunahme bei der jüngeren Bevölkerung. Das Risiko für späteres Übergewicht beginnt offensichtlich schon in der Schwangerschaft. So hat die Adipositas der Mutter einen unabhängigen Effekt auf eine spätere Adipositas des Kindes. Dies scheint durch „fetale Programmierung“ zustande zu kommen (s. unten). Der Einfluss dieser fetalen Programmierung ist dabei gleich groß einzuschätzen wie fettreiche Ernährung bei Jugendlichen.

» Maternale Adipositas beeinflusst eine spätere Adipositas des Kindes

Die Einteilung der Adipositas erfolgt üblicherweise nach dem BMI. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Übergewicht als BMI >25 kg/m² und Adipositas als BMI >30 kg/m². Man unterscheidet Adipositas Grad I (BMI 30–35 kg/m²), Grad II (BMI 35–40 kg/m²) sowie Adipositas Grad III bzw. morbide Adipositas (BMI >40 kg/m²).

Zu den typischen Folgeerkrankungen der Adipositas gehören u. a. Typ-2-Diabetes, Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Steatosis hepatis sowie Gelenkerkrankungen. Darüber hinaus ist gesichert, dass es einen Zusammenhang zwischen Adipositas und der Entstehung maligner Erkrankungen gibt. Ob Adipositas auch ursächlich an der Entstehung bestimmter Demenzformen beteiligt ist, wird gegenwärtig kontrovers diskutiert.

Im Folgenden soll diskutiert werden, welchen Einfluss die Adipositas auf die Fortpflanzungsfunktion hat und wie eine Frau mit Kinderwunsch dementsprechend beraten werden sollte. Dazu ist ein Grundverständnis der pathophysiologischen Aspekte im Zusammenhang mit der Adipositas erforderlich.

Pathophysiologie

Adipositas ist eine multifaktorielle Erkrankung und resultiert grundsätzlich aus einem Ungleichgewicht von zu hoher Nahrungsaufnahme und zu geringem Energieverbrauch (positive kalorische Bilanz). Zur Fehlernährung tragen zahlreiche Faktoren bei, u. a. häufiges Snacking sowie ein hoher Konsum energiedichterer Lebensmittel, wie Fast Food, zuckerhaltige Softdrinks und alkoholische Getränke. In Kombination mit einem Mangel an körperlicher Bewegung kommt es zu einem Circulus vitiosus, den es durch entsprechende Intervention zu durchbrechen gilt.

Das Fettgewebe ist der größte Energiespeicher des Körpers und spielt eine bedeutende Rolle bei der Regulation der Energiehomöostase. Die Größe

des Fettgewebes wird determiniert durch die Größe und Anzahl enthaltener Fettzellen. Über Jahrzehnte hinweg galt als Dogma, dass die Anzahl der Fettzellen während der Entwicklung im Kindesalter weitgehend festgelegt wird und über die gesamte Lebensdauer konstant bleibt und dass Veränderungen der Fettgewebsgröße nur durch Modulation des Adipozytenvolumens erreicht werden können. Dieses Konzept hat heute keine Gültigkeit mehr, da gezeigt werden konnte, dass neben Volumenveränderungen der Adipozyten auch eine Zu- bzw. Abnahme der Adipozytenzahl möglich ist [45].

Genetik

Genetische Faktoren spielen für die Regulation des Körpergewichts eine wesentliche Rolle: Während der Evolution gab es lange Phasen mit limitiertem Nahrungsangebot; daher stellten Erbanlagen, die mit effizienter Nutzung der vorhandenen Nahrung einhergingen, einen Selektionsvorteil dar. Heute gibt es in den westlichen Ländern einen fast unlimitierten Zugang zu Nahrungsmitteln, sodass diese effiziente Nahrungsverwertung keinen Überlebensvorteil, sondern vielmehr ein Risiko zur Entwicklung der Adipositas darstellt.

Bis heute konnten weder das eine „Adipositas-Gen“ noch entsprechende Gen-Cluster gefunden werden, jedoch lassen die Ergebnisse aktueller Forschung den Zusammenhang zwischen genetischem Profil und Gewichtsregulation immer besser verstehen. So konnte gezeigt werden, dass adoptierte Menschen im Erwachsenenalter einen Gewichtsverlauf aufweisen, der sehr viel stärker

dem ihrer leiblichen Eltern als dem der Adoptiveltern entspricht. Welche Bedeutung diese genetische Disposition hat und wie man diese Erkenntnis in der Behandlung der Adipositas sinnvoll nutzt, ist bislang unklar.

Bedeutung des Mikrobioms für die Adipositas

Als Darmmikrobiom wird die Gesamtheit der mikrobiellen Besiedlung des Gastrointestinaltrakts verstanden. Durch breite Anwendung des Next Generation Sequencing (NGS) wurde es technisch möglich, eine systematische Analyse des Mikrobioms vorzunehmen. Seitdem wird intensiv von zahlreichen Arbeitsgruppen daran gearbeitet, die Rolle des Mikrobioms für die Gesundheit und für bestimmte Erkrankungen zu erforschen. Das Darmmikrobiom unterscheidet sich von Mensch zu Mensch, ebenso gibt es signifikante geographische und ethnische Unterschiede in der Zusammensetzung. Darüber hinaus variiert das Mikrobiom, unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten entsprechend und auch unter dem Einfluss zahlreicher exogener Faktoren (Medikamente, Grunderkrankungen etc.).

Der Mensch wird nicht mit einem „fertigen Mikrobiom“ geboren, die Bakterienzahl im Darm des Neugeborenen steigt vielmehr erst während des Geburtsvorganges rapide an. Oral aufgenommene Bakterien beginnen initial mit der Vermehrung unter Nutzung biologischer Nischen. Bereits eine Woche nach der Geburt weist der Stuhl des Neugeborenen dieselbe Gesamtmenge an Bakterien auf wie der eines Erwachsenen. Es konnte gezeigt werden, dass der Geburtsweg (vaginal vs. Sectio) einen entscheidenden Einfluss auf die Zusammensetzung des Mikrobioms des Neugeborenen hat. Dieser initiale peripartale Einfluss auf das Mikrobiom wird auch als „bacterial imprinting“ bezeichnet. In einer aktuellen Studie haben kanadische Forscher untersucht, welchen Einfluss Übergewicht oder Adipositas der Mutter bzw. der Entbindungsmodus auf das Darmmikrobiom und auf die Gewichtsentwicklung der Kinder hatten. Es konnte nachgewiesen werden, dass Kinder von adipösen Müt-

Hier steht eine Anzeige.



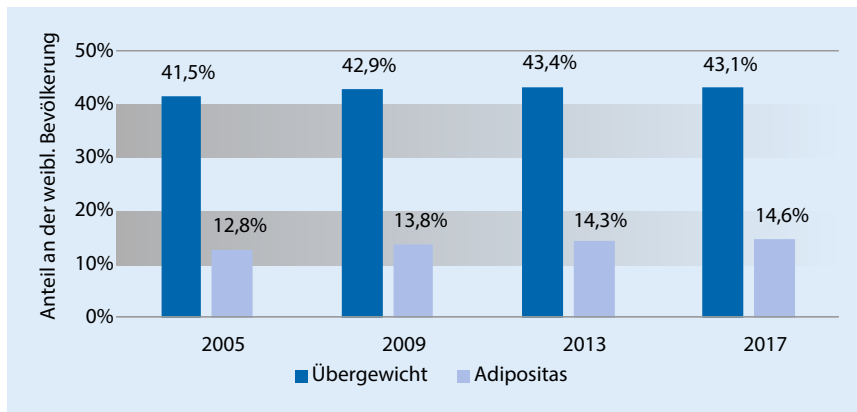


Abb. 1 ▲ Anteil der Frauen mit Übergewicht und Adipositas in Deutschland in den Jahren 2005–2017

tern nach vaginaler Geburt im Alter von 3 Jahren 3-mal häufiger übergewichtig waren als Kinder der Kontrollgruppe. Nach Sectio stieg das Risiko der Kinder adipöser Mütter sogar um das 5-Fache an, im Kleinkindesalter eine Adipositas zu entwickeln. Wie genau sich der Zusammenhang zwischen der Entwicklung der Adipositas und dem nach vaginaler Geburt bzw. Sectio unterschiedlichem Darmmikrobiom der Kinder darstellt, ist Gegenstand weiterer Studien [42]. Jedoch scheint klar zu sein, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Darmmikrobiom und dem Risiko zur Entwicklung einer Adipositas gibt [42].

Adipositas und Fortpflanzung

Es wird diskutiert, ob die bei Adipositas erhöhte Leptinsekretion durch Einfluss auf den hypothalamischen Pulsgenerator zur Störung der menstruellen Rhythmik beiträgt. Dies würde auch den Zusammenhang zwischen Adipositas und Störungen der Pubertätsentwicklung erklären, bei denen Leptin sowohl bei der Pubertas praecox als auch bei der Pubertas tarda eine wichtige Rolle als Modulator der ovariellen Regulation spielt. Veränderungen von Körpergewicht und -zusammensetzung stellen kritische Faktoren für die Regulation der Pubertätsentwicklung dar und gehen unmittelbar mit Veränderungen der Leptinsekretion einher.

Adipöse Frauen weisen eine signifikant reduzierte reproduktive Leistungsfähigkeit auf. Dies lässt sich an einer reduzierten Fekundabilität (Schwanger-

schaftswahrscheinlichkeit pro Zyklus) und Fekundität (Wahrscheinlichkeit einer erfolgreich ausgetragenen Schwangerschaft pro Zyklus) sowie an einer längeren Latenz bis zum Eintritt der Schwangerschaft („time to pregnancy“, TTP) aufzeigen [44]. Frauen mit einem BMI zwischen 25–30 kg/m² haben eine um etwa 30 % reduzierte Fekundität im Vergleich zu Frauen mit einem BMI zwischen 20–25 kg/m², dies kommt u. a. durch seltenere oder ausbleibende Ovulationen zustande. Bereits vor mehr als 20 Jahren konnte in der Nurses Health Study gezeigt werden, dass das relative Risiko einer ovulatorischen Infertilität bei ungewollt kinderlosen Krankenschwestern von 1,3 in der Gruppe mit normalem BMI auf mehr als 2,7 in der Gruppe mit einem BMI über 32 kg/m² anstieg [18].

Besondere Bedeutung für die reproduktive Leistungsfähigkeit spielt ganz offensichtlich auch das Fettverteilungsmuster: Ein Fettverteilungsmuster vom männlichen Typ (androide Fettverteilung) hat signifikant negativen Einfluss auf den Glukose- und Fettstoffwechsel. Dieser Effekt ist bei weiblichem Fettverteilungsmuster deutlich weniger ausgeprägt, selbst wenn innerhalb der gleichen BMI-Gruppen verglichen wird. In Summe führen diese Veränderungen oftmals zum metabolischen Syndrom [13].

Das polyzystische Ovarsyndrom

Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) stellt zweifelsohne die in der gynäkologi-

schen Sprechstunde am häufigsten anzutreffende Manifestationsform der Adipositas dar. Die bei Frauen mit PCOS meist vorliegenden Ovulationsstörungen führen in vielen Fällen zur Infertilität bzw. ziehen entsprechende reproduktionsmedizinische Behandlungsmaßnahmen nach sich.

Den Zusammenhang zwischen Adipositas/Insulinresistenz und den typischen endokrinen Veränderungen beim PCOS stellt man sich folgendermaßen vor [23]:

- Die periphere Insulinresistenz führt an den Theka-Zellen zu einer Stimulation der Testosteronproduktion.
- Testosteron gelangt auf dem Blutweg zum Hypothalamus und führt zu einer Steigerung der GnRH („gonadotropin releasing hormone“)-Pulsrate, die wiederum eine verstärkte Gonadotropinsekretion mit einer Präferenz für LH (luteinisierendes Hormon) induziert.
- Durch diese LH-Dominanz kommt es zur Proliferation der Theka-internazellen und in der Folge zu einer vermehrten Testosteronproduktion [25].
- In Summe führt damit das Gonadotropin-Ungleichgewicht zur Reifungsstörung der Follikel, mit Anreicherung der Sekundärfollikel und einem Maturationsarrest.
- Durch fehlende Ovulationen entwickelt sich bei tonisch wirksamen Östrogenen eine Endometriumhyperplasie, die sich im ungünstigen Fall langfristig zu Atypien bzw. einem Endometriumkarzinom entwickeln kann [15].
- Durch den Maturationsarrest und die dadurch bedingte „Anreicherung“ von Sekundärfollikeln kommt es zu dem typischen sonographischen Bild des polyzystischen Ovars [32].

Für Betroffene ist es oftmals schwierig nachzuvollziehen, dass die Ansammlung der im Ultraschall erkennbaren „Zysten“ nicht die Ursache der Erkrankung ist, sondern lediglich eines der typischen Symptome darstellt. Dies sollte im Aufklärungsgespräch ggf. thematisiert werden.

Behandlung der Adipositas bei PCOS

Die Behandlung des PCOS richtet sich danach, in welcher Lebensphase sich die Patientin aktuell befindet und was genau das Therapieziel ist. So ist es bei normalgewichtigen Frauen ohne aktuellen Kinderwunsch oftmals ausreichend, ein antiandrogenes Kontrazeptivum zu verordnen, sofern die Behandlung des Hyperandrogenismus im Vordergrund steht. Für die Behandlung von Frauen mit PCOS und Adipositas/Insulinresistenz sollte zunächst eine Veränderung des Lebensstils angestrebt werden. Dies führt nachweislich zu einer Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils [46]. Solche sog. Lifestyle-Interventionen führen zu einer Veränderung der Körperzusammensetzung und zu einer Verminderung des Hyperandrogenismus sowie der Insulinresistenz. Ob sich auch positive Aspekte auf die Glukosetoleranz, das Lipidprofil und auf reproduktive Parameter erzielen lassen, ist bisher unklar [20].

Umfangreiche Untersuchungen zu verschiedenen Diätformen haben gezeigt, dass die genaue Zusammensetzung der Diät (low-carb, high-carb etc.) keine entscheidende Rolle spielt, solange es durch die mit der Diät verbundene Lebensstilveränderung zu einer Gewichtsreduktion kommt [21].

» Bei Adipositas permagna verbesserte sich nach bariatrischen Operationen auch die PCOS-Symptomatik

Der Einsatz von Antiadiposita zur Behandlung des PCOS führt zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik, jedoch konnte bisher kein sicherer Langzeiteffekt gezeigt werden. Darüber hinaus wurden die untersuchten Präparate zum Teil bereits wieder vom Markt genommen, da sich in der Langzeitanwendung ein ungünstiges Risikoprofil ergab. Somit stellt der Einsatz von Antiadiposita bei Frauen mit PCOS und Adipositas derzeit keine probate Therapieoption dar [8].

Gynäkologe 2019 · 52:644–653 <https://doi.org/10.1007/s00129-019-4467-x>
© Der/die Autor(en) 2019

C. Keck · B. Sonntag

Die adipöse Patientin mit Kinderwunsch

Zusammenfassung

Adipositas stellt im wahrsten Sinne des Wortes ein zunehmendes Problem dar. In Deutschland sind etwa 40 % der Frauen im gebärfähigen Alter übergewichtig oder adipös. Dies führt zu Störungen auf unterschiedlichen Ebenen der Fortpflanzungsfunktion. Bei Adipositas kommt es in der Schwangerschaft und bei Geburt zum signifikanten Anstieg sowohl der maternalen als auch der fetalen Risiken. Die Beratung adipöser Frauen muss darauf abzielen, bereits präkonzeptionell eine Gewichtsnormalisierung herbeizuführen, um o. g. Risiken zu minimieren. Bei Frauen

mit Adipositas permagna, die sich einer bariatrischen Operation unterziehen, muss eine engmaschige Überwachung erfolgen, um den Besonderheiten, die sich aus dem Eingriff für den Stoffwechsel der Frau respektive des Feten ergeben, Rechnung zu tragen.

Schlüsselwörter

Risikoschwangerschaft · Adipositas · Polyzystisches Ovarsyndrom · Bariatrische Chirurgie · Beratung

Implications of obesity for female infertility

Abstract

Obesity is an increasing problem in more or less all industrialized countries. In Germany approximately 40% of women in the fertile age group are overweight or obese. This leads to disorders at a variety of levels in reproductive functions. Furthermore obesity leads to a significant increase in complications during pregnancy and delivery. Counseling of obese women should therefore aim at normalization of body weight before a pregnancy is conceived. This would reduce maternal as well as fetal risk factors. Patients

with morbid obesity who undergo bariatric surgery need special supervision as this type of surgery leads to major changes in maternal metabolism and therefore pregnancies after bariatric surgery are classified as high-risk pregnancies.

Keywords

Pregnancy, high-risk · Obesity · Polycystic ovary syndrome · Bariatric surgery · Counseling

Im Falle einer Adipositas permagna (BMI >40 kg/m²) lässt sich selbst durch Kombination aus Lebensstilveränderung und diätetischen Maßnahmen meist keine langfristig relevante Gewichtsreduktion herbeiführen, sodass diskutiert werden muss, ob bariatrische Operationsverfahren zum Einsatz kommen. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse konnte aufzeigen, dass es dadurch nicht nur zu einer langfristigen Gewichtsreduktion, sondern auch zu einer signifikanten Verbesserung der PCOS-typischen Symptomatik kam [12].

Der Einsatz von Insulinsensitizern – insbesondere Metformin – hat sich inzwischen in der Behandlung von Frauen mit PCOS und Insulinresistenz/Adipositas bewährt. Metformin hat einen vergleichbaren Effekt wie Lebensstilveränderungen auf die Ge-

wichtsreduktion und ist im Hinblick auf die Reduktion der Androgen-Serumkonzentrationen und der daraus resultierenden Symptomatik überlegen [22]. Die Kombination aus Metformin und Lifestyle-Intervention führt zu einer signifikanten Abnahme des BMI und des subkutanen Fettgewebes sowie zu einer Verbesserung der Zyklizität. Die Kombination von Metformin und einem hormonalen Kontrazeptivum führt zu einer deutlich ausgeprägteren Verbesserung der metabolischen Parameter als die Gabe eines Kombinationspräparates allein [14].

Die aktuellen Empfehlungen gehen davon aus, dass Metformin insbesondere bei den Frauen eingesetzt werden sollte, die eine nachgewiesene Störung des Glukose-Insulin-Stoffwechsels aufweisen. Andere Insulinsensitizer (Thia-

zolidinedion, Berberin oder Inositol) werden ebenfalls zur Behandlung von Frauen mit PCOS und Insulinresistenz/Adipositas eingesetzt, jedoch lässt die Datenlage momentan noch keine konkludente Empfehlung zu. Das gilt auch für neue medikamentöse Therapiestrategien, etwa für den Einsatz von Inkretin-Derivaten [24].

Für Frauen mit PCOS und Ovulationsstörungen kommen sowohl Clomifen als auch Metformin und die Kombination beider Substanzen zur Ovulationsinduktion zum Einsatz. Für adipöse Frauen mit PCOS zeigt sich unter der Gabe von 2,5–7,5 mg Letrozol eine signifikant höhere Lebendgeburtenrate im Vergleich zu Clomifen, sodass Letrozol bei Adipositas und PCOS auch als First-line-Behandlung empfohlen werden kann [5, 11]. Dies wird auch in der aktuellen internationalen Leitlinie zum PCOS entsprechend dargestellt: „Letrozole should be considered first line pharmacological treatment for ovulation induction in women with PCOS with anovulatory infertility“ [38]. Es muss beachtet werden, dass es sich dabei um eine Off-label-Anwendung handelt.

Auch bei Frauen mit PCOS hat das Körpergewicht einen signifikanten Einfluss auf den Erfolg reproduktionsmedizinischer Maßnahmen: Bailey et al. konnten zeigen, dass übergewichtige Frauen mit PCOS im Vergleich zu normalgewichtigen eine um 69 % niedrigere Chance auf eine klinische Schwangerschaft (OR [Odds Ratio] 0,31; 95 %-KI [Konfidenzintervall] 0,11–0,86) hatten [4]. Ebenso lag die Geburtenrate 71 % niedriger. Das Risiko für ein ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS) nahm jedoch mit zunehmendem BMI ab und lag bei Normalgewichtigen bei 19,6 %, bei übergewichtigen Frauen bei 10,5 % und bei adipösen Frauen bei 3,2 % [4].

Anwendung reproduktionsmedizinischer Verfahren bei adipösen Frauen

Die Indikation zur Anwendung reproduktionsmedizinischer Maßnahmen bei Frauen mit Adipositas muss sorgfältig geprüft werden. Zur Ovulationsinduktion

mit FSH („follicle stimulating hormone“) benötigen adipöse Frauen höhere Stimulationsdosen und weisen dennoch eine geringere Ovulationswahrscheinlichkeit auf [26]. So nimmt u. a. die Schwangerschaftsrate bei Inseminationen mit Spermensamen mit steigendem BMI kontinuierlich ab.

Im IVF(In-vitro-Fertilisation)-Programm zeigen adipöse Frauen BMI-abhängig niedrigere Spitzenwerte für Östradiol nach Stimulation, eine höhere Rate für Zyklusabbrüche wegen fehlenden Ansprechens und signifikant weniger Oozyten bzw. qualitativ hochwertige Embryonen [6]. Auch bezüglich der Eizellqualität scheint es deutliche Unterschiede zwischen normal- und übergewichtigen Frauen zu geben [2].

Übergewichtige sowie adipöse Frauen haben nach Spontankonzeption, Ovulationsinduktion, IVF-Behandlung und auch nach Eizellspende ein erhöhtes Risiko für eine Fehlgeburt [26]. Ob sich durch großzügige Anwendung bariatrischer Operationsverfahren die o. g. Risiken vermeiden lassen bleibt fraglich [33], zumal Frauen nach bariatrischen Operationen ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten und Plazentafunktionsstörungen in Folgeschwangerschaften aufweisen [31].

» Nach reproduktionsmedizinischen Verfahren ist die Lebendgeburtenrate bei Adipositas geringer

In der Summe führen reproduktionsmedizinische Verfahren bei adipösen Frauen zu einer geringeren Lebendgeburtenrate als bei normalgewichtigen (OR 0,88; 95 %-KI 0,79–0,99; [28]). In einer Metaanalyse mit Einschluss von ca. 48.000 IVF/ICSI(intrazytoplasmatische Spermieninjektion)-Zyklen konnten die Autoren nachweisen, dass Frauen mit einem BMI >25 kg/m² eine signifikant niedrigere Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate bei gleichzeitig höheren Abortraten im Vergleich zu Frauen mit einem BMI <25 kg/m² aufweisen (■ Tab. 1; [30]).

Die o. g. Risiken und das endemische Ausmaß der Adipositas in den USA

haben u. a. dazu geführt, dass in vielen US-amerikanischen Zentren „standard operating procedures“ (SOPs) zum Umgang mit adipösen Patientinnen im IVF-Programm vorliegen [17]. In einer aktuellen Umfrage gaben amerikanische Zentren folgende Cut-off-Werte für die Aufnahme einer Patientin in ein IVF-Programm an (Durchschnittswerte): BMI 38,4 ± 5,2 kg/m² und Körpergewicht 130,2 ± 14,8 kg. Konkrete Empfehlungen zur Gewichtsreduktion vor reproduktionsmedizinischen Maßnahmen gaben die Zentren in o. g. Umfrage nicht an [36].

Adipositas und Schwangerschaft

Übergewichtige und adipöse Frauen zeigen in der Schwangerschaft ein deutlich erhöhtes Risiko für fetomaternale Komplikationen (Präeklampsie, Gestationsdiabetes, Sectiorate, fetales Fehlbildungsrisiko, neonatale Morbidität etc.). Insbesondere scheint eine kurzfristige, rasche Gewichtszunahme unmittelbar vor der Schwangerschaft mit negativen Outcomeparametern assoziiert zu sein [43].

Adipositas geht oft mit Folgeerkrankungen (Hypertonus, Fettstoffwechselstörung, Diabetes mellitus etc.) einher, die *per se* in der Schwangerschaft zu Komplikationen führen können. Aus diesem Grund kommt der präkonzeptionellen Beratung bei adipösen Frauen eine besondere Bedeutung zu: Nach Möglichkeit sollte bereits perikonzeptionell ein Körpergewicht innerhalb des normalen Referenzbereiches angestrebt werden, da eine effektive Gewichtsreduktion während der Schwangerschaft ungleich schwieriger ist als eine entsprechende Gewichtsregulation vor der Schwangerschaft [1].

Das Risiko für einen schwangerschaftsassozierten Hypertonus sowie eine Präeklampsie ist BMI-abhängig erhöht: Bei einem BMI von 30–35 kg/m² kommt es zu einem 2,6-fach erhöhten Hypertonierisiko, bei einem BMI von 35–40 kg/m² bereits zu einem 3,4-fach erhöhten Risiko [19]. Das Risiko für einen Gestationsdiabetes ist bei BMI-Werten von 30–35 kg/m² 4-fach erhöht, bei BMI-Werten >40 kg/m² bereits 9-fach

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Negativer Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI (Body-Mass-Index) und Lebendgeburtenrate. Systematischer Review und Metaanalyse (33 Studien, 47.967 IVF[In-vitro-Fertilisation]- oder ICSI[intrazytoplasmatische Spermieninjektion]-Zyklen). (Mod. nach [30])

BMI	<25	25–29,9	≥30
Klinische Schwangerschaften	RR= 0,90 $p < 0,0001$	RR= 0,91 $p = 0,0003$	RR= 0,87 $p = 0,002$
Lebendgeburten	RR= 0,84 $p < 0,0002$	RR= 0,83 $p = 0,0002$	RR= 0,80 $p = 0,0002$
Abort	RR= 1,21 $p < 0,0001$	RR= 1,24 $p < 0,00001$	RR= 1,36 $p = 0,001$

BMI Body-Mass-Index, IVF In-vitro-Fertilisation, ICSI intrazytoplasmatische Spermieninjektion

[34]. Es konnte gezeigt werden, dass das Fettverteilungsmuster für die Abschätzung des Risikos eine noch stärkere prädiktive Aussagekraft besitzt als der absolute BMI-Wert: Yamamoto et al. konnten zeigen dass der Taille-Hüfte-Quotient vor der 9. Schwangerschaftswoche ein besserer Prädiktor für die Entwicklung einer Präeklampsie war als der BMI-Wert. Ähnlich zeigten Sattar et al., dass ein Taillenumfang von >80 cm vor der 16. Schwangerschaftswoche mit einem 1,8-fach erhöhten Risiko für eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und mit einem 2,7-fach erhöhten Risiko für eine Präeklampsie einhergeht [33, 47].

» Neben der Frühgeburtenrate ist auch das Risiko für eine Totgeburt bei Adipositas deutlich erhöht

Die bei Adipositas erhöhten Zytokin-Serumkonzentrationen können als pseudoinflammatorische Reaktion interpretiert werden. Dies scheint zu dem erhöhten Frühgeburtenrisiko bei adipösen Schwangeren beizutragen, da Zytokine als Modulatoren der Zervixreifung sowie der myometrialen Kontraktilität angesehen werden (▣ Abb. 2). Neben der Frühgeburtenrate ist auch das Risiko einer Totgeburt bei adipösen Frauen deutlich erhöht (▣ Abb. 3). Bei einem BMI >40 kg/m² steigt das Risiko für einen intrauterinen Fruchttod um den Faktor 2,79 an [9].

Neben den mütterlichen Risiken kommt es bei adipösen Schwangeren zu fetalen Komplikationen. So ist die

Rate kongenitaler Fehlbildungen 2,4-fach erhöht. Der genaue Mechanismus, der zu diesen Fehlbildungen führt, ist unklar. Bekannt ist allerdings, dass Hyperinsulinismus mit Neuralrohrdefekten assoziiert ist. Insbesondere Kinder adipöser Mütter sind häufiger als die Kontrollgruppe betroffen von Neuralrohrdefekten, kardiovaskulären Fehlbildungen, orofazialen Spaltbildungen und anorektalen Malformationen [34]. Bei den kardialen Fehlbildungen dominieren die Fallot-Tetralogie und das hypoplastische Linksherzsyndrom ([7]; ▣ Tab. 2).

Bei Adipositas sind – je nach Ausprägung – die pränatale Diagnostik und Überwachung der Schwangerschaft deutlich erschwert. Bei zunehmender Bauchdeckendicke und damit abnehmender Eindringtiefe des Ultraschalls lassen sich Fehlbildungen oder auch Ultraschallmarker deutlich schlechter erfassen. Ferner ist die Blutflussmessung mittels Doppler-Sonographie erschwert bzw. unmöglich (▣ Tab. 3).

Während sich bei normalgewichtigen Schwangeren in ca. 98 % der Fälle die Nackentransparenz messen lässt, gelingt dies bei adipösen Schwangeren mit einem BMI >40 kg/m² nur noch in ca. 75–77 % [39].

Das biochemische Screening auf Fehlbildungen ist zur Risikoabschätzung bei adipösen Schwangeren mit einer erhöhten Falsch-negativ-Rate assoziiert, da es durch die Adipositas zu einem BMI-abhängigen Verdünnungseffekt kommt.

Auch der Einsatz moderner NIPT (non-invasiver Pränataltest)-Verfahren ist bei adipösen Schwangeren mit einer geringeren Aussagekraft verbunden, da es mit zunehmendem BMI zu einer

Abnahme der Fraktion zellfreier fetaler DNA (cffDNA) im mütterlichen Blut kommt. Der geringere cffDNA-Anteil ist sowohl auf einen Verdünnungseffekt zurückzuführen als auch darauf, dass adipöse Schwangere durchschnittlich kleinere Plazenten ausbilden, die entsprechend weniger cffDNA ins mütterliche Blut abgeben [29].

Bei einem maternalen Gewicht von 60 kg beträgt der cffDNA-Anteil durchschnittlich 11,7 %, bei einem maternalen Gewicht von 160 kg nur 3,9 %. Der für eine aussagefähige NIPT-Diagnostik erforderliche Anteil der cffDNA liegt bei ca. 2 %, bereits unterhalb von 4 % kann es jedoch zu einer eingeschränkten Aussagekraft kommen [3].

Entbindung und Wochenbett bei Frauen mit Adipositas

Mit zunehmendem BMI steigt sowohl das Risiko einer Schulterdystokie als auch das Risiko für einen Geburtsstillstand. Ebenso ist die Rate primärer und sekundärer Sectiones erhöht. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Indikationsstellung zur primären Sectio durch die BMI-abhängig zunehmende Ungenauigkeit der sonographischen Gewichtsschätzung des Feten beeinflusst wird. Als Indikationen zur Sectio werden angeführt: fetaler Distress, frustrane Geburtseinleitung und Geburtsstillstand in der Eröffnungsperiode. Als mögliche Ursachen für einen Geburtsstillstand werden bei adipösen Frauen die erhöhten intrapelvinen Fettdepots mit konsekutiver Verengung des Geburtskanals genannt, darüber hinaus scheint es auch durch myometrane Cholesterindepots zu einem ungünstigen Effekt auf die Kontraktilität zu kommen.

Neben geburtsmechanischen Problemen steigt bei adipösen Schwangeren das Risiko für eine Atonie wie für Wundinfektionen nach Sectio, und insbesondere im Wochenbett kommt es im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen nochmals zu einem signifikanten Anstieg des Thromboembolierisikos [34].

In einer aktuellen Studie konnten Timur et al. zeigen, dass Adipositas per se zu einem höheren Risiko für Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen führt, ein Diabetes der Mutter vor allem

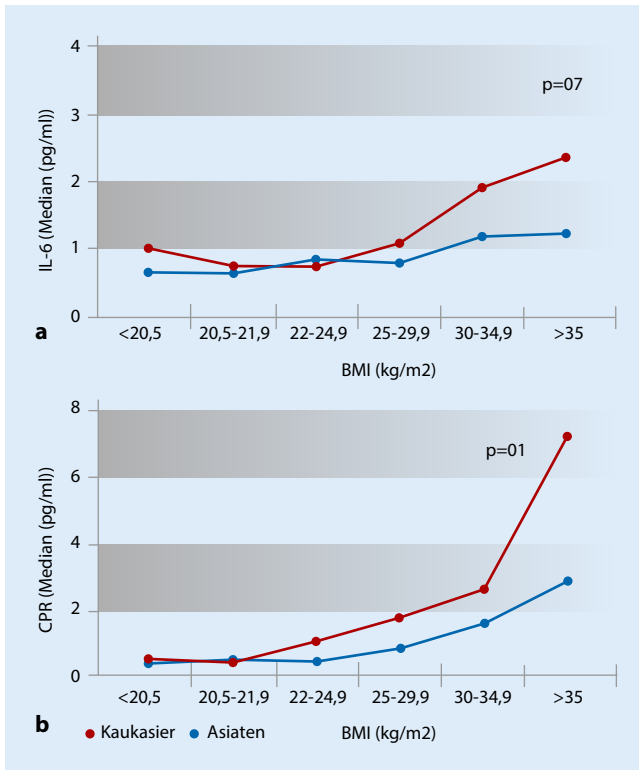


Abb. 2 ◀ Metabolische Effekte der Adipositas. IL-6 (Interleukin 6)- (a) und CRP (C-reaktives Protein)-Serumspiegel (b) bei Kaukasierinnen und Asiatinnen in Abhängigkeit vom BMI (Body-Mass-Index). (Mod. nach [6])

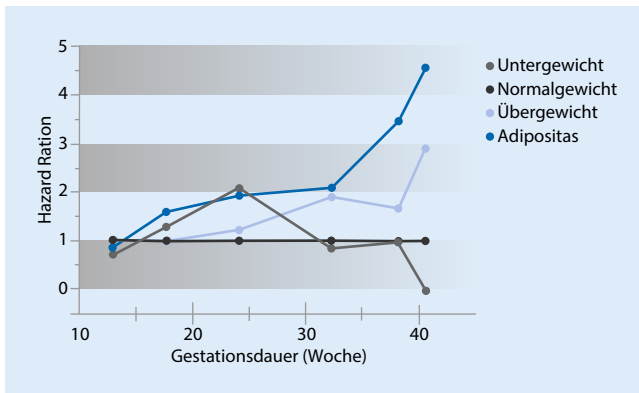


Abb. 3 ◀ Adipositas und IUFT (intrauteriner Fruchttod)-Risiko. Das IUFT-Risiko ist bei Adipositas im Vergleich zum Normalgewicht 4-fach erhöht

Tab. 2 Risiko für kongenitale Herzfehler bei adipösen vs. normalgewichtigen Schwangeren. (Mod. nach [34])

	BMI 35–40 kg/m ²	BMI ≥40 kg/m ²
Alle Schwangeren	OR 1,15 (95 %-KI 1,11–1,20)	OR 1,39 (95 %-KI 1,31–1,47)
Schwangere ohne Diabetes mellitus	OR 1,12 (95 %-KI 1,04–1,20)	OR 1,38 (95 %-KI 1,20–1,59)

BMI Body-Mass-Index, OR Odds Ratio, KI Konfidenzintervall

zu einem schlechteren neonatalen Outcome [40].

Schwangerschaft und Entbindung nach bariatrischer Operation

Eine in letzter Zeit vielfach diskutierte Frage ist, wie sich der Einsatz bariatrischer Operationsverfahren auf die Schwangerschafts- und Geburtsrisiken auswirkt. Durch die nahezu endemische Zunahme der Adipositas nimmt auch die Anzahl der durchgeführten bariatrischen Operationen seit Jahren kontinuierlich zu. Die derzeit favorisierten Operationsverfahren sind die Anlage eines Schlauchmagens sowie eines Bypasses. In der Schwangerschaft kommt es bei Frauen nach bariatrischen Eingriffen durch den Größenwuchs des Uterus zu einer zunehmenden Reduktion der Nahrungsaufnahmekapazität. Darauf muss im Hinblick auf eine entsprechend schwangerschaftsadaptierte gesunde Ernährung geachtet werden.

Der Zustand nach bariatrischer Operation stellt nicht *per se* eine Sectioindikation dar. Schwangerschaftsassozierte Risiken wie Präeklampsie, Hypertonus und Gestationsdiabetes treten ab dem dritten Jahr nach bariatrischen Operation deutlich seltener auf und erreichen z. T. das Niveau nichtadipöser Frauen, jedoch scheint das Risiko für einen intrauterinen Fruchttod auch danach noch erhöht zu sein. Es wird diskutiert, ob dies durch Mangel-/Fehlernährung bzw. durch eine insuffiziente Substitution von Nährstoffen erklärt werden kann [16].

Fertilität und Schwangerschaft nach bariatrischen Operationen

Durch bariatrische Operationen bessert sich typischerweise die Fertilität adipöser Patientinnen ebenso wie zuvor bestehende sexuelle Dysfunktionen meist positiv beeinflusst werden. Da sich – je nach Operationsverfahren – ggf. die Resorption oraler Kontrazeptiva ändern kann, muss eine entsprechend Aufklärung und Kontrazeptionsberatung erfolgen. Es ist bekannt, dass die Rate postbariatrischer (ungewollter) Schwangerschaften in den ersten 2 Jahren nach dem Eingriff beson-

Tab. 3 Sonographische Darstellbarkeit der fetalen Anatomie in Abhängigkeit vom BMI (Body-Mass-Index). (Mod. nach [34])

	Vollständige Ultraschalluntersuchung ^a				
	BMI <25	BMI 25–29	BMI 30–34	BMI 35–39	BMI ≥40
Dashe et al. 2009 [10]	72	63	57	41	30
Thornburg et al. 2009 ^b [39]					
Basis-Ultraschall	79 (58)	76 (49)	72 (41)	61 (23)	49 (17)
Erweiterter Ultraschall	43 (16)	40 (11)	38 (8)	41 (6)	31 (4)
Vollständige „genetische Sonographie“ (Tsai et al. 2010 [41])	63	62	58	51	41
Entdeckungsrate schwerer Fehlbildungen (Dashe et al. 2009 [10])	66	49	48	42	25

^aAlle Angaben in Prozent; die Zahlen geben die kumulative Erfolgsrate bei wiederholten Untersuchungen an, die Zahlen in Klammern die bei der ersten Untersuchung

^bIn der Studie von Thornburg et al. [39] schloss der „Basis-Ultraschall“ 12 darzustellende Strukturen ein, der „erweiterter Ultraschall“ 6 weitere (Lippen/Nase, Profil, Hände, Füße, RVOT [„right ventricular outflow tract“] und LVOT [„left ventricular outflow tract“])

ders hoch ist [27]. Dies ist problematisch, da gerade in dieser Zeit ein erhebliches Risiko für komplizierte Schwangerschaften u. a. mit erhöhtem Risiko für Früh- und Mangelgeburten besteht [37].

Gerade in den ersten 2 Jahren nach dem Eingriff sollte daher zur sicheren Kontrazeption geraten werden. Etwa ab dem dritten Jahr gleicht sich dieses Risiko dem von nicht operierten Frauen an.

» Gerade in den ersten 2 Jahren nach bariatrischen Eingriff ist eine sichere Kontrazeption relevant

Bei Schwangeren muss nach bariatrischen Operationen insbesondere auch auf das erhöhte Risiko für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes geachtet werden. Da für Frauen nach bariatrischen Eingriffen bislang keine gültigen Grenzwerte zum Screening auf Gestationsdiabetes im oGTT (oraler Glukosetoleranztest) definiert wurden, muss durch Erstellung von Blutzuckertagesprofilen abgeschätzt werden, ob die Indikation zur Therapie besteht.

Fazit für die Praxis

- Adipositas wirkt sich auf alle Aspekte der Reproduktion negativ aus, so weisen adipöse Frauen niedrigere

Implantations-, Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten auf als normalgewichtige Frauen.

- In der Schwangerschaft und bei der Geburt steigen bei adipösen Frauen die Risiken für fast alle bekannten fetomaternalen Komplikationen deutlich an.
- Bariatrische Operationen können zu einer signifikanten Gewichtsreduktion bei massiver Adipositas führen, jedoch sind nach bariatrischer Operation besondere Risiken für die Schwangerschaft zu beachten.
- Der Frauenarzt muss sich auf einen zunehmenden Beratungsbedarf adipöser Patientinnen einstellen. Ziel muss sein, schon perikonzeptionell eine entsprechende Gewichtsreduktion sicherzustellen.
- Hierzu müssen die verfügbaren konservativen wie operativen Behandlungsoptionen genutzt werden, um der Patientin zu einer nachhaltigen Gewichtsreduktion zu verhelfen und damit die Folgen der Adipositas abzuwenden oder zumindest zu mildern.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christoph Keck
amedes Holding GmbH
Haferweg 40, 22769 Hamburg, Deutschland
Christoph.Keck@amedes-group.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Keck und B. Sonntag geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. American College of Obstetricians and Gynecologists (2016) Challenges for overweight and obese women. Committee Opinion No. 591. *Obstet Gynecol* 127:166
2. Anagnostou E et al (2013) The impact of genetics profile (gene polymorphisms) in obese non-PCOS women entering an IVF/ICSI program. *Curr Drug Targets* 14:850–855
3. Ashoor G et al (2013) Fetal fraction in maternal plasma cell free DNA at 11–13 weeks gestation. Relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41:26–32
4. Bailey AP et al (2014) Effect of body mass index on in vitro fertilization outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 211(163):161–166
5. Balen AH et al (2016) The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update* 22:687–708
6. Blumhoff L et al (2011) Adipositas und Kinderwunsch. *Gynäkologe* 11:898–903
7. Cai GJ et al (2014) Association between maternal body mass index and congenital heart defects in offspring: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 211:91–117
8. Cho L et al (2008) Effect of metformin, orlistat and pioglitazone treatment on mean insulin resistance and its biological variability in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 70:233–237
9. Chu SY et al (2007) Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 197:223–228
10. Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM (2009) Effect of maternal obesity on the ultrasound detection of anomalous fetuses. *Obstet Gynecol* 113(5):1001–1007. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181a1d2f5>
11. Escobar-Morreale HF (2018) Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 14:270–284
12. Escobar-Morreale HF et al (2017) 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* 23:390–408

Evidenzbasierte Chirurgie – wo stehen wir?



Die Behandlung von Patienten soll auf bestmöglichen wissenschaftlichen Daten beruhen. Patientensicherheit und -nutzen rücken in den

Fokus, und gerade diese Patientenorientierung stellt die stärkste Rechtfertigung der evidenzbasierten Medizin dar. Im Leitthema von *Der Chirurg* 5/2019 werden einige der wichtigsten Teilbereiche operativer Medizin aufgegriffen, um den Stand der Evidenz konkret und praxisnah darzustellen. Lesen Sie in dieser Ausgabe Interessantes zur Standortbestimmung in den ausgewählten Einzelaspekten. Repräsentative Aktionsfelder wurden mit aktuellem Diskussionsbedarf bearbeitet. Der Fokus wurde besonders auf die vorhandene Evidenz höchster Stufe gelegt, um damit auch im Umkehrschluss existierende Wissenslücken aufzudecken.

- Evidenz für chirurgische Standardverfahren: Appendizitis, Divertikulitis und Cholezystitis
- Evidenzbasierte perioperative Medizin
- Evidenzbasierte, interdisziplinäre Behandlung der abdominalen Sepsis
- Roboterchirurgie: evidenzbasiert?
- Evidenzbasierte Chirurgie des Rektumkarzinoms

Suchen Sie noch mehr zum Thema?

Mit e.Med – den maßgeschneiderten Fortbildungsabos von Springer Medizin – haben Sie Zugriff auf alle Inhalte von SpringerMedizin.de. Sie können schnell und komfortabel in den für Sie relevanten Zeitschriften recherchieren und auf alle Inhalte im Volltext zugreifen.

Weitere Infos zu e.Med finden Sie auf springermedizin.de unter „Abos“

13. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) (2001) Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (ncep). *JAMA* 285:2486–2497
14. Glintborg D et al (2014) Body composition is improved during 12 months' treatment with metformin alone or combined with oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 99:2584–2591
15. Iatrakis G et al (2006) Women younger than 50 years with endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 27:399–400
16. Johanson K et al (2015) Outcomes of pregnancies after bariatric surgery. *N Eng J Med* 26:814–824
17. Kaye L et al (2016) Survey assessing obesity policies for assisted reproductive technology in the united States. *Fertil Steril* 105:703–706.e2
18. Linné Y (2004) Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obes Rev* 5:137–143
19. Marchi J et al (2015) Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev* 16(8):621–638
20. Moran LJ et al (2011) Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD7506
21. Moran LJ et al (2013) Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *Hum Reprod Update* 19:432
22. Naderpoor N et al (2015) Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 21:560–574
23. Neulen J (2007) Adipositas – Bedeutung bei verschiedenen gynäkologisch-endokrinologischen Fragestellungen. *Gynäkologe* 50(2):120–124. <https://doi.org/10.1007/s00129-016-4023-x>
24. Niafar M et al (2016) A systematic review of GLP-1 agonist on the metabolic syndrome in women with polycystic ovaries. *Arch Gynecol Obstet* 293:509–515
25. Pagan YL et al (2006) Inverse relationship between luteinizing hormone and body mass index in polycystic ovarian syndrome: investigation of hypothalamic and pituitary contributions. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1309–1316
26. Pandey S et al (2010) The impact of female obesity on the outcome of fertility treatment. *J Hum Reprod Sci* 3(2):62–67
27. Parent B et al (2017) Bariatric surgery in women of childbearing age, timing between an operation and birth and associated perinatal complications. *Jama Surg* 152(2):128. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.3621>
28. Ramlau-Hansen CH et al (2007) Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod* 22:1634–1637
29. Revello R et al (2016) Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood. *Ultrasound Obstet Gynecol* 47(6):698–704
30. Rittenberg V et al (2011) Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and metaanalysis. *Reprod Biomed Online* 23:421–439
31. Roos N et al (2013) Perinatal outcomes after bariatric surgery: nationwide population based matched cohort study. *BMJ* 347. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6460>
32. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 19:41–47
33. Sattar N et al (2001) Antenatal waist circumference and hypertension risk. *Obstet Gynecol* 97:268–271
34. Schäfer-Graf U et al (2017) Adipositas und Schwangerschaft. *Frauenarzt* 58:22–28
35. Statistisches Bundesamt (2010) Mikrozensus 2009 – Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung. DeStatis, Wiesbaden
36. Strowitzki T et al (2017) Adipositas und kontrollierte ovarielle Stimulation (COH). *Gynäkologische Endokrinologie* 2:126–130
37. Stumpfen A et al (2017) Adipositas Stellenwert der bariatrischen Chirurgie. *Gynäkologie* 2(50):94–98
38. Teede HJ et al (2018) Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 33(9):1602–1618
39. Thornburg LL et al (2009) Fetal nuchal translucency thickness evaluation in the overweight and obese gravida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33:670–675
40. Timur BB et al (2018) The influence of maternal obesity on pregnancy complications and neonatal outcomes in diabetic and nondiabetic women. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 78:400–406
41. Tsai LJ, Ho M, Pressman EK et al (2010) Ultrasound screening for fetal aneuploidy using soft markers in the overweight and obese gravida. *Prenat Diagn* 30:821–6.
42. Tun HM et al (2018) Roles of birth mode and infant gut microbiota in intergenerational transmission of overweight and obesity from mother to offspring. *Jama Pediatr* 172(4):368–377
43. Villamor E et al (2006) Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet* 368(9542):1164–1170
44. von Otte S et al (2008) Adipositas und Fertilität. *Gynäkologische Endokrinologie* 6:20–24
45. Wabitsch M et al (2008) Grundlagen der Fettgewebsforschung und Adipozytokine. *Gynäkologische Endokrinologie* 6:6–13
46. Wild RA et al (2010) Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AEPPOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2038–2049
47. Yamamoto S et al (2001) Waist to hip circumference ratio as a significant predictor of preeclampsia, irrespective of overall adiposity. *J Obstet Gynaecol Res* 27:27–31