

## Underweight and Reproduction

정 해 원

이화여대 산부인과

### I. Introduction

최근 많은 여성들이 매우 마른 체형을 선호하면서 월경불순이나 무월경에 빠질 정도로 심한 저영양 상태인 여성들도 흔히 보게 된다. 여성들의 정신적인 스트레스나 체중 감소 등에 의한 무월경은 Scandinavia에서는 6년 후 72% Italy에서는 8년 후 71%에서 자연히 치유되며 무월경의 원인이 없다면 83%의 여성에서 월경이 돌아온다. 그러나 한편에서 보면 17~28%의 여성에서는 지속적인 무월경을 보인다는 것이다. 사춘기 여성들의 체중변화나 식사 습관은 특히 월경주기와 많은 연관성을 보인다 (Table 1). Eating disorder의 경우 월경이 돌아오는 것은 underlying condition이 회복되었다는 임상적 호전을 알아볼 수 있는 좋은 현상이다.

**Table 1.** Risk factors for secondary amenorrhea (3 mos) in 2588 high school girls

	RR	95% CI
Frequent bingeing and purging	4.17	2.54~6.52
Weight loss and gain	2.59	1.33~4.79
Weight gain $\geq 4.5$ kg	1.71	1.16~2.49
Weight loss $\geq 4.5$ kg	1.45	0.95~2.20
Smoking > 1ppd	1.96	1.21~3.10
First year post menarche	1.74	0.99~1.92

### II. Physiological mechanisms of nutritional associated amenorrhea

인간에 있어서 생식계는 외부 환경에 매우 민감하게 영향을 받는 기관이며 생식기능은 짧은 기간내에 많은 에너지를 소모하기 때문에 에너지가 불충분하면 적절한 시점이 될 때까지 지연된다. 여성은 임신 중뿐 아니라 수유를 하여 아이를 키우는데 있어서도 지속적으로 많은 energy가 소모되기 때문에 생식기능에 있어서 남성보다는 여성에서 훨씬 많은 energy 소모가 필요하다. 음식은 에너지의 근본으로 사용되지만 영양 공급이 매우 부족할 때는 일단 신체기능이나 체온을 유지하는데 주로 에너지를 사용하며 지방으로 에너지를 저장하지 못하며 오히려 energy balance를 유지하기 위하여 지방에서 에너지를 빼서 쓰다가 영양상태가 좋아지면 생식기능에 에너지를 소모할 수 있게 된다. 그러므로 생식

기능을 조절하는 것은 지방이 아니라 에너지 균형이다.

## II-1. Endocrine activities of fat tissues

Adipose tissue는 매우 복잡하고 활발한 대사 및 내분비 기관이다. 지방조직은 hormone에 반응하며 그 자체의 호르몬도 분비되며 수용체도 존재한다. 또한 지방세포 내에는 steroid hormone의 지방세포 내 modification이나 adipokine 생산 등을 통해 reproduction에 관여한다.

### II-1-1. Enzymes involved in the metabolism of steroid hormones

지방조직에는 steroid hormone의 activation, interconversion과 inactivation이 관여하는 효소가 있어 steroid hormone receptor의 tissue-specific expression을 통하여 호르몬을 전환시킨다. 신체전체에 대한 지방조직의 분포가 steroid metabolism에 중요하다. 폐경 전 여성의 혈중 testosterone의 50%, 폐경 여성의 혈중 estrogen의 100%가 지방에서 전환된다.

### II-1-2. Enzymes involved in the metabolism of glucocorticoids

Glucocorticoid는 지방조직에서 높게 발현되는  $11\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase1에 의하여 대사된다. Glucocorticoid의 Tissue-specific dysregulation은 생식기능의 이상을 포함한 다양한 질환과 연관성이 있다.

### II-1-3. Adipose tissue secreted proteins

#### II-1-3-1. Leptin

Leptin은 지방세포의 양과 영양상태에 직접적으로 비례하여 지방세포에서 분비되는 단백질로서 에너지 섭취에 영향을 준다. 또한 시상하부에서 음식섭취에 관여하며 자궁내막이나 난소에서 기능하는 것으로 알려져 있다. 동물 실험에서 leptin을 투여하면 arcuate hypothalamic neuron에서 GnRH 박동성 분비가 증가된다. Leptin은 성선자극 호르몬에 의한 황체호르몬 분비에 직접적인 자극효과가 있으며 아침 시간에 가장 많이 분비된다. 인간의 경우 사춘기 동안 leptin 수치가 점진적으로 증가하며 체지방의 분포가 적거나 운동을 많이 하는 경우 수치가 낮아진다. Leptin은 체지방량 감소와 연관이 있으며 hypothalamic pituitary gonadal axis에서 에너지 균형에 대한 대사적인 신호로서 작용하기도 한다.

최근 운동 과다로 인한 hypothalamic amenorrhea 혹은 undernutrition 환자에서 human recombinant leptin을 투여하여 2주 후 황체화 호르몬의 수치와 pulse frequency가 증가하였으며 8명 중 3명에서 월경이 회복되었다. 이는 월경 및 생식기능에서 leptin의 기능과 또 leptin을 치료에 사용할 수 있음을 보여준 예이다.

#### II-1-3-2. TNF- $\alpha$

TNF는 지방이나 간의 metabolic component에 영향을 미치면서 비만이나 insulin 저항성dp 영향을 미친다. TNF- $\alpha$ 가 증가하면 음식물 섭취가 감소하고 에너지 소모가 증가하며 지방분해가 증가하는 대신 지방생성은 감소하고 insulin 저항성은 증가한다.

#### II-1-3-3. IL-6

비만과 양의 상관관계가 있으며 내당능 장애와 insulin 저항성이 증가된다.

#### II-1-3-4. MCP-1 (Macrophage and monocyte chemoattractant protein)

활성화된 macrophage는 inflammatory factor를 분비하여 insulin 저항성에 관여한다.

#### II-1-3-5. PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor)

혈중 PAI-1의 농도는 비만이나 insulin 저항성이 있을 때 증가되어 대사증후군의 양상을 보이며 2형 당뇨병이나 심혈관 질환의 위험도를 예측할 수 있는 인자이다.

#### II-1-3-6. Adiponectin

내장지방보다는 피하지방조직에서 매우 많은 양이 생산되며 insulin 저항성이나 염증상태와 역의 상관관계를 보인다. Adiponectin은 특히 엉덩이 부분의 피하지방에서 많이 생산된다.

#### II-1-3-7. ASP (Adipsin and acylation stimulating protein)

두 가지 물질 모두 지방과 관련된 insulin 저항성과 심혈관 질환과 연관성이 있다.

### II-1-4. Other metabolic associated protein

#### II-1-4-1. Ghrelin

Ghrelin은 성장호르몬의 분비를 촉진시키는 acylated peptide로 위와 장에서 생산되며 그 수용체는 arcuate nucleus와 시상하부의 ventromedial에 존재한다. Ghrelin은 에너지 부족을 나타내는 대사상태의 신호작용을 하며 에너지 저장의 항상성에 관여한다. 신경성 거식증 환자와 무월경이 있는 운동선수에서 ghrelin이 높게 나타난다. Ghrelin은 체중, 체질량 지수, 체지방량과는 관련이 적으며 에너지 부족상태와 연관되어 음식섭취가 필요하다는 강한 신호가 된다.

## II-2. Energy balance and ovulation

여성의 1~5%가 체중과 관련된 무월경 상태를 보이며 사춘기에 일정한 체중 이하 (47 kg 미만)이거나 체지방량이 일정 수준 이하인 경우 주기적인 난소기능을 보이지 못하여 사춘기가 지연된다고 알려지고 있다. 난소기능과 체지방은 밀접한 상관관계가 있으나 인과관계는 없는 것으로 되어 있다.

최근 심한 운동을 하는 여성이 저체중이면서 leptin, LH, estradiol이 낮은 무월경은 antral follicle이 배란되는 시점까지 자랄 만큼의 gonadotropin pulse의 frequency가 유지 되지 않으나 leptin을 투여하여 정상화 시키면 2주 내에 LH pulse frequency가 증가하여 난포가 자라기 시작한다. Leptin이 시상하부에 직접 작용하는 것인지 혹은 유용한 oxidizable metabolic substrates를 증가시키는 것인지 정확한 기전은 아직 잘 알려져 있지 않으나 영양 결핍상태에서 영양상태가 호전되면 LH pulse가 증가 되는 것 보다 leptin이 먼저 증가하는 것으로 보아 매우 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

## II-3. Energy balance and implantation

영양상태는 배란과 수정뿐 아니라 배아의 착상에도 영향을 미친다. 특히 임신 중에 영양상태는 태아의 발달상태뿐 아니라 성인이 되었을 때의 건강상태에도 영향을 미치므로 (fetal programming, Barker, 2001↓; Gluckman and Hanson, 2004↓). 영양상태는 임신 동안뿐 아니라 생식능력의 질과 시기를 결정함에 있어서 매우 중요하다.

### III. Undernutrition and Reproduction

#### III-1. Eating disorders: Weight Loss, Anorexia, Bulimia

Undernutrition은 부적절한 음식섭취나 저 열량이나 제한된 식이로 인한 잘못된 영양상태를 포함한다. 선진국에서는 주로 eating disorder에 의하여 undernutrition이 발생한다. Eating disorder에 대한 진단에 대하여 Table 2에 정리하였다. 1944-1945년 사이에 서부 네덜란드 여성들이 1일 열량섭취가 1,500 kcal에서 700 kcal로 감소하였는데 9개월 후 출생률 감소 소견을 보였으며 1944-1945년에 3~13세 사이였던 여아들이 더 많은 영향을 보여 이들이 평생 낳는 자녀수가 더 적을 위험도가 1.9 (95% CI=1.3~1.8)로 나타나 사춘기 전의 영향이 성인이 되어서의 임신능력에 영향을 미친다고 하였다. 임상에서는

**Table 2.** Criteria for diagnosing eating disorders in adolescents

---

#### **Anorexia nervosa**

- Refusal to maintain body weight over a minimal normal weight for age and height (body weight less than 85% of that expected), or failure to make expected weight gain during period of growth.
- Intense fear of gaining weight or becoming fat, even though underweight.
- Disturbed body image, or denial of the seriousness of the current low body weight.
- In postmenarcheal females, amenorrhea of at least three consecutive menstrual cycles.
- Types: restricting and binge eating/purging.

#### **Bulimia nervosa**

- Recurrent episodes of binge eating, characterized by eating, in discrete period of time, an amount of food that is definitely larger than most people would eat during a similar period of time, AND a sense of lack of control over eating during the episode.
- Recurrent inappropriate compensatory behaviors in order to prevent weight gain, such as self-induced vomiting; misuse of laxatives, diuretics, enemas, or fasting; or hyperexercising.
- Binge eating or compensatory behaviors at least twice a week for 3 months.
- Self-evaluation unduly influenced by body shape and weight.
- Disturbance does not occur exclusively during episodes of anorexia nervosa.
- Types: purging and nonpurging.

#### **Eating disorders not otherwise specified (EDNOS)**

- Criteria for anorexia nervosa are met, except the individual has regular menses.
  - Criteria for anorexia nervosa are met except weight is in the normal range.
  - Criteria for bulimia nervosa are met, except binges occur <2X/week for <3 months.
  - Regular use of inappropriate compensatory behavior by an individual of normal body weight after eating a small amount of food.
  - Repeatedly chewing and spitting out large amounts of food.
  - Binge eating disorder: recurrent binges without compensatory behaviors.
-

무월경이나 hypogonadism으로 인한 불임을 진단하거나 치료하면서 환자가 anorexia nervosa인 것을 발견하게 되는 경우가 흔하게 있다. Anorexia nervosa 환자의 대부분이 회복되지만 일부 환자는 회복을 하지 못하여 사망률이 6%에 달하는 life threatening한 질환으로 항상 위험하다는 생각을 가지고 환자를 면밀히 관찰하여야 한다. 경한 eating disorders는 3~5%의 여성에서 나타난다. 체중이 예상체중의 85% 보다 낮은 경우, 체질량 지수가  $17.5 \text{ kg/m}^2$  이하이면서 body image에 대한 부적절한 인식과 체중 증가에 대해 심각한 두려움을 보이는 anorexia nervosa는 25세 이하의 젊고 증상류층 이상인 백인 여성에게 흔히 나타나며 경제상태를 고려하지 않은 경우 0.5~1.0%에서 나타난다. 대개 음식에 preoccupation되어 있으며 다량의 lettuce, raw vegetable, 저열량 음식을 먹으며 저혈압, 저체온, 거칠고 건조한 피부, 엉덩이 부위에 솜털 등이 있으며 서맥과 부종이 나타난다. 장기간 동안 이뇨제나 하제를 사용하여 심각한 저 칼륨혈증을 보이는 경우가 있어 hypokalemic alkalosis는 치명적인 부정맥을 유발하기도 한다.

젊은 여성의 1~5%에서 나타나는 거식증은 (bulimia nervosa) 과도하게 먹은 후 원하지 않는 칼로리 제거를 하려고 노력하는 사이클의 반복이 특징이다. 칼로리를 제거하는 방법은 대개 토하거나 하제 남용을 하거나 과도한 운동, 굶기, 이뇨제 복용, 다이어트 약 복용, 관장 등이 포함된다. 이들은 체중이나 몸매에 대하여 지나친 관심을 보이지만 anorexia nervosa와 같은 증세는 보이지 않는다. 우울증이나 anxiety disorder 등의 빈도가 높다. 내분비 검사에서 FSH, LH는 낮고 cortisol은 높으며 prolactin, TSH, T4은 정상이며 T3 낮고 reverse T3는 높게 나타난다. 는 90개월을 추적검사 한 후 bulimia nervosa는 74%, anorexia nervosa는 33%에서 완전히 회복된다.

또한 eating disorders에 의한 undernutrition은 배란과 수태에 영향을 미치며 불임치료나 ART 치료에 대한 반응에서도 변화를 보이며 임신과 신생아에 중대한 영향을 미친다. 경미한 eating disorders는 3~5%의 여성에서 나타나며 expected body weight의 85% 미만이거나 체질량 지수가  $17.5 \text{ kg/m}^2$  미만이면서 체중증가에 대한 심한 두려움을 보이고 body image에 대한 부적절한 인지를 가지고 있는 anorexia nervosa는 젊은 여성의 1% 미만에서 나타난다. 이들은 체중의 증감에 따라 GnRH의 파동성 분비도 같이 증감하는 현상을 보인다.

CDC growth chart를 이용하여 신장과 체중에 맞는 ideal body weight의 목표를 정하고 이에 도달하도록 격려한다. 체중이 목표치 까지 증가 했음에도 불구하고 간혹 무월경 상태로 잇는 경우가 있는데 지방이 들어 있는 음식을 피하면서 지속적인 eating pattern의 장애를 보이는 경우인지 확인해야 한다. ideal body weight의 92+·7% 혹은 처음 월경이 없어진 체중에서 2.05 kg의 체중증가가 된 후 6개월 내에 86% 정도에서 월경이 돌아오게 된다. 지속적인 무월경은 eating disorder의 기간이 길다는 뜻이며 affective disorder가 있을 가능성이 있다.

### III-1-1. Effects on fertility

정상체중에서 10~15%의 체중감소가 있는 경우 gonadotropin-releasing hormone의 분비와 dopaminergic, opioid system regulation의 변화로 월경이 중지하게 된다. Bulimia nervosa의 경우 정상 체질량 지수에서도 희소월경 증상을 보인다. 전체 불임 클리닉 환자의 8%가 anorexia nervosa나 bulimia nervosa이며 9%는 다른 비특이적인 eating disorder와 연관성이 있다. Bulimia nervosa 173명의 환자를 11.5년간 follow up 한 보고에서는 75% 여성이 한번이라도 임신을 했으며 2% 만이 불임이었다고 보고 하였다.

### III-1-2. Effects on treatment for infertility

저체중은 불임여성에 있어서 임신 가능성에 대한 예측인자는 아니며 희소월경 환자에서 GnRH의 사용 후 임신율은 체중이나 체중감소와 무관하다. Assisted reproduction (ART) treatment 주기당 출산율은 경우 체질량 지수가  $<20 \text{ kg/m}^2$ 인 여성은 22%, 저체중 여성은 21%, BMI  $20\sim 25 \text{ kg/m}^2$ 인 여성은 15%라고 보고되었으며 또 다른 보고에서 체질량 지수가  $18.5 \text{ kg/m}^2$  미만인 여성과  $18.5\sim 25 \text{ kg/m}^2$  사이인 여성간의 주기당 생존아 출산률의 차이가 없다고 보고하여 불임치료시 저체중은 영향이 없는 것으로 볼 수 있다.

### III-1-3. Effects on pregnancy

Anorexia nervosa의 과거력이 있는 여성은 대조군 13%에 비해 높은 27%의 유산율을 보고하였으나 또 다른 연구에서 anorexia or bulimia가 있는 여성에서 치료적 유산이 많다고 보고하였다. Eating disorder가 있는 여성들은 임신 중에 hyperemesis gravidarum, anaemia, 체중증가의 실패, 자궁내 태아 성장의 장애, 조산 등이 나타날 가능성이 높다.

저체중인 여성은 임신전 체중과 임신기간 안의 체중증가의 중요성은 매우 크다. 임신 전에 저체중인 여성은 임신 동안 체중증가가 정상적이면 정상 체중아를 분만할 수 있다. 저체중인 임부의 저체중아 출산이나 조산을 방지하기 위해서는 임신 전 eating disorder의 치료와 안정화가 가장 중요하며 임신 기간 동안에 적절한 체중증가가 중요하다.

## III-2. 운동선수에서의 무월경

심한 운동을 하는 여성에서 황체기가 짧게 나타나거나 심지어는 무월경을 보이는 경우도 있다. 운동을 초경이전에 시작한 경우에는 초경이 3년 이상 늦어지며 그 이후에도 월경불순을 보인다. 규율이 엄격하거나 social isolation, support system의 결여, disordered eating의 가족력이 있는 경우가 많은 관련이 있다. 특히 체조, 발레, 육상과 같은 endurance activities를 하는 경우 빈도가 높다. 정상적인 방과 후 운동은 월경에 영향을 주지 않는다. 또한 심한 운동을 하는 사춘기 여아는 사춘기 발달이 늦다. 운동을 시작한 연령과 운동강도에 따라 무월경이 다르게 나타나는데 젊고 미산인 경우 더 많이 나타난다. 심한 운동에 의한 월경불순과 관련된 요소는 Table 3에 정리 하였다.

무월경을 보이는 원인으로는 체지방이 critical level 이하인 것과 stress 그 자체가 영향을 미치며 체중이  $51.7 \text{ 5kg}$  이하이거나  $4.5 \text{ kg}$  이상의 체중감소가 있는 경우 월경의 문제가 생긴다. 임계체중 가설은 월경의 시작과 규칙적인 월경을 유지하는 것은 critical level 이상의 체중을 유지하여 critical point 이상의 체지방을 유지하여야 한다는 것이다. 체지방은 fatness의 지표가 되는데 16세 여아의 10th percentile 인 체지방이 22% 이상이 되어야 월경이 규칙적인 상태로 유지할 수 있으며, 13세 여아는 17% 이상의 체지방이 있어야 월경을 시작할 수 있다. 신장 대비 체중에 비하여 10~15% 이상의 체중감량이 있을 경우 체지방의 1/3이 없어지는 것이 되며 체지방이 22% 이하로 떨어지면서 비정상적인 월경을 보인다. 실제 체중의 변화는 없으나 가지고 있던 체지방의 50% 이상이 감소되어 체지방이 22% 이하로 감소되면 속발성 무월경에 빠지게 된다. 임계 체중 이론이 원인과 결과 관계인지 아니면 단순한 상관관계인지에 대해서는 아직 논란이 되고 있다. 체지방이 임계체중 이론과 관련된 물질로 연구가 되고 있는

Table 3. Factors associated with low bone density in athletes

---

Low weight
Low percentage of body fat
Low estrogen
Delayed puberty
Duration of amenorrhea (present and past history)
Low use of oral contraceptives and other estrogens
Low androgen levels
Low calcium intake
High fiber intake
Increased cortisol levels and increased increment during exercise
Eating disorders
Family history of osteoporosis
Lack of mechanical load

---

leptin이라는 물질을 통하여 brain과 연관성을 보이며 이로서 생식기능에 관여하게 된다. 그러나 여성 운동 선수가 부상을 당하여 체중과 체지방량의 변화가 없어도 에너지 소모가 줄어들면 월경이 회복되는 예로 보아 체지방이나 임계체중만으로 운동선수의 무월경의 기전을 설명하기는 어렵다. 최근 연구에서 정상적인 생리주기를 가지는 여성에서 운동처방과 함께 제한적인 에너지 섭취를 하는 군과 균형 잡힌 에너지 섭취를 하는 군을 비교하였을 때 제한적인 에너지를 섭취하는 경우 LH 박동성 분비에 이상이 생겨 무월경의 원인인자가 과다운동에 의한 체지방 및 체중감소가 아니라 에너지 균형이 더 중요한 인자임을 시사하고 있다.

High energy output, stress와 더불어 체지방이 낮은 경우 이들이 생식기능에 영향을 미치게 된다. 즉 에너지 소모는 많으면서 섭취는 낮은 상태여서 negative energy balance를 보이는 여성은 배란장애가 오며 월경불순이 오게 된다. 체지방이 낮은 것으로 예측되는 낮은 leptin level 보다 운동을 심하게 하는 사람의 leptin 치는 더욱더 낮은 것을 볼 수 있다. Leptin level이 낮은 경우 생식기능과 갑상선 기능의 저하를 보이며 체지방 감소와 negative energy balance에 의한 brain-adrenal activity의 증가를 보인다. 체지방의 양이 적당하지 않을 경우 estrogen 대사에 영향을 미쳐 biological active한 estrogen을 inactive한 catecholesterogen으로 전환하는데 2-hydroxyestrone으로의 전환의 양은 체지방과 역비례한다. 운동 중에 endogenous opioid의 생성이 증가하고 CRH가 직접적으로 hypothalamic GnRH secretion을 억제함으로써 배란장애를 유발한다. 또한 negative energy balance 상태에서 무월경이 된 경우 IGFBP-1의 증가와 insulin 민감성의 증가, IGF-1의 결핍 성장호르몬의 증가 등을 볼 수 있다. 시상하부에서의 IGFBP-1의 증가는 IGF-1의 activity가 제한되어 GnRH 분비를 억제하는 또 하나의 mechanism이 된다. 일반적으로 체지방이 15% 이하가 되거나 leptin의 농도가 3 ng/ml 이하인 경우 월경불순이나 무월경이 생길 가능성이 높다. 과체중인 여성에서 leptin이 높은 것은 leptin은 낮은 농도에서만 기능이 있는 것으로 생각된다. Leptin이 낮은 것은 성장이나 생식기능보다는 지방저장을 주로 하도록 하며 hyperphagia, energy 소

모의 감소, gonadotropin secretion의 감소와 생식기능의 감퇴를 유발한다.

조기에 발견하는 경우 단순히 체중증가만으로도 그 예후는 양호하다. 운동에 의한 월경불순 및 무월경과 골밀도와의 연관성에서 대한 연구에서 체중과 월경불순 정도는 요추 골밀도의 43%까지 예측할 수 있다고 보고 하였으며 또 여기에 초경연령까지 고려하면  $R^2=0.71$ 로 예측도를 보인다. 여성운동 선수에서 골다공증의 위험도는 Table 3과 같다.

## 참 고 문 헌

- Blais MA, Becker AE, Burwell RA, Flores AT, Nussbaum KM, Greenwood DN, Ekeblad ER, Herzog DB. Pregnancy: outcome and impact on symptomatology in a cohort of eating-disordered women. *Int J Eat Disord* 2000; 27: 140-9.
- Bulik CM, Sullivan PF, Fear JL, Pickering A, Dawn A, McCullin M. Fertility and reproduction in women with anorexia nervosa: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 130-5.
- Crow SJ, Thuras P, Keel PK, Mitchell JE. Long-term menstrual and reproductive function in patients with bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1048-50.
- DiCarlo C, Palomba S, DeFazio M, et al. Hypogonadotropic hypogonadism in obese women after biliopancreatic diversion. *Fertil Steril* 1999; 72: 905.
- DiCarlo C, Tommaselli G, DeFillip E, et al. Menstrual status and seru, leptin levels in anorectic and in menstruating women with low body mass indexes. *Fertil Steril* 2002; 78: 376.
- Elias SG, van Noord PAH, Peeters PHM, den Tonkelaar I, Grobbee DE. Childhood exposure to the 1944-1945 Dutch famine and subsequent female reproductive function. *Hum Reprod* 2005; 20: 2483-8.
- Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Tanbo T, Abyholm T. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 1086-91.
- Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, Omland AK, Abyholm T, Tanbo T. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 2004; 19: 2523-8.
- Frisch RE. Fatness and fertility. *Sci Am* 1988; 88.
- Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974; 185: 949.
- Golden NH, Jacobson MS, Schbendach J, et al. Resumption of menses in anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 16.
- Herzog DB, Dorer DJ, Keel PK, Selwyn SE, Ekeblad ER, Flores AT, Greenwood DN, Burwell RA, Keller MB. Recovery and relapse in anorexia and bulimia nervosa: a 7.5-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 829-37.
- Krepe RE, Churchill BH, Strauss J. Long-term outcome of adolescents with anorexia nervosa. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1322.
- Laughlin GA, Dominguez CE, Yen SS. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 25-32.
- Perkins RB, Hall JE, Martin KA. Neuroendocrine abnormalities in hypothalamic amenorrhea: spectrum, stability,

- and response to neurotransmitter modulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1905.
- Shomento SH, Kreipe RE. Menstruation and fertility following anorexia nervosa. *Adolesc Pediatr Gynecol* 1994; 7: 142.
- Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, Karalis A, Mantzoros CS. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004; 35: 987-97.
- Wittmer C, Ohl J, Bailly M, Bettahar-Lebugle K, Nisand I. Does body mass index of infertile women have an impact on IVF procedure and outcome? *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 547-52.